

ГЛАВА 2.7.1

МИНИМАЛЬНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К ОРГАНИЗАЦИИ И УПРАВЛЕНИЮ ПРЕДПРИЯТИЕМ ПО ПРОИЗВОДСТВУ ВАКЦИН

РЕЗЮМЕ

Данные рекомендации устанавливают требования к управлению предприятием по производству вакцин в соответствии с Главой 1.1.8 «Принципы производства ветеринарных вакцин». Производители должны брать данные рекомендации за основу при разработке специальных правил, адаптированных к их индивидуальным потребностям. Многие общие принципы управления лабораторией, изложенные в Главе 1.1.1 «Управление ветеринарными лабораториями», применимы к производству вакцин, включая ответственность, административное управление, инфраструктуру, трудовые ресурсы и соответствие.

Для выполнения задач, ответственность за выполнение которых лежит на производителе, необходимо наличие достаточного количества квалифицированного персонала. Персонал должен ясно понимать свою индивидуальную ответственность, которая должна быть зафиксирована. Весь персонал должен знать принципы Надлежащей практики производства (GMP), имеющие к нему непосредственное отношение и пройти начальное и дальнейшее обучение, включая вопросы гигиены, в соответствии с его потребностями. Должны существовать соответствующие процедуры для управления биориском, с целью защиты персонала, предотвращения утечки опасных биологических агентов с предприятия, и предотвращения контаминации продукции на предприятии.

Помещения и оборудование должны быть расположены, спроектированы, сконструированы, адаптированы и должны обслуживаться таким образом, чтобы соответствовать осуществляемой деятельности. Их планировка и конструкция должны минимизировать риск ошибок и позволять проводить эффективную уборку и обслуживание во избежание перекрестной контаминации, скопления пыли и грязи, и вообще, любого неблагоприятного воздействия качество продуктов.

Хорошая документация (включая электронные записи) составляет важную часть системы обеспечения качества и является ключевым аспектом для осуществления деятельности в соответствии с требованиями GMP. Типы используемых документов и электронных средств должны быть определены в системе обеспечения качества производителя. Основная задача системы документации должна состоять в установлении, контроле, мониторинге и учете всей деятельности, которая прямо или косвенно влияет на качество продуктов. Система управления качеством должна включать достаточно подробной информации для общего понимания требований помимо достаточного количества записей процессов и оценки наблюдений.

Любая деятельность, выполняемая сторонними организациями, должна быть должным образом определена, согласована и проконтролирована с тем, чтобы избежать непонимания, которое может привести к неудовлетворительному качеству продукции или операции. Письменные договоры должны охватывать деятельность, выполняемую третьими организациями, связанные с этой деятельностью продукцию и операции, а

также любые технические соглашения. Все договоренности касательно деятельности, выполняемой сторонними организациями, включая любые предложенные изменения в технических и других аспектах должны соответствовать действующему регламенту и разрешению на реализацию продукта, о котором идет речь. В тех случаях когда держатель разрешения на торговлю и производитель являются разными лицами, необходимо предпринять соответствующие действия чтобы учесть принципы, описанные в данной главе.

Все жалобы и другая информация по потенциально дефектной продукции необходимо внимательно рассматривать в соответствии с письменной процедурой. Для оценки жалоб и, если нужно, для инициации быстрого и эффективного отзыва продукции, признанной дефектной или в отношении дефективности которой имеются подозрения, должна существовать система.

С целью мониторинга внедрения и соответствия принципам GMP, а также предложения необходимых коррективных мер необходимо проводить внутренние инспекции.

1. Правила для персонала

Создание и поддержание удовлетворительной системы обеспечения качества и должное производство ветеринарных вакцин зависит от людей. По этой причине, для выполнения всех задач, ответственность за выполнение которых лежит на производителе необходимо наличие достаточного количества квалифицированного персонала. Персонал должен ясно понимать свою индивидуальную ответственность, которая должна быть зафиксирована. Весь персонал должен знать принципы Надлежащей практики производства (GMP), имеющие к нему непосредственное отношение и пройти начальное и дальнейшее обучение, включая вопросы гигиены, в соответствии с его потребностями.

1.1. Общие правила

- i) У производителя должно быть достаточное количество персонала, с необходимой квалификацией и практическим опытом. Объем обязанностей персонала не должен быть слишком большим, чтобы не представлять риск для качества.
- ii) Производитель должен иметь схему организационной структуры. Люди на ответственных должностях должны выполнять особые обязанности, записанные в должностных обязанностях и адекватные полномочия для выполнения своих обязанностей. Их обязанности могут быть делегированы назначенным заместителям, имеющим удовлетворительный уровень квалификации. Что касается применения GMP, то у персонала не должно быть никаких пробелов или необъяснимого наложения обязанностей.

1.1.1. Ключевой персонал

- i) Ключевой персонал включает руководителя производства, руководителя контроля качества, руководителя по упаковке и распределению, руководителя технической службы и персонала, ответственного за выпуск партии. Обычно ключевые посты должен занимать персонал, работающий на полную ставку. Должности руководителей производства и контроля качества должны занимать различные лица независимо друг от друга. В больших организациях, может быть необходимо, делегировать некоторые функции.

1.1.2. Обучение

- i) Руководитель должен обеспечить проведение обучения для всего персонала, кто вследствие своих обязанностей должен посещать производственные зоны и контрольные лаборатории (включая технический, персонал по обслуживанию и персонал, осуществляющий уборку), а также для любого другого персонала, чья деятельность должна сказываться на качестве продукта.
- ii) Кроме базового обучения по теории и практики GMP, вновь нанятый на работу персонал должен проходить обучение, которое соответствует закрепленным за ним обязанностям. Кроме того должно проводиться непрерывное обучение, чья практическая эффективность должна периодически оцениваться. Должны иметься в наличии программы обучения, утвержденные квалифицированным персоналом. Необходимо вести записи об обучении.
- iii) Персонал, работающий в зонах, где есть угроза контаминации, например, в чистых зонах или зонах, где работают с высокоактивными, токсичными, инфекционными или аллергенными веществами, должен проходить специальное обучение (Смотри Раздел 2.4 *Особые требования к производству вакцин*).
- iv) Нежелательно, чтобы посетители и персонал, не прошедший обучение, посещал производственную зону и зону контроля качества. Если это неизбежно, то их необходимо проинформировать заранее о личной гигиене и специальной защитной одежде. За ними необходимо пристально наблюдать.
- v) Во время занятий необходимо обсуждать понятия в области обеспечения качества и все мероприятия, способные улучшить их понимание и использование.

1.1.3. Персональная гигиена

- i) Должны быть созданы детализированные программы по гигиене, которые должны быть адаптированы под различные нужды внутри предприятия. Они должны включать процедуры, относящиеся к здоровью, гигиеническим практикам и одежде персонала. Каждое лицо, которое в соответствии со своими обязанностями должно посещать зоны производства и контроля, должно хорошо понимать и строго соблюдать эти процедуры. Руководство должно продвигать программы по гигиене, они должны широко обсуждаться во время занятий.
- ii) Весь персонал проходит медицинский осмотр после приема на работу. Производитель отвечает за наличие инструкции, где предусмотрена процедура сообщения производителю о санитарных условиях, имеющих значение для качества продукции. После первого медицинского осмотра, осмотр необходимо производить, когда существует рабочая или индивидуальная необходимость.
- iii) Необходимо предпринять меры, чтобы ни одно лицо, болеющее инфекционным заболеванием, или имеющее открытые поражения на поверхности тела не участвовало в производстве вакцины.

- iv) Любое лицо, посещающее производственные площади должен иметь на себе защитную одежду, соответствующую выполняемой деятельности.
- v) Употребление пищи, напитков, жевание и курение, хранение еды, напитков, сигарет, персональных лекарств в производственных помещениях и помещениях для хранения должно быть запрещено. В целом любые негигиеничные действия в производственных помещениях или в других помещениях, где возможно отрицательное воздействие на продукт должно быть запрещено.
- vi) Необходимо избегать прямой контакт между руками оператора и продуктом, а так же с любой частью оборудования, которое контактирует с продуктом.
- vii) Необходимо проинструктировать персонал, чтобы он пользовался оборудованием для мытья рук.
- viii) Любые специальные требования для производства асептических или стерильных препаратов, имеющих отношение к производству, описаны в 2.4. *Особые требования к производству вакцин.*

1.2. Особые требования к персоналу, задействованному в производстве вакцин

- i) Весь персонал (включая персонал, задействованный в уборке и техническом обслуживании) работающий в помещениях, где осуществляется производство иммунологических продуктов, должен пройти обучение и получить информацию по гигиене и микробиологии. Он должен получить дополнительное образование по продуктам, с которыми он работает.
- ii) Ответственный персонал должен пройти формальное обучение по некоторым или всем требуемым областям.
- iii) Персонал должен быть защищен от возможной инфекции биологическими агентами, используемыми в производстве. В случае обнаружения биологических агентов, которые могут вызвать болезнь у людей необходимо предпринять адекватные меры для предотвращения инфицирования персонала, работающего с агентом или экспериментальными животными.
- iv) При необходимости, персонал должен быть вакцинирован и подвержен медицинскому осмотру.
- v) Необходимо принять соответствующие меры для предотвращения выноса персоналом, работающим курьерами, биологических агентов за пределы предприятия. В зависимости от типа биологического агента такие меры могут включать полную смену одежды и обязательный прием душа перед выходом из производственной зоны.
- vi) Что касается иммунологических продуктов риск контаминации или перекрестной контаминации персоналом является особенно важным.
- vii) Предотвращение контаминации персоналом, задействованным в производстве, должно быть достигнуто посредством мер и процедур,

направленных на обеспечение использования соответствующей защитной одежды во время разных этапов процесса производства.

- viii) Предотвращение перекрестной контаминации персоналом, задействованным в производстве, должно быть достигнуто посредством мер и процедур, направленных на то, чтобы они не переходили из одной зоны в другую, если они не приняли соответствующие меры для устранения риска контаминации. В течение рабочего дня персонал не должен перемещаться из зон, где вероятно контаминация живыми микроорганизмами или где содержатся животные на участках, где работают с другими продуктами или организмами. Если такой путь является неизбежным, то персонал, задействованный в производстве, должен соблюдать четко определенные процедуры деконтаминации, включая переодевание и переобувание, и при необходимости, прием душа.
- ix) Если сотрудник вошел в зону с системой защиты, где с организмами не работали в открытом цикле в течение последних 12 часов, для проверки культур в герметично закупоренных плашках, поверхность которых была деконтаминирована, то это не будет считаться риском контаминации за исключением случаев, когда организм является экзотическим.

2. Требования к помещениям и оборудованию

Помещения и оборудование должны быть расположены, спроектированы, сконструированы, адаптированы и должны обслуживаться таким образом, чтобы соответствовать осуществляемой деятельности. Их планировка и конструкция должны минимизировать риск ошибок и позволять проводить эффективную уборку и обслуживание во избежание перекрестной контаминации, скопления пыли и грязи, и вообще, любого неблагоприятного воздействия на качество продуктов.

Помещения и оборудование, используемые для важных операций, должны быть квалифицированы.¹

Дополнительные требования к помещениям и оборудованию, используемому в асептических препаратах, изложены в 2.4 *Особые требования к производству вакцин*

2.1. Общая информация

- i) Помещения должны быть расположены в среде, которая, если рассматривать вместе с мерами по защите производства, представляет минимальный риск контаминации материалов или продуктов. Исследовательская деятельность и деятельность по разработке, связанная с организмами, с которыми запрещена работать в данных помещениях, должна осуществляться в зданиях, расположенных отдельно от производственных объектов.
- ii) Помещения должны поддерживаться в должном состоянии, а ремонтные работы и работы по обслуживанию не должны представлять угрозу качеству продукции. Их необходимо убирать и

¹ Данная квалификация должна проводиться в соответствии с правилами, изложенными в PIC/S (см Библиографию)

где необходимо продезинфицировать в соответствии с детализированными письменными процедурами.

- iii) Освещение, температура, влажность и вентиляция должны быть на соответствующем уровне и данные факторы не должны негативно влиять, прямо или косвенно, ни на лекарственные препараты во время производства и хранения, ни на точное функционирование оборудования.
- iv) Помещения должны быть спроектированы и оборудованы таким образом, чтобы обеспечить максимальную защиту от насекомых или других животных.
- v) Необходимо предпринимать меры для предотвращения посещения предприятия посторонними людьми. Производственные зоны, зоны хранения и контроля качества не должны использоваться для прохода сотрудников, которые в них не работают.

2.2. Зоны для хранения

- i) Зоны хранения должны быть достаточно вместительны, чтобы в них можно было хранить различные категории материалов и продукции: сырье, упаковочный материал, промежуточную, нефасованную и готовую продукцию, продукцию, находящуюся под карантином, выпущенную в реализацию, отбракованную продукцию, возвращенную и отозванную продукцию.
- ii) Зоны хранения должны быть спроектированы или адаптированы таким образом, чтобы обеспечить хорошие условия хранения. В частности они должны быть чистыми, сухими. В них должен поддерживаться приемлемый температурный режим. Там, где требуются особые условия (например, температура, влажность), они должны проходить валидацию, проверку и мониторинг.
- iii) Шлюзы для разгрузки и погрузки должны защищать материалы от погодных явлений. Зоны приемки должны быть спроектированы и оборудованы таким образом, чтобы при необходимости перед отправкой на хранение получаемые контейнеры можно было помыть.
- iv) Там, где статус карантина гарантируется хранением в отдельных зонах, эти зоны должны быть ясно промаркированы и доступ туда должен быть разрешен только уполномоченному персоналу. Любая система, заменяющая физический карантин, должна быть защищена эквивалентным образом.
- v) В зонах хранения сырья должны находиться участки для пробоотбора. Если отбор проб осуществляется в зоне хранения, то пробоотбор должен осуществляться таким образом, чтобы предотвратить контаминацию или перекрестную контаминацию.
- vi) Отбракованные, отозванные или возвращенные материалы и продукция должны храниться в отдельных зонах.

- vii) Высоко активные материалы или продукты должны храниться в безопасных и защищенных зонах.
- viii) Печатные упаковочные материалы могут быть критичны для соответствия вакцины и необходимо уделять должное внимание безопасному и защищенному хранению материалов.

2.3. Производственные помещения – общие требования

- i) Помещения должны быть расположены таким образом, чтобы производство осуществлялось в зонах, соединенных в логическом порядке в соответствии с последовательностью операций и требуемым уровнем чистоты.
- ii) Организация пространства рабочего и межоперационного для хранения должна позволять осуществить логическое размещение оборудования и материалов для минимизации риска смешения различных медицинских продуктов и их компонентов, для предотвращения перекрестной контаминации и сведения к минимуму рисков пропуска или неправильного применения этапов производства или контроля.
- iii) Там, где сырье, первичная упаковка, промежуточный или нефасованный материал подвергается воздействию окружающей среды, внутренние поверхности (стены, полы и потолки) должны быть гладкими, без трещин и открытых стыков. С них не должны сыпаться твердые частицы, и они быть доступны для эффективной уборки и, если необходимо, дезинфекции.
- iv) Трубы, осветительные приборы и вентиляция должны быть спроектированы и располагаться таким образом, чтобы не было участков трудно доступных для уборки. По мере возможностей, для проведения работ по обслуживанию они должны быть досягаемы с внешней стороны производственной зоны.
- v) Сливы должны быть адекватного размера и оборудованы трапом. По возможности необходимо избегать наличия открытых стоков, но если они необходимы, то они должны быть неглубокими, чтобы можно было осуществить их уборку и дезинфекцию.
- vi) Производственные зоны должны быть оснащены эффективной системой вентиляции с оборудованием контроля воздуха (включая температуру, и там, где необходимо, влажность и очистку), не причиняя вред продукции, осуществляемой деятельности и внешней среде.
- vii) Взвешивание сырья должно осуществляться в отдельном помещении для взвешивания, предусмотренном для данного использования.
- viii) В местах, где может накапливаться пыль (например, во время пробоотбора, взвешивания, смешивания и переработки, упаковки сухой продукции) необходимо принять меры для предотвращения перекрестной контаминации и проведения уборки.

- ix) Помещения для упаковки вакцин должны быть спроектированы и спланированы таким образом, чтобы избежать путаницы и перекрестной контаминации.
- x) Зоны производства должны быть хорошо освещены, особенно там, где осуществляется визуальный контроль на поточной линии.
- xi) Производственный контроль может осуществляться в производственной зоне, при условии, что он не представляет риск для производства.

2.3.1. Вспомогательные зоны

- i) Комнаты отдыха и уборные должны располагаться отдельно от других зон.
- ii) Помещения для переодевания, мытья рук и туалеты должны находиться в легко доступных местах и рассчитаны на соответствующее количество людей. Туалеты не должны сообщаться с производственными зонами и зонами для хранения.
- iii) Мастерские для осуществления технического обслуживания должны располагаться как можно дальше от производственных зон. Если какие-то части или инструмент хранится в производственной зоне, то их необходимо хранить в помещениях или ящиках, специально предназначенных для этих целей.

2.3.2 Зоны контроля качества

- i) Обычно лаборатории по контролю качества должны располагаться отдельно от производственных зон. Это особенно важно в отношении лабораторий по контролю биопрепаратов, микробиологических препаратов и радиозотопов, которые также должны располагаться отдельно друг от друга.
- ii) Контрольные лаборатории должны быть спроектированы в соответствии с деятельностью, которая будет там осуществляться. Необходимо наличие свободного пространства во избежание путаницы и перекрестной контаминации. Необходимо наличие подходящего пространства для хранения проб и отчетной документации.
- iii) Может быть необходимо наличие отдельных помещений, чтобы защитить точные приборы от вибрации, электрических помех, влажности и т.д.
- iv) Необходимо наличие специальных требований в лабораториях, работающих с определенными веществами, такими как биологическими или радиоактивными пробами.
- v) Виварии должны располагаться отдельно от других зон. Они должны быть оснащены отдельным входом (для входа животных) и системой вентиляции.

2.4. Особые требования к производству вакцин

2.4.1. Производственные зоны

- i) Территория должна быть спланирована таким образом, чтобы была возможность контролировать риск в отношении продукта и окружающей среды. Это можно достичь за счет использования зон с уровнем защиты, чистых, изолированных или контролируемых зон.²
- ii) Работа с живыми биологическими объектами должна осуществляться в изолированных помещениях. Уровень защиты должен зависеть от патогенности микроорганизма и от того, был ли он классифицирован как экзотический.
- iii) Работа с инактивированными биологическими агентами должна осуществляться в чистой зоне. Чистые зоны должны также использоваться при работе с неинфицированными клетками, выделенными из многоклеточных организмов и в некоторых случаях средами, стерилизованными фильтрованием.
- iv) Операции открытого цикла для нестерилизованной продукции и компонентов должны выполняться на рабочем месте, оснащенном оборудованием подачи ламинарного потока в соответствии с правилами для асептических препаратов.
- v) Другие операции по работе с живыми биологическими агентами (контроль качества, исследования, диагностика и т.д.) должны осуществляться изолированно и отдельно, если процесс производства осуществляется в том же здании. Уровень защиты должен зависеть от патогенности биологического агента и от того, был ли он классифицирован как экзотический. Когда проводится диагностика, то всегда существует риск заноса высоко патогенных организмов. Таким образом, уровень защиты должен быть адекватным по отношению к возможным рискам. Уровень защиты может быть также необходим, если контроль качества и другая деятельность выполняется в зданиях, которые находятся в непосредственной близости от производственных помещений.
- vi) Проведение дезинфекции зон с уровнем защиты должно быть легкодоступным. Они должны иметь следующие характеристики:
 - a) отсутствие прямой вентиляции наружу;
 - b) вентиляционная система с отрицательным давлением воздуха. Вытяжка воздуха должна осуществляться через HEPA фильтры (высокоэффективный фильтр для очистки воздуха от твердых частиц) и воздух не должен циркулировать повторно, за исключением той же зоны, и при условии, что применяется дальнейшая фильтрация HEPA (обычно данное условие

² Руководство по квалификации чистых зон представлено в ИСО 14644 и описано в PIC/S GMP Guide (Смотрите ссылки).

соблюдается посредством направления рециркулированного воздуха через фильтры HEPA, работающие от обычной системы питания для данной территории). Однако рециркуляция воздуха между зонами может быть разрешена при условии, что он проходит через два вытяжных фильтра, первый из которых постоянно контролируется на целостность, и существуют адекватные меры для безопасной вентиляции выходящего воздуха, если этот фильтр сломается;

- c) воздух из производственных зон, используемый для работы с экзотическими организмами должен проходить через два набора фильтров HEPA последовательно и воздух из производственных зон не должен проходить повторную циркуляцию;
 - d) система для сбора и дезинфекции жидких промышленных отходов (смотри раздел 2.4.4 *Дезинфекция – уничтожение отходов*);
 - e) помещения для переодевания, спроектированные и используемые в качестве шлюзов и при необходимости оборудованные умывальниками и душевыми. Разность давления воздуха должна быть таковой, чтобы между рабочей зоной и внешней средой не было потока воздуха или риска контаминации внешней одежды, которую одевают за пределами зоны;
 - f) Система шлюзов для перемещения оборудования сконструированная таким образом, чтобы не было потока контаминированного воздуха между рабочей зоной и внешней средой или риска контаминации оборудования внутри шлюза. Шлюз должен быть такого размера, чтобы была возможна эффективная деконтаминация поверхности материалов, которые через нее проходят. Необходимо обращать внимание на наличие таймера на устройстве блокировки двери, чтобы было достаточно времени для эффективной деконтаминации.
 - g) во многих случаях автоклав с двойной дверью для безопасного удаления отходов и размещения стерильных предметов.
- vii) Предприятия по обработке воды и распределительные системы должны быть спроектированы, сконструированы и обслуживаться таким образом, чтобы гарантировать надежный источник воды соответствующего качества. Они не должны работать сверх своей планируемой мощности. Вода для инъекций должна производиться, храниться и распределяться так, чтобы предотвратить рост микроорганизмов, например, посредством циркуляции при температуре выше 70°C.
- viii) Проходы для оборудования и помещения для переодевания должны быть оснащены механизмом блокировки или другой соответствующей системой, для предотвращения открытия более одной двери за раз. Помещения для переодевания должны поставляться со встроенной системой фильтрации воздуха в

соответствии с тем же стандартом, что применяется для рабочей зоны и должны быть оборудованы оборудованием для удаления воздуха для обеспечения адекватной циркуляции воздуха независимо от рабочей зоны. Проходы для оборудования должны быть оборудованы вентиляцией тем же способом, а не вентилируемые проходы или проходы, оборудованные только приборами подачи воздуха, тоже могут использоваться.

- ix)** Производственные операции такие как поддержание клеток, приготовление среды, культивирование вируса и т.д., которые могут привести к контаминации, должны проводиться в разных зонах. Работа с животными и продуктами животного происхождения должна осуществляться с соблюдением определенных мер предосторожности.
- x)** Производственные зоны, где осуществляется работа с биологическими агентами, особенно резистентным к дезинфицированию (например, спорообразующие бактерии), должны располагаться отдельно и должны быть предназначены для данной определенной цели, пока биологические агенты не будут инактивированы.
- xi)** За исключением смешивания и последующей фасовки (например, поливалентной вакциной) внутри зоны разрешается работать только с одним биологическим агентом.
- xii)** Производственные зоны должны быть спроектированы таким образом, чтобы можно было проводить дезинфекцию между производственными циклами с использованием валидированных методов.
- xiii)** Производство биологических агентов может осуществляться в контролируемых зонах, при условии что это происходит в абсолютно закрытом оборудовании, подвергнутом термической стерилизации и все соединения должны быть также подвергнуты термической стерилизации после присоединения и перед отсоединением. Соединения можно устанавливать под ламинарным потоком при условии, что их немного и соблюдаются соответствующие асептические процедуры, и нет угрозы протечки. Параметры стерилизации, используемые перед отсоединением должны быть валидированы в отношении используемых организмов. Различные биологические продукты можно помещать в разные биогенераторы (реакторы) в той же зоне при условии, что нет риска случайной перекрестной контаминации. Однако, организмы на которых распространяются особые требования по уровню безопасности должны находиться в специально для этого предназначенных зонах.
- xiv)** Вход в производственные зоны разрешен только уполномоченному персоналу. Краткие и ясные процедуры должны быть вывешены на обозрение в письменном виде.
- xv)** Производственные зоны и здания должны быть описаны подробно (в планах и письменных пояснениях) так, чтобы назначение и условия использования всех помещений были правильно идентифицированы.

Это же касается биологических агентов, с которыми в них работают. Поток людей и продукции также должен быть четко отмечен.

- xvi) Деятельность, осуществляемая вблизи предприятия также должна быть идентифицирована.
- xvii) Планы зон с защитой и чистых зон должны описывать вентиляционную систему с обозначением воздухозаборников и выпускных отверстий, фильтров и их спецификаций, количество воздухообменов и градиентов давления. На них должны быть обозначены какие градиенты давления контролирует индикатор давления.

2.4.2 Животные и виварии

- i) Виварии должны располагаться отдельно от других производственных помещений и должны быть сконструированы соответствующим образом.
- ii) Необходимо определить, контролировать и регистрировать санитарный статус животных, используемых для производства. Работа с некоторыми животными должна осуществляться в соответствии со специальными фармакопейными статьями (например, SPF стада).
- iii) Животные, биологические агенты и проводимые тесты должны быть объектом идентификации с целью предотвращения любой возможной угрозы.
- iv) В вивариях, где содержатся животные, предназначенные или используемые для производства, необходимо осуществлять соответствующие меры, характерные для зон с системой защиты или чистых зон. Они должны располагаться на расстоянии от других мест, где содержатся животные.
- v) Виварии, где содержатся животные, предназначенные для контроля качества с использованием патогенных биологических агентов, должны быть изолированы.
- vi) Виды животных, которые содержатся в вивариях или в других местах на территории, должны быть идентифицированы.

2.4.3. Оборудование

- i) Оборудование должно быть спроектировано и сконструировано так, чтобы оно отвечало соответствующим требованиям к производителю каждого продукта.
- ii) Перед вводом в эксплуатацию оборудование должно пройти квалификацию и валидацию. В дальнейшем его необходимо регулярно обслуживать и валидировать.
- iii) Там, где необходимо, оборудование должно обеспечивать удовлетворительную первичную защиту биологических агентов.

- iv)** Там, где необходимо, оборудование должно быть спроектировано и сконструировано таким образом, чтобы была возможна легкая и эффективная деконтаминация или стерилизация.
- v)** Закрытое оборудование, использованное для первичной защиты биологических агентов, должно быть спроектировано и сконструировано таким образом, чтобы предотвратить любую течь или образование капель или взвешенных частиц.
- vi)** Входы и выходы для газов должны быть защищены, чтобы обеспечить адекватную защиту, например, использованием стерильного гидрофобного фильтра.
- vii)** Занос или удаление материала должно осуществляться с использованием стерилизуемой закрытой системы или по возможности в соответствующем ламинарном потоке.
- viii)** Там, где необходимо, оборудование должно быть должным образом стерилизовано перед использованием, предпочтительно сжатым сухим паром. Могут также использоваться другие методы, если стерилизация паром не может быть применена из-за природы оборудования. Нельзя пренебрегать такими устройствами как настольная центрифуга и водяные бани.
- ix)** Оборудование, используемое для очистки, сепарации или концентрации должно быть простерилизовано или дезинфицировано, по крайней мере, между использованием для различных продуктов. Действие методов стерилизации на эффективность и годность оборудования необходимо изучать для определения сроков службы оборудования.
- x)** Все процедуры стерилизации должны быть валидированы.
- xi)** Оборудование должно быть спроектировано таким образом, чтобы предотвратить возможность спутать различные организмы или продукты. Трубы, клапаны и фильтры должны быть идентифицированы в соответствии с их функцией.
- xii)** Отдельные инкубаторы должны использоваться для инфицированных и неинфицированных контейнеров, а так же вообще для различных организмов или клеток. Инкубаторы, содержащие более чем один тип организмов или клеток, будут приемлемы, если предпринимаются адекватные шаги для герметизации, деконтаминации поверхности и разделения контейнеров.
- xiii)** Сосуды для культуры и т.д. должны быть промаркированы в индивидуальном порядке. Уборка и дезинфекция предметов может быть трудной и этому необходимо уделять особое внимание.
- xiv)** Оборудование, используемое для хранения биологических агентов или продуктов, должно быть спроектировано и использовано таким образом, что бы предотвратить любую путаницу. Все, содержащиеся на складе наименования, должны быть четко и недвусмысленно промаркированы. Они должны храниться в герметичных контейнерах. Такие единицы хранения как посевные культуры клеток

и организмов должны храниться в специальном предназначенном для этого контейнере.

- xv) Соответствующее оборудование, например требующее контроль температуры, должно быть оснащено системами регистрации и аварийной регистрации.
- xvi) Во избежание сбоев в работе необходимо использовать систему профилактических работ по обслуживанию вместе с трендовым анализом зарегистрированных данных.
- xvii) Загрузка лиофилизаторов требует наличия соответствующей чистой или изолированной зоны. При разгрузке лиофилизаторов происходит контаминация ближайшей окружающей среды. Таким образом, при применении лиофильных сушек с одной камерой чистое помещение должно быть деконтаминировано перед следующей производственной партией за исключением тех случаев, когда она содержит те же организмы, а лиофильные сушки с двумя камерами должны быть стерилизованы после каждого цикла, если их не открывают в чистой зоне.
- xviii) Лиофильные сушки необходимо стерилизовать перед использованием, предпочтительно спрессованным сухим паром. В случае производственного цикла, они должны быть стерилизованы, по крайней мере, после каждого цикла.

2.4.4. Дезинфекция - уничтожение отходов

- i) Дезинфекция и уничтожение отходов и сточных вод может быть особенно необходимо в случае производства иммунологических продуктов. Необходимо обратить особое внимание на процедуры и оборудование во избежание контаминации окружающей среды, а также их валидации или квалификации.

3. Правила, регулирующие документацию

Документация по предприятию должна находиться в досье предприятия.

3.1. Принцип

Хорошая документация составляет важную часть системы обеспечения качества и является ключевой для осуществления деятельности в соответствии с требованиями GMP. Различные типы используемых документов и носителей информации должны быть определены в системе управления качеством производителя. Документы могут быть в разных формах, включая бумажные, электронные носители и фотографии. Основная цель ведения документации состоит в установлении, контроле, мониторинге и регистрации всей деятельности, которая прямо или косвенно влияет на все аспекты, влияющие на качество продукции. Помимо ведения достаточного количества регистрационных записей по различным процессам и оценки любых наблюдений система управления качеством должна включать достаточное количество технической информации, чтобы улучшить общее понимание требований, чтобы можно было продемонстрировать их постоянное выполнение.

Существует два основных вида документации, используемой для управления и ведения регистрационных записей по соответствию GMP: инструкции (указания, требования) и записи или отчеты.

Для обеспечения точности, целостности, доступности и читаемости документации необходимо осуществлять соответствующий контроль. В инструкциях не должно быть допущено ошибок, и они должны быть доступны в письменном виде. Они включают электронные записи, данные из которых могут быть переданы в форме, которую можно прочитать.

3.2. Требуемая документация

i) **Досье предприятия:** документ, описывающий деятельность предприятия по GMP.

3.2.1. Инструкции

i) **Спецификации** подробно описывают требования, которым должны соответствовать используемые или получаемые продукты или материалы. Они служат в качестве основы для оценки качества.

ii) **В инструкциях по процессу производству, переработке, упаковке и тестированию** дана детальная информация по используемым сырью, оборудованию и компьютеризированным системам (если таковые имеются) и указаны правила по переработке, упаковке, пробоотбору и тестированию. Контроль в процессе производства и аналитические технологии, применяемые в отношении процесса, должны быть указаны, где это необходимо, вместе с критериями соответствия.

iii) В **протоколах** даны инструкции для выполнения и записи определенных скрытых операций.

iv) **Технические соглашения** должны быть согласованы между заказчиками и подрядчиками, при выполнении работ сторонними организациями.

3.2.2. Регистрационные записи или отчеты

i) В **регистрационных записях** регистрируются различные действия, предпринимаемые для демонстрации соответствия с инструкциями, включая деятельность, события, расследования в отношении производимых партий, а также история каждой партии продукта от начала производства до ее окончательного распределения. Регистрационные записи включают исходную информацию для составления других учетных записей. Что касается электронных регистрационных записей, то регламентированные пользователи должны определить, какие данные должны использоваться как исходные данные. По крайней мере, все данные, на которых основаны решения по качеству, определяются как исходные данные.

ii) В **сертификатах анализа** дается обобщающая информация по результатам тестирования проб продукции или материалов¹ вместе с оценкой на соответствие указанной спецификации.

- iii) В **отчетах** документируется выполнение определенных задач, проектов или исследований вместе с результатами, заключениями и рекомендациями.

3.3. Создание и контроль документации

- i) Необходимо определить и использовать все типы документов. Требования в равной степени применяются ко всем формам документации. Необходимо понимать, документировать, валидировать комплексные системы и применять адекватные контрольные меры. Много документов (инструкции или регистрационные записи) могут существовать в гибридной форме, то есть некоторые элементы могут быть исполнены в электронной форме, а другие на бумажном носителе. Отношения и контрольные меры относительно главных документов, официальных копий, обработки данных регистрационных записей необходимо устанавливать как для гибридных, так и для гомогенных систем. Необходимо применять соответствующие контрольные меры для электронных документов, таких как шаблоны, формы и основные документы. Соответствующие контрольные меры должны применяться для обеспечения целостности и подлинности регистрационных записей в течение всего срока хранения документации.
- ii) Проектирование, подготовка, рассмотрение и распространение документации должно осуществляться внимательно. Они должны соответствовать релевантным частям нормативной документации, досье авторизации производства и торговли. При копировании рабочей документации с основных документов нельзя допускать ошибки в процессе копирования.
- iii) Документы с инструкциями должны быть утверждены, подписаны и датированы соответствующими уполномоченными лицами. Документы должны иметь недвусмысленное содержание, и они должны быть идентифицированы однозначно. Должна быть определена дата вступления в силу.
- iv) Документы, содержащие инструкции, должны быть изложены по порядку и не должны представлять трудности для проверки. Стиль и язык документов должен соответствовать предназначенной цели. Стандартные операционные процедуры (СОПы), рабочие инструкции и методы должны быть написаны в повелительном наклонении.
- v) Документы в рамках системы управления качеством должны рассматриваться на регулярной основе и постоянно обновляться.
- vi) Документы не должны быть рукописными; однако в документах, где нужно вставить данные, должно быть оставлено место для внесения этих данных.

3.4. Надлежащие практики ведения документации

- i) Данные, записанные от руки, должны быть четкими, читаемыми, нестирающимися.
- ii) Регистрационные данные должны вноситься в документ во время осуществления действия и таким образом, чтобы было возможно проследить всю важную деятельность, касающуюся производства вакцин.

- iii) Любые изменения в записях в документах должны быть датированы и подписаны. Изменения должны быть внесены таким образом, чтобы исходная информация была читаемой. При необходимости следует указать причину изменений.

3.5. Хранение документов

- i) Необходимо четко определить какая запись относится к деятельности по производству и где эта запись расположена. Необходимо предпринимать меры безопасности для обеспечения целостности записей в течение периода хранения и при необходимости валидировать.
- ii) Особые требования применяются к документации на партию, которая должна храниться в течение одного года после истечения срока годности партии или в течение 5 лет после сертификации партии уполномоченным лицом, в зависимости от того, какой срок является более длительным. Для экспериментальных вакцин документация на партию должна храниться, по крайней мере, в течение 5 лет, после завершения или официальной остановки последнего клинического испытания, в котором использовалась партия.

Для других типов документации период хранения зависит от той деятельности, которую подкрепляет документация. Важная документация, включая исходные данные (например, относящиеся к валидации и стабильности), содержащая информацию по разрешениям на продажу, должна храниться до тех пор, пока разрешение имеет силу. Можно считать приемлемым удаление определенной документации (например, исходные данные, подкрепляющие отчеты о валидации или отчеты о стабильности), где данные были полностью заменены новыми данными.

Более подробную информацию по документации можно найти в руководстве PIC/GMP (PIC/S, PE 009-11 (Часть 1) Смотри список литературы).

4. Правила, регулирующие деятельность, выполняемую сторонними организациями

4.1. Принцип

Любая деятельность, выполняемая сторонними лицами, должна быть четко определена, согласована и одобрена во избежание непонимания, которое может возникнуть в отношении продукта или деятельности несоответствующего качества.

4.2. Общая информация

- i) Должен быть в наличии письменный контракт на всю деятельность, выполняемую сторонними организациями, продукт и операции, в отношении которых она осуществляется и любые технические соглашения, заключаемые в отношении ее.
- ii) Условия деятельности, выполняемой сторонними организациями, включая любые предложенные изменения в технических и других соглашениях должны соответствовать действующим регламентам и при необходимости разрешению на продажу соответствующим продуктом

- iii) Когда обладатель разрешения на торговлю и производитель не являются одним и тем же лицом, необходимо предпринимать соответствующие действия с учетом принципов, описанных в данной главе.

4.3. Заказчик

- i) Система качества фармацевтических препаратов заказчика включает контроль и рассмотрение любой деятельности, выполняемой сторонними организациями. Заказчик полностью несет ответственность за обеспечение наличия процессов гарантирующих контроль деятельности, выполняемой сторонними организациями. Эти процессы должны включать принципы управления рисками при обеспечении качества.
- ii) До деятельности, выполняемой сторонними организациями, заказчик несет ответственность за оценку легитимности, соответствия и компетентности исполнителя в успешном выполнении деятельности. Исполнитель также несет ответственность за выполнение принципов и руководства GMP посредством контракта.
- iii) Заказчик должен обеспечить исполнителя всей информацией и необходимыми знаниями для правильного выполнения обусловленных контрактом мероприятий в соответствии с действующими регламентами и санкционирования торговли соответствующим продуктом. Заказчик должен гарантировать, чтобы исполнитель знал обо всех проблемах, касающихся продуктов или деятельности, которые могут представлять угрозу для его помещений, оборудования, сотрудников, других материалов или продуктов.
- iv) Заказчик должен осуществить аудит, мониторинг и контроль эффективности деятельности исполнителя, а также идентификации и внедрения любых необходимых изменений.
- v) Заказчик должен нести ответственность за рассмотрение и оценку регистрационных записей и результатов, относящихся к деятельности, выполняемой сторонними организациями. Он должен также гарантировать, сам или на основании подтверждения уполномоченного исполнителем лица, чтобы все продукты и материалы, доставленные ему исполнителем, были подвержены обработке в соответствии с GMP и разрешением на торговлю.

4.4. Исполнитель

- i) Исполнитель должен быть способным удовлетворительно выполнять условия, предписанные заказчиком, состоящие в обеспечении адекватных помещений, оборудования, наличия необходимых знаний, опыта и компетентного персонала.
- ii) Исполнитель должен гарантировать, что все продукты, материалы и знания, предоставленные ему подходят для предусмотренного назначения.
- iii) Исполнитель не должен заключать субдоговор с третьей стороной для выполнения вверенных ему по контракту работ без предварительной оценки заказчиком и утверждения им договоренностей. Договоренности между исполнителем и третьей стороной должны гарантировать, чтобы информация и знания, включая информацию и знания, полученные в результате оценок соответствия третьей стороны, были доступны таким же образом, что и между первоначальным заказчиком и исполнителем.

- iv) Исполнитель не должен вносить несанкционированные изменения, выходящие за рамки контракта, которые могут негативно повлиять на качество деятельности, выполняемой сторонними организациями, для заказчика.
- v) Исполнитель должен понимать, что деятельность, выполняемая сторонними организациями, включая анализ контрактов, должна подвергаться инспекции компетентными органами.

4.5. Контракт

- i) Контракт должен быть заключен между заказчиком и исполнителем. В контракте оговорены их ответственность и процесс обмена информацией по деятельности, выполняемой сторонними организациями. Технические аспекты контракта должны быть составлены компетентными лицами, имеющими соответствующие знания по деятельности, выполняемой сторонними организациями, и GMP. Все условия, касающиеся деятельности, выполняемой сторонними организациями, должны соответствовать действующим регламентам и разрешению торговли соответствующим продуктом и должны быть согласованы между двумя сторонами.
- ii) В контракте должно быть подробно описано, кто несет ответственность за каждый этап деятельности, выполняемой сторонними организациями, например, контроль знаний, передачу технологий, цепочку поставок, субподряд, качество и покупку материалов, тестирование и выпуск материалов, производство и контроль качества (включая внутренний контроль, пробоотбор и анализ).
- iii) Все регистрационные записи, относящиеся к деятельности, выполняемой сторонними организациями, например, записи по производству, качеству и покупкам, а также референтные образцы должны храниться заказчиком или быть доступными заказчику. Любые регистрационные записи, относящиеся к оценке качества продукта в случае жалоб или подозрений на дефект или расследование в случае подозрения на фальсификацию продукта, должны быть доступными и должны быть определены в соответствующих процедурах заказчика.
- iv) Контракт должен разрешать заказчику осуществлять аудит деятельности, выполняемой сторонними организациями, который проводит исполнитель или его обоюднo согласованные субподрядчики.

5. Правила, регулирующие жалобы и отзыв продукции

5.1. Принцип

Все жалобы и другая информация, касающаяся потенциально некачественных продуктов должны быть внимательно пересмотрены в соответствии с письменными процедурами. Должна быть создана система для быстрой и эффективной оценки жалоб и инициирования отзыва с рынка некачественных продуктов или продуктов с подозрением на наличие дефектов.

5.2. Жалобы

- i) Для разбора жалоб и принятия решения относительно мер необходимо назначить ответственное лицо и вспомогательный персонал.
- ii) Должны существовать письменные процедуры, описывающие мероприятия по оценке рисков, включая необходимость рассматривать отзывы, в случае жалоб относительно возможного дефекта продукта.
- iii) Каждая жалоба относительно дефекта продукта должна регистрироваться со всеми первоначальными деталями и должна быть тщательно расследована. Лицо, ответственное за контроль качества, должен принимать участие в изучении данных проблем.
- iv) Если обнаружен дефект продукта в партии, ингредиенте или оборудовании, или имеется подозрение на такой дефект, необходимо проверить другие партии для определения того, имеется ли там также дефект или нет. В частности необходимо проверить другие партии, которые могут содержать доработанные продукты из дефектных партий.
- v) Все решения и меры, принятые в результате жалобы, должны регистрироваться с ссылкой на соответствующие записи по партии.
- vi) Записи по жалобам необходимо регулярно пересматривать для обнаружения особых или повторяющихся проблем, требующих внимания и, возможно, отзыв реализуемой продукции.
- vii) Особое внимание нужно уделять жалобам в следствие фальсификации продукции.
- viii) Компетентные органы должны быть как можно скорее проинформированы в случае, если производитель решает какие действия нужно предпринять при возможных неисправностях в процессе производства, снижении качества продукции, обнаружении фальсификации или других серьезных проблем с качеством продукта.

5.3. Отзыв

- i) Необходимо назначить необходимый персонал, ответственный за осуществление и координирование отзывов, а также необходимый персонал для разрешения всех вопросов связанных с отзывами с разной степенью срочности. Данное ответственное лицо не должно зависеть от организаций, занимающихся продажам и маркетингом.
- ii) Для организации любой деятельности необходимо установить письменные процедуры, которые подвергаются регулярной проверке и в которые при необходимости вносятся изменения.
- iii) Необходимо, чтобы была возможность быстро инициировать мероприятия по отзыву и сообщить о них заказчикам в любое время.
- iv) Все компетентные органы всех стран, которым может поставляться продукция, должны быть срочно проинформированы в случае намерения отозвать продукцию, если она является дефектной или существует подозрение, что продукция является дефектной.

- v) Ведомости сбыта должны быть легко доступными для лиц, ответственных за отзывы и должны содержать достаточно информации по оптовикам или клиентам, кому осуществлялись прямые поставки (с адресами, адресами электронной почты, номерами телефонов и факсов, рабочие и домашние, партии и доставленные количества), включая информацию об экспортируемых продуктах и медицинских образцах.
- vi) Отозванная продукция должна быть идентифицирована и должна храниться отдельно в безопасной зоне, пока принимается решение о ее судьбе.
- vii) Необходимо регистрировать процесс отзыва и создать окончательный отчет, включая сопоставление количеств доставленной и возвращенной продукции.
- viii) Необходимо проводить регулярную оценку эффективности мероприятий по отзыву.

6. Правила, регламентирующие самоинспекции

6.1. Принцип

Самоинспекции должны проводиться с целью мониторинга внедрения принципов МЭБ и соответствия принципам, изложенным в данном руководстве, и предложения необходимых коррективных мер.

- i) Вопросы, касающиеся персонала, помещений, оборудования, документации, производства, распределения вакцин, мероприятий по работе с жалобами и отзывами, и самоинспекций должны проверяться с определенными интервалами в соответствии с заранее составленной программой для верификации их соответствия принципам обеспечения качества.
- ii) Самоинспекции необходимо проводить независимо и подробно специально назначенным компетентным лицом из компании. Проведение независимых аудитов внешними экспертами также может быть полезным.
- iii) Все самоинспекции должны регистрироваться. Отчеты должны содержать все наблюдения, сделанные во время инспекций, и где необходимо, предложения по коррективным мерам. Также необходимо регистрировать все заключения по предпринятым действиям.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

INTERNATIONAL ORGANISATION FOR STANDARDIZATION (ISO) (1999). ISO 14644-1:1999. Cleanrooms and associated controlled environments – Part 1: Classification of air cleanliness. International Organization for Standardization (ISO), www.iso.org.

INTERNATIONAL ORGANISATION FOR STANDARDIZATION (ISO) (2000). ISO 14644-2:2000. Cleanrooms and associated controlled environments – Part 2: Specifications for testing and monitoring to prove continued compliance with ISO 14644-1. International Organization for Standardization (ISO), www.iso.org.

PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME (PIC/S). Guide to good manufacturing practice for medicinal products. Pharmaceutical Inspection Convention, PIC/S, Geneva, Switzerland.