

ГЛАВА 2.7.2.

МИНИМАЛЬНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К ПРОИЗВОДСТВУ И КОНТРОЛЮ КАЧЕСТВА ВАКЦИН

ВВЕДЕНИЕ

В данной главе представлены требования к производству и контролю качества ветеринарных вакцин в соответствии с Главой 1.1.8 Принципы производства ветеринарных вакцин. Производители должны использовать данные рекомендации как основу при разработке специфических правил, соответствующих их индивидуальным потребностям.

Производственные операции должны четко выполняться согласно определенным процедурам, которые соответствуют принципам, разработанным в данной главе, чтобы получить продукт требуемого качества в соответствии с регистрационным удостоверением. Производство иммунологических ветеринарных препаратов имеет ряд особых характеристик, которые должны учитываться при реализации и оценке системы обеспечения качества.

По причине большого количества видов животных и, как следствие, большого числа патогенных возбудителей, спектр производимых продуктов очень широк, а объем производства зачастую низок. Продукты должны быть защищены от контаминации веществами органической или неорганической природы, а также от перекрестной контаминации. Окружающая среда также должна находиться под защитой, особенно при использовании биологических возбудителей патогенных или экзотических болезней, а персонал должен быть защищен от биологических возбудителей, являющихся патогенными для человека. В связи с этим, роль системы обеспечения качества имеет первостепенное значение.

Контроль качества касается отбора образцов, спецификаций и тестирования, а также процессов организации, документирования и выпуска продукции, чтобы гарантировать, что все необходимые и релевантные исследования проведены, а материалы не выпускаются для использования, как и продукты не выпускаются для продажи или поставок до тех пор, пока их качество не будет оценено как удовлетворительное. Контроль качества не ограничивается лабораторными операциями и должен быть включен во все решения, касающиеся качества продукта. Независимость контроля качества от производства считается фундаментальной основой проведения контроля качества на соответствующем уровне.

1. Общие требования к производству вакцины

1.1. Принципы

Производственные операции должны проходить в соответствии с четко определенными процедурами; они должны соответствовать следующим

принципам, чтобы получить продукт требуемого качества, а также чтобы соответствовать релевантным лицензиям на производство и регистрационным удостоверениям. В производстве иммунологических ветеринарных препаратов имеются особые характеристики, которые необходимо учитывать в ходе реализации и при оценке системы обеспечения качества. По причине большого количества видов животных и, как следствие, большого числа патогенных возбудителей, спектр производимых продуктов очень широк, а объем производства зачастую низок, поэтому часто работа ведется на планово-периодической основе. Кроме того, по причине самой природы такого производства (этапы культивирования, отсутствие финишной стерилизации), продукты должны быть соответствующим образом защищены от контаминации веществами органической и неорганической природы, а также от перекрестной контаминации. Окружающая среда также должна быть защищена, особенно когда производство включает работу с возбудителями патогенных и экзотических болезней, а рабочие должны быть особым образом защищены, когда производство включает использование биологических возбудителей, являющихся патогенными для человека. Все эти факторы вместе с естественной изменчивостью иммунологических продуктов и разрушительной природой исследований по контролю качества конечного продукта, которые дают только оценку качества всей партии, означают, что система обеспечения качества играет крайне важную роль.

1.2. Общие

- i) Производство и надзор за производством должен осуществляться только компетентными лицами.
- ii) Все манипуляции с материалами и продуктами, такие как получение и карантин, отбор образцов, хранение, маркировка, распределение, переработка, упаковка и дистрибуция, должны осуществляться в соответствии с письменными процедурами или инструкциями и должны быть соответствующим образом задокументированы.
- iii) Все входящие материалы должны проходить оценку их влияния на качество производства. В случае, когда установлено, что материалы имеют дефекты, необходимо принять соответствующие меры. На материалы должна быть нанесена маркировка с предписанными данными.
- iv) Входящие материалы и конечные продукты должны проходить физический и административный карантин сразу же после их получения или переработки до тех пор, пока они не будут выпущены для использования или дистрибуции.
- v) При получении промежуточных и не фасованных продуктов, которые были приобретены в таком виде, манипуляции с ними следует проводить как если бы они были исходным материалом.

- vi) Все материалы и продукты должны храниться в соответствующих условиях, установленных производителем, в таком порядке, который бы позволял разделение партий и ротацию запасов в соответствии с прогнозируемым сроком их службы.
- vii) Проверку урожаев, а также сверку данных по объемам необходимо проводить по мере необходимости, чтобы не допускать появления несоответствий, выходящих за допустимые пределы.
- viii) Операции с разными продуктами не должны проводиться одновременно или последовательно в одном и то же помещении, если только риск возникновения ошибки или перекрестной контаминации не является незначительным.
- ix) На каждой стадии обработки продукты и материалы должны быть защищены от микробной или другой контаминации.
- x) При работе с сухими материалами и продуктами необходимо принять специальные меры предосторожности по недопущению образования и распространения частиц пыли. Это, в частности, касается манипуляций с особо активными или чувствительными материалами.
- xi) В ходе прохождения всех стадий производственного процесса все материалы, контейнеры для массовых грузов, критические единицы оборудования, когда уместно, а также помещения должны быть маркированы или идентифицированы любым другим способом с указанием продукта или материала, который находится на данной стадии производственного процесса, его интенсивности (в необходимых случаях) и номера партии. В соответствующих случаях на такой маркировке должен быть также указан этап производства.
- xii) Таблички (маркировочные знаки) на контейнерах, оборудовании или помещениях должны быть четкими, недвусмысленными и должны быть выполнены в едином формате компании. Часто в дополнение к тексту на табличках бывает полезным использовать цвета, чтобы указать статус (например, карантин, допущено, отбраковано, чистое и т.д.).
- xiii) Необходимо проводить проверки, чтобы убедиться в том, что трубопровод и другие части оборудования, используемые для транспортировки продуктов из одной зоны в другую, правильно соединены между собой.
- xiv) По мере возможности необходимо избегать любых отклонений от инструкций или процедур. При возникновении отклонения, это должно быть подтверждено в письменной форме компетентным лицом с привлечением отдела по контролю качества. Необходимо

оценить влияние такого отклонения на качество и срок годности продукта.

- xv) Только авторизованный персонал имеет доступ в производственные помещения.
- xvi) Обычно не допускается использование оборудования и зон, предназначенных для изготовления вакцин, для производства каких-либо других продуктов.

1.3. Предотвращение перекрестной контаминации в производстве

- i) Необходимо избегать контаминации исходного материала или продукта другими материалами или продуктами. Такой риск случайной контаминации возникает в случае неконтролируемого выброса пыли, газов, паров, спреев или организмов из материалов и продуктов, задействованных в процессе, от остатков на оборудовании, остатков из вспомогательных материалов или упаковки, а также на одежде операторов. Значимость такого риска зависит от вида контаминанта, а также от вида продукта, который подвержен такой контаминации. Среди наиболее опасных контаминантов находятся биологические препараты, содержащие живые организмы.
- ii) Избежать возникновения перекрестной контаминации можно с помощью соответствующих технических или организационных мер, например, такие как:
 - a) производство в изолированных зонах или в соответствии с кампанией (разделение по времени), после которого следует тщательная чистка;
 - b) обеспечение соответствующими воздушными шлюзами и вытяжкой;
 - c) минимизация риска контаминации, вызванного рециркуляцией или повторным входом необработанного или недостаточно обработанного воздуха;
 - d) хранение защитной одежды внутри зон, где проводятся технологические процессы с продуктами, в отношении которых имеется особый риск перекрестной контаминации;
 - e) использование процедур чистки и деконтаминации известной эффективности, поскольку неэффективная чистка оборудования является типичной причиной перекрестной контаминации;
 - f) использование “закрытых систем” производства;

- g) проведение исследований на остатки и контаминацию, а также использование маркировочных знаков для указания статуса очистки оборудования.
- iii) Меры по недопущению перекрестной контаминации и их эффективность необходимо периодически подвергать проверке в соответствии с установленными процедурами.

1.4. Исходные материалы

- i) Пригодность исходных материалов должна быть четко определена в написанных спецификациях. Сюда входит подробная информация о поставщике, методе производства, географическом происхождении и видах животных, от которых получены материалы. Необходимо включить контроль исходных материалов. Особую значимость имеют микробиологические контроли.
- ii) Результаты тестирований исходных материалов должны соответствовать спецификациям. В случае, когда исследование занимает много времени (например, яйца из СПФ стад), возможно, начать технологический процесс в отношении исходного материала до получения результатов аналитического контроля. В таких случаях выпуск конечного продукта является условным и зависит от удовлетворительности результатов тестирования исходных материалов.
- iii) Особое внимание следует уделить знанию системы обеспечения качества поставщика при оценке пригодности источника, а также требуемый объем тестирования по контролю качества.
- iv) По возможности, нагревание является наиболее предпочтительным методом стерилизации исходного материала. В случае необходимости, можно также использовать другие валидированные методы, например, облучение.

1.5. Среды

- i) Способность сред поддерживать желаемый уровень роста и эффективность должна быть заранее валидирована соответствующим образом.
- ii) Желательно, чтобы среды были стерилизованы *in situ* или на линии. Наиболее предпочтительным методом стерилизации является стерилизация паром под давлением. Газы, среды, кислоты, щелочи, пеноподавляющие агенты и другие материалы, загружаемые в биореакторы, тоже должны быть стерильными.

1.6. Посевная серия и система клеточного банка

По возможности, необходимо также прочитать главу Руководства по наземным животным, посвященную специфическим болезням, в которой изложены стандарты для посевного материала и системы клеточного банка.

- i) Чтобы избежать нежелательного сдвига характеристик, который возникает от воспроизводимых субкультур или множественных генераций, производство иммунологических ветеринарных препаратов, полученных из микробных, клеточных или тканевых культур или в результате размножения в эмбрионах или животных, должно быть основано на системе ограниченных и контролируемых пассажей посевного материала или клеточных банков.
- ii) Количество генераций (дублирований, пассажей) между посевным материалом или клеточным банком и конечным продуктом должно соответствовать досье на коммерческую реализацию продукта.
- iii) Посевные серии и клеточные банки должны быть соответствующим образом охарактеризованы и протестированы на наличие контаминантов (свободу от посторонних бактерий, грибов, микоплазм и вирусов), чтобы гарантировать их идентичность и чистоту, а также безопасность и эффективность, когда того требует контролирующий орган. Для новых посевных серий должны быть установлены критерии допуска. Посевные серии и клеточные банки должны создаваться, храниться и использоваться таким образом, чтобы риск контаминации или изменения был минимальным. Одновременно с созданием посевной серии или клеточного банка запрещается проводить какие-либо манипуляции с другими живыми организмами или инфекционными материалами (например, вирусами или линиями клеток) в одной зоне или одним лицом.
- iv) Создание посевной серии или клеточного банка должно осуществляться в подходящих условиях, чтобы обеспечить защиту посевной серии и клеточного банка, а также, если применимо, персонал, работающий с ним, и внешнюю окружающую среду. Главный посевной материал или клеточный банк должен представлять собой одну единообразную партию или серию, которая была смешана и расфасована по контейнерам как одна партия или серия.
- v) Только авторизованный персонал может проводить манипуляции с материалом, при этом за всеми манипуляциями

должен осуществляться надзор ответственным лицом. Разные посевные серии и клеточные банки должны храниться при соответствующих температурах, которые допускают лишь незначительную деградацию; при этом необходимо быть осторожным, чтобы избежать путаницы или перекрестной контаминации. Желательно разделить посевные серии и клеточные банки и хранить их части в разных местах, чтобы минимизировать риск полной потери.

1.6.1. Главный посевной материал и рабочий посевной материал

- i) Главный посевной материал должен быть изготовлен в отношении каждого микроорганизма, используемого в производстве, так как он служит источником посевного материала для инокуляции всех производственных культур. Необходимо вести записи в отношении источника посевного материала. Для каждого посевного материала должен быть установлен самый высокий и самый низкий уровень пассажа, который можно использовать в производстве. Его необходимо указать в Плане производства или в Стандартной операционной процедуре (СОП) на основании данных регистрационного удостоверения.
- ii) Рабочий посевной материал или производственный посевной материал можно приготовить из главного посевного материала путем пересева. Использование главного посевного материала и ограничение количества пассажей посевных микроорганизмов, таким образом, помогает поддерживать единообразие и постоянство в производстве.
- iii) Необходимо описать происхождение, форму и условия хранения посевного материала (замороженный или сухой, хранение при температуре -40°C или -70°C или в других условиях считается оптимальным для поддержания жизнеспособности). Необходимо представить доказательство стабильности и “оживления” посевного материала и клеток. Контейнеры для хранения должны быть соответствующим образом герметично закрыты и находиться под контролем. Необходимо проводить инвентаризацию с учетом каждого контейнера.
- iv) Что касается генетически модифицированных микроорганизмов, необходимо идентифицировать источник гена (генов) для иммуногенных антигенов, а также векторные микроорганизмы. Кроме того, необходимо представить последовательность генов, введенную в геном посевного

микроорганизма во время создания модифицированного посевного материала.

1.6.2. Главный банк клеток

- i) Когда для изготовления продукта используются культуры клеток, необходимо создать главный банк клеток для всех типов клеток, которые планируется использовать. Необходимо вести записи об источниках главного банка клеток. Для каждого продукта должен быть установлен самый высокий и самый низкий уровень пассажа клеток, который может быть использован в производстве. Его необходимо указать в Плане производства или в Стандартной операционной процедуре. Некоторые контролирующие органы запрещают проводить более 20-40 пересевов. Каждый главный банк клеток должен быть соответствующим образом охарактеризован, чтобы гарантировать свою идентичность, а его генетическую стабильность необходимо продемонстрировать при пересеве от наиболее низкого до наивысшего пассажа, используемого в производстве. Кариотип главного клеточного банка должен показать себя как стабильный при низком уровне полиплоидии. Свобода от онкогенности и туморогенности должна быть продемонстрирована в ходе исследований *in-vivo* на соответствующих видах с использованием наивысшего пассажа клеток, который может быть использован в производстве. Чистота главного банка клеток должна быть установлена путем тестирования, чтобы гарантировать свободу от посторонних бактерий, грибов, микоплазм и вирусов.

1.6.3. Первичные клетки

- i) Первичные клетки – это пул оригинальных клеток, полученных из нормальной ткани до десятого посева включительно, используемый в производстве биологических препаратов.
- ii) В случае продуктов, предназначенных для домашней птицы, такие клетки обычно получают из СПФ куриных эмбрионов, которые, в свою очередь, происходят из не вакцинированного стада, в отношении которого велся интенсивный микробиологический мониторинг.
- iii) Другие первичные клетки получают из нормальной ткани от здоровых животных и тестируют на контаминацию разного рода микроорганизмами, включая бактерии, грибы, микоплазмы, цитопатические агенты или агенты, индуцирующие гемадсорбцию, а также другие посторонние

вирусы. Использование первичных клеток однозначно несет более высокий риск заноса посторонних агентов по сравнению с использованием линий клеток. Стоит избегать использования первичных клеток, если имеются альтернативные методы производства эффективных вакцин. В самом деле, некоторые контролирующие органы разрешают использование первичных клеток только в исключительных случаях.

1.6.4. Эмбриональные яйца

- i) Эмбриональные яйца также часто используют в производстве биологических препаратов. Они должны быть получены от не вакцинированных СПФ куриных стад, в отношении которых велся активный мониторинг возбудителей инфекционных болезней; либо, когда это обосновано (например, при производстве некоторых инактивированных вакцин) и когда это не противоречит регистрационному удостоверению – от здоровых стад кур. Способ инокуляции яиц и выбор материала яйца, который подлежит сбору, зависит от конкретного организма, который размножают.

1.7. Оперативные принципы

- i) В процессе производства необходимо свести к минимуму образование капель и пены. Процедуры центрифугирования и смешивания, в результате которых могут образовываться капли, должны проводиться в соответствующих чистых или изолированных зонах, чтобы избежать переноса живых организмов.
- ii) В случае непреднамеренного разлива, особенно живых организмов, необходимо быстро принять все меры безопасности. В отношении каждого организма должны иметься валидированные меры деконтаминации. В случае, когда в процесс производства вовлечены разные штаммы одного вида бактерий или очень схожие вирусы, процесс необходимо валидировать только против одного из них, если только нет оснований полагать, что они могут значительно отличаться друг от друга в своей резистентности к используемым агентам.
- iii) Операции, включающие перенос таких материалов, как стерильные среды, культуры или продукты, должны, по возможности, проводиться в предварительно простерилизованных закрытых системах. Если выполнение данного условия невозможно – операции по переносу должны осуществляться в рабочих станциях с ламинарным потоком воздуха.

- iv) Добавление сред или культур в биогенераторы (ферментеры) и другие сосуды должно осуществляться в строго контролируемых условиях, чтобы гарантировать отсутствие контаминации. Необходимо уделить особое внимание обеспечению правильного соединения сосудов между собой при добавлении культур.
- v) При необходимости, например, когда два и более ферментера находятся в одной зоне, необходимо подвергать стерилизации паром отверстия для отбора проб и добавления, а также соединительные части (после соединения, перед потоком продукта, и снова перед разъединением).
- vi) Документы, оборудование, лабораторная посуда, внешние поверхности контейнеров для продуктов и другие аналогичные материалы должны быть продезинфицированы любым валидированным способом прежде, чем покинуть изолированную зону. Только абсолютный минимум, необходимый для соблюдения стандартов GMP, должен поступать в изолированную зону или покидать ее. При наличии очевидной контаминации, например, в результате утечки или распыления, или если вовлеченный организм является экзотическим – документация должна пройти соответствующую дезинфекцию в оборудовании, или же информацию можно передать с помощью таких средств как фотокопия или факс.
- vii) Жидкие и твердые отходы, такие как отходы после сбора урожая из яиц, одноразовые флаконы для культур, нежелательные культуры и биологические агенты, желательно стерилизовать или дезинфицировать перед отправкой из изолированной зоны. Тем не менее, в некоторых случаях можно использовать герметично закрытые контейнеры или трубопровод.
- viii) Необходимо строго контролировать предметы и материалы, включая документацию, поступающие в производственное помещение, а также следить за тем, чтобы доступ был только у предметов и материалов, имеющих отношение к производству. Должна быть система, обеспечивающая согласованность поступления предметов и материалов в помещение и удаления их оттуда, чтобы предотвратить их накопление внутри помещения.
- ix) Огнестойкие предметы и материалы должны поступать в чистую или изолированную зону через двусторонний паровой стерилизатор или печь. Термолабильные предметы и

материалы должны поступать через воздушный шлюз с взаимоблокируемыми дверями, где они проходят дезинфекцию. Допускается стерилизации предметов и материалов другими способами при условии, что они дважды обернуты и поступают через воздушный шлюз с соблюдением соответствующих мер предосторожности.

- x) Необходимо принимать соответствующие меры предосторожности по предотвращению контаминации или путаницы во время инкубирования. Должна иметься процедура по чистке и дезинфекции инкубаторов. Контейнеры в инкубаторах должны быть аккуратно и четко маркированы.
- xi) За исключением таких операций, как смешивание и последующая фасовка (или при использовании полностью закрытых систем), в производственном помещении одновременно разрешается проводить манипуляции только с одним живым биологическим агентом. Производственные помещения должны подвергаться тщательной дезинфекции между операциями, предполагающими обращение с разными живыми биологическими агентами.
- xii) Помимо добавления инактиванта продукты также должны быть инаktivированы путем тщательного перемешивания в течение указанного времени и при соблюдении соответствующих условий.
- xiii) В зонах, где проводятся операции с живыми биологическими агентами, запрещается открывать сосуды с инаktivированными продуктами или отбирать от них образцы. Все последующие технологические процессы с инаktivированным продуктом должны проходить в чистых зонах (как определено в пункте о приготовлении в асептических условиях) или в закрытом оборудовании, предназначенном для инаktivированных продуктов.
- xiv) Особое внимание необходимо уделить валидации методов стерилизации, дезинфекции, удаления и инаktivации вируса.
- xv) После производства продукт необходимо как можно быстрее расфасовать. Перед расфасовкой контейнеры с не расфасованным продуктом должны быть герметично закрыты, соответствующим образом маркированы и храниться в особых температурных условиях.
- xvi) Должна иметься система, гарантирующая целостность и соответствующую степень закрытия контейнеров после расфасовки.

- xvii) Закупорка флаконов, содержащих живые биологические агенты, должна осуществляться таким образом, чтобы исключить возможность контаминации других продуктов или утечки живых агентов в другие зоны или во внешнюю среду.
- xviii) По различным причинам маркировка контейнеров и их упаковка может быть осуществлена с небольшой задержкой после расфасовки. Необходимо указать процедуры по хранению немаркированных контейнеров, чтобы поддерживать процесс контроля и удовлетворительные условия хранения. Особое внимание следует уделять хранению термолабильных или фоточувствительных продуктов. Необходимо указать температуры хранения.
- xix) На каждом этапе производства необходимо следить за тем, чтобы выход продукта соответствовал ожидаемому от данного процесса объему. В случае внезапного возникновения расхождений необходимо провести расследование.

2. Правила, регулирующие контроль качества

2.1. Принцип

Контроль качества касается отбора проб, спецификаций и тестирования, а также процедур организации, документирования и выпуска продукции и гарантирует проведение всех необходимых тестирований, а также, что материалы не выпускаются для использования или что продукты не выпускаются на продажу или для поставок до тех пор, пока их качество не будет оценено как удовлетворительное.

Контроль качества не ограничивается проведением лабораторных операций и должен быть включен во все решения, принимаемые в отношении качества продукта. Независимость контроля качества от производства считается необходимым условием обеспечения контроля качества на должном уровне.

2.2. Общие правила для ветеринарных препаратов, включая вакцины

- i) Каждый держатель лицензии на производство должен иметь отдел по контролю качества. Этот отдел должен быть независимым от других отделов и должен находиться под руководством лица с соответствующей квалификацией и опытом, в распоряжении которого находится одна или несколько лабораторий. Для обеспечения эффективного и надежного выполнения всех мероприятий по обеспечению контроля качества необходимы соответствующие ресурсы.
- ii) В сферу ответственности руководителя отдела по контролю качества обычно входит:

- a) утверждение или отбраковка, поскольку он/она видит пригодность, исходные материалы, упаковочные материалы, а также промежуточный, не расфасованный и расфасованный продукт;
 - b) оценка записей в отношении партий;
 - c) обеспечение проведения всех необходимых тестирований;
 - d) утверждение спецификаций, инструкций по отбору проб, методам тестирования и других процедур по контролю качества;
 - e) утверждение специалистов по анализу контрактов и мониторинг их работы;
 - f) Контроль материально-технического обеспечения отдела, помещений и оборудования;
 - g) обеспечение проведения соответствующих валидаций;
 - h) обеспечение проведения начальной подготовки и курсов повышения квалификации для персонала отдела и их адаптация под нужды персонала.
- iii) Также у отдела по контролю качества есть другие обязанности: разрабатывать, валидировать и реализовывать процедуры по контролю качества, хранить референтные образцы материалов и продуктов, проводить обучение в отделах и обеспечивать их СОПами и Директивами, чтобы гарантировать правильную маркировку контейнеров с материалами и продуктами, вести мониторинг стабильности продуктов, принимать участие в расследовании жалоб, связанных с качеством продукта. Все эти операции должны проводиться в соответствии с письменными процедурами и, при необходимости, регистрироваться.
- iv) Оценка конечного продукта должна охватывать все релевантные факторы, включая условия производства, результаты внутрипроизводственного тестирования, обзор производственной документации (включая документацию, касающуюся процесса упаковки), соответствие спецификации для конечного продукта и проверку упаковки конечного продукта.
- v) Внутрипроизводственные контроли играют особо важную роль в обеспечении постоянства качества биологических ветеринарных препаратов, включая вакцины. Такие контроли, которые являются критически значимыми для качества (например, удаление вируса), но которые не могут быть проведены в отношении готовой продукции, должны проводиться на соответствующих этапах производства.

- vi) В процессе производства может потребоваться непрерывный мониторинг данных, например мониторинг физических параметров.
- vii) Использование перевиваемых культур в биологических продуктах – стандартная практика, поэтому следует уделять особое внимание требованиям к контролю качества при использовании данного метода производства.

2.3. Надлежащая практика для контроля качества в лабораториях

- i) Контроль лабораторных помещений и оборудования должен соответствовать общим и специфическим требованиям, предъявляемым к зонам контроля качества, представленным в данной главе.
- ii) Персонал, помещения и оборудование в лабораториях должны соответствовать задачам, предусмотренным природой и масштабом производственных операций. Использование внешних лабораторий, согласно принципам, подробно описанным в Главе 3.7.1. *Минимальные требования к организации и управлению предприятием по производству вакцин*, Раздел 4. *Правила, регулирующие деятельность сторонних организаций*, может быть допустимо при определенных условиях, но это должно быть указано в записях по контролю качества.

2.3.1. Документация

- i) Лабораторная документация должна соответствовать принципам, изложенным в главе 3.7.1, Раздел 3 *Правила, регулирующие документацию*. Важный момент в вопросе документации касается контроля качества, поэтому следующая информация должна быть всегда доступна для отдела по контролю качества:
 - a) спецификации;
 - b) процедуры отбора проб;
 - c) процедуры тестирования и записи (включая аналитические журналы регистрации или лабораторные журналы);
 - d) аналитические отчеты или сертификаты;
 - e) данные по мониторингу окружающей среды, при необходимости;
 - f) записи по валидации методов тестирования, при необходимости;
 - g) процедуры калибровки инструментов и технического обслуживания оборудования и соответствующие записи.

- ii) Любая документация по контролю качества, касающаяся оформления партии, должна храниться еще год после истечения срока годности данной партии или, как минимум, пять лет после сертификации.
- iii) Что касается некоторых видов данных (например, результаты аналитических тестов, урожаи и контроли окружающей среды), рекомендуется хранить данные записи так, чтобы можно было провести оценку тенденций.
- iv) Помимо информации, которая является частью документации на партию, другие оригинальные данные, такие как лабораторные журналы или записи, также должны храниться и быть доступными.

2.3.2. Отбор проб

- i) Отбор проб должен проводиться в соответствии с утвержденной письменной процедурой, в которой описывается:
 - a) метод отбора проб;
 - b) используемое оборудование;
 - c) необходимое количество образца;
 - d) инструкции по дальнейшему разделению образца в случае необходимости;
 - e) вид и состояние контейнера, используемого для образца;
 - f) идентификация контейнера с образцом;
 - g) меры предосторожности, которые должны быть приняты, особенно в отношении отбора проб стерильных или токсичных материалов;
 - h) условия хранения;
 - i) инструкции по чистке и хранению оборудования для отбора проб.
- ii) Персонал отдела по контролю качества должен иметь доступ в производственные зоны для отбора образцов и проведения исследований в случае необходимости.
- iii) Образцы хранят для реализации двух целей: во-первых, для предоставления образца на аналитическое тестирование и, во-вторых, для предоставления образца конечного продукта. Образцы, таким образом, можно разделить на две категории:
 - a) *Референтный образец*: образец партии исходного материала, упаковочного материала или конечного продукта, который

хранят с целью проведения анализа при возникновении необходимости в течение срока годности партии, о которой идет речь.

- b) *Архивный образец*: образец полностью упакованной единицы из партии конечного продукта.

Его хранят в целях идентификации. Например, презентация, упаковка, маркировка, информационный вкладыш, номер партии, дата истечения срока годности при возникновении необходимости в течение срока годности партии, о которой идет речь. Могут быть исключительные обстоятельства, когда требование может быть соблюдено без сохранения дублирующего образца, например, когда небольшие количества партии упакованы для разных рынков или при производстве очень дорогих ветеринарных препаратов и вакцин.

- iv) Что касается конечных продуктов, во многих случаях референтные и архивные образцы будут представлены одинаково, т.е. как полностью упакованные единицы. В таких случаях референтные и архивные образцы могут считаться взаимозаменяемыми.
- v) Образцы должны быть отобраны от каждой партии или серии продукта. Лицо, занимающееся отбором проб, должно выбрать репрезентативные контейнеры с конечной продукцией от каждой партии или серии и хранить эти образцы при температуре, указанной на маркировке. Производитель должен хранить данные образцы при рекомендуемой температуре как минимум еще в течение 12 месяцев после окончания срока годности, указанного на маркировке, чтобы они были доступны в случае необходимости оценки причины каких-либо проблем, зарегистрированных в результате использования вакцины в полевых условиях. Образцы должны быть опломбированы и храниться в надежно защищенной зоне для хранения.
- vi) Возможно, понадобится сделать архивные образцы промежуточных продуктов в достаточном количестве и хранить их в соответствующих условиях, чтобы обеспечить возможность повторного проведения контроля партии и подтверждающих исследований.
- vii) Референтные образцы должны быть репрезентативными для партии материалов или продуктов, от которых они отобраны. Можно также отобрать другие образцы для мониторинга наиболее напряженных процессов (например, начало или окончание процесса).

- viii) На контейнерах с образцами должна иметься маркировка, на которой указано содержимое, номер партии, дата отбора образца и контейнеры, из которых были взяты образцы.

2.3.3. Тестирование

- i) Аналитические методы должны быть валидированы. Все операции тестирования, описанные в регистрационном удостоверении, должны проводиться в соответствии с утвержденными методами.
- ii) Полученные результаты должны быть зарегистрированы и проверены, чтобы убедиться в том, что они не противоречат друг другу. Все расчеты должны проходить строгую проверку.
- iii) Все проведенные тестирования должны быть зарегистрированы, а записи должны включать, как минимум, следующие данные:
 - a) наименование материала или продукт и, где применимо, лекарственная форма;
 - b) номер партии и, где уместно, наименование производителя или поставщика;
 - c) ссылки на релевантные спецификации и процедуры тестирования;
 - d) результаты тестов, включая наблюдения и расчеты, а также ссылки на протоколы исследований;
 - e) даты проведения тестирований;
 - f) инициалы лиц, которые проводили тестирование;
 - g) инициалы лиц, которые проводили верификацию тестирования и расчетов, где это уместно;
 - h) заявление о выпуске или отбраковке (или другом статусе решения) с указанием даты и подписью ответственного лица/
- iv) Все контроли в процессе производства, включая те, что были проведены в производственной зоне соответствующим персоналом, должны проводиться в соответствии с методами, утвержденными отделом по контролю качества, а результаты должны быть зарегистрированы.

2.4. Тестирование партии иммунологических продуктов

- i) Перед выпуском продукта производитель должен провести проверку каждой партии или серии на чистоту, (безопасность, при необходимости), иммуногенность, а также провести другие испытания, описанные в Плане производства компании или другой

документации по производственному процессу для данного продукта. В странах, где имеются национальные программы регулирования, также предусмотрено проведение повторной проверки (поверки) конечных продуктов государственным контрольным органом и представление компетентным органом образцов от каждой партии или серии в государственные лаборатории. Если результаты тестирований, проведенных производителем или компетентным органом, неудовлетворительны – партия или серия не может быть выпущена. В таком случае последующие партии или серии продукта должны пройти повторную проверку компетентным органом.

2.4.1.1. Тестирование партии или серии на чистоту

- i) Чистота определяется с помощью тестирования в отношении целого ряда различных контаминантов. Исследования по обнаружению контаминантов проводятся в отношении: главного посевного материала, первичных клеток, главного банка клеток, ингредиентов животного происхождения, если они не прошли стерилизацию (например, фетальная бычья сыворотка, бычий альбумин или трипсин), а также в отношении каждой партии или серии продукта перед его выпуском.
- ii) Процедуры проведения тестирования на чистоту подробно описаны в Главе 1.1.9 *Тестирование биологических материалов на стерильность и свободу от контаминации*.
- iii) Процедуры, проводимые для предоставления доказательств того, что фетальная или телячья сыворотка или другие ингредиенты бычьего происхождения свободны от пестивирусов, имеют большую значимость и должны быть должным образом задокументированы.
- iv) Тестирования, проводимые для предоставления доказательств чистоты, различаются в зависимости от природы продукта и должны быть предписаны Планом производства или другими документами, касающимися производственного процесса.
- v) В виду отсутствия разработанных тестов для обнаружения ТГЭ в ингредиентах животного происхождения производители вакцин должны указать в своем Плане производства или СОПах меры, которые они принимают для минимизации риска такой контаминации ингредиентов животного происхождения.

Это основывается на трех принципах:

- a) во-первых, верификация того факта, что животные-источники всех ингредиентов, используемых в

производственных помещениях, получены из стран, признанных как страны с самым низким возможным риском губкообразной энцефалопатии КРС;

- b) во-вторых, что ткани или другие используемые субстанции сами по себе признаны как имеющие низкий или незначительный риск содержания возбудителей ТГЭ;
- c) в-третьих, где это уместно, что процесс, проводимый в отношении материалов, прошел валидацию на инактивацию возбудителей ТГЭ. Методы производства должны предполагать установление мер по предотвращению перекрестной контаминации между материалами с низким риском и материалами с более высоким риском в процессе производства.

2.4.1.2. Тестирование партии или серии на безопасность

- i) Не во всех регионах для выпуска партии или серии продукта требуется тестирование на безопасность. В отношении тестирования на безопасность, проводимого на мышах, морских свинках, кошках, собаках, лошадях, свиньях и овцах используют стандартные процедуры. Количество необходимых животных при этом меньше, чем при тестировании на безопасность для получения лицензии.
- ii) Партии или серии считаются удовлетворительными, если местные или системные реакции на вакцинацию партией или серией, подлежащей выпуску, соответствуют описанным в долье на регистрацию и в литературе о продукте. Некоторые компетентные органы запрещают проведение тестирования на безопасность с использованием лабораторных животных и требуют проведение тестирования на одном из целевых видов животных.

2.4.1.3. Тестирование партии или серии на иммуногенность

- i) Тестирование партии или серии на иммуногенность, необходимое для выпуска партии или серии, разработано с целью изучения результата контрольного заражения животного после его вакцинации.
- ii) Что касается инактивированных вирусных или бактериальных продуктов, тестирование на иммуногенность можно проводить в лаборатории или на животных-хозяевах, или с помощью количественных методов *in-vitro*, которые прошли надежную валидацию по установлению зависимости между *in-vitro*

количественным подсчетом важных антигенов и *in-vivo* эффективностью.

- iii) Иммуногенность живых вакцин обычно измеряют путем определения количества бактерий или титрования вируса.
- iv) Необходимо протестировать рекомбинантную ДНК вакцин, основанных на биотехнологиях. Подсчет живых генетически модифицированных организмов проводят, как и в случае с любой другой живой вакциной, методом титрования, а экспрессированные продукты рекомбинантной технологии подсчитывают с помощью тестов *in-vitro*, провести которые проще, чем тесты на естественно выращенных антигенах в силу очищения желаемого продукта в процессе производства.
- v) При тестировании живой бактериальной вакцины для выпуска на реализацию количество бактерий при подсчете должно быть значительно выше, чем то количество, которое является протективным в исследовании главного посевного материала на иммуногенность (эффективность). Это необходимо для того, чтобы быть уверенным, что перед истечением срока годности количество будет, как минимум, равным тому, что было использовано в тесте на иммуногенность.
- vi) При тестировании живой вирусной вакцины для выпуска на реализацию титр вируса, как правило, должен быть значительно выше того титра, который являлся протективным при исследовании главного посевного материала на иммуногенность. Это необходимо для того, чтобы быть уверенным, что перед истечением срока годности титр, как минимум, будет равен тому, что был использовано в тесте на иммуногенность.
- vii) Некоторые контролирующие компетентные органы указывают более высокое количество бактерий или содержания вируса. Очевидно, что соответствующий титр продукта, выпускаемого на реализацию, во-первых, зависит от требуемой иммуногенности и, во-вторых, зависит от скорости распада бактерий или вирусов в вакцине, как указано в тестировании на стабильность.
- viii) Компетентные органы разработали и опубликовали стандартные требования к тестированию на иммуногенность в отношении нескольких вакцин. Данные тесты можно найти в Разделе 9 Свода нормативных актов федеральных органов исполнительной власти США (CFR), часть 113, в Европейской Фармакопее и в данном Руководстве по наземным животным.

2.4.2. Другие тесты

- i) В зависимости от формы производимой вакцины могут быть предписаны некоторые определенные тесты, которые должны быть представлены соответствующим образом в Плане производства или в другой документации, касающейся процессов производства.

Такие тесты могут касаться:

- a) содержания влаги в высушенном продукте,
- b) содержания остатка инактиванта в убитых вакцинах,
- c) полной инаktivации убитых продуктов, рН,
- d) содержания консервантов и разрешенных антибиотиков,
- e) физической стабильности адъювантов,
- f) удержания вакуума в высушенных продуктах,
- g) общей физической проверки готовой вакцины.

Данные тесты можно также найти в данном Руководстве по наземным животным.

- ii) Образцы, отбираемые для исследования на стерильность, должны быть репрезентативными для всей партии и должны, в частности, включать образцы от частей партии, которые считаются наиболее подверженными риску контаминации, например, что касается продуктов, которые были расфасованы с соблюдением асептических принципов, образцы должны включать контейнеры, заполненные в начале и в конце каждой партии, а также после каких-либо значительных вмешательств.
- iii) Тестирование на стерильность, проводимое в отношении конечного продукта, должно считаться последним в серии контрольных мер, которые обеспечивают стерильность. Тест должен быть валидирован для продукта (ов), о котором идет речь.

*

* *