

**ИЗМЕНЕНИЯ,
вносимые в Правила надлежащей производственной практики
Евразийского экономического союза**

1. Абзац третий подраздела 1.2 части II указанных Правил дополнить предложением следующего содержания: «Раздел 17 содержит указания для сторон, которые (помимо прочей фармацевтической деятельности) осуществляют дистрибьюцию или хранение активной фармацевтической субстанции или промежуточной продукции. Настоящие Правила дополнены указаниями в отношении принципов надлежащей дистрибьюторской практики для активных фармацевтических субстанций, используемых в лекарственной продукции для медицинского применения.».

2. В разделе 5 главы 3 части III указанных Правил понятие «пространство проектных параметров» изложить в редакции: «пространство проектных параметров (*design space*)» – многомерная комбинация и взаимодействие входящих переменных (например, характеристик материалов, и параметры процесса производства, которые обеспечивают качество). Осуществление процесса производства внутри пространства проектных параметров не может рассматриваться как изменение. Выход за пространство проектных параметров считается изменением и обычно требует инициирования процесса регуляторных пострегистрационных изменений. Пространство проектных параметров предлагается заявителем и подлежит регуляторной оценке и утверждению;».

3. Приложение № 15 к указанным Правилам изложить в следующей редакции:

«Приложение № 15
к Правилам надлежащей
производственной практики
Евразийского экономического союза

**ТРЕБОВАНИЯ
к квалификации и валидации**

Принцип

1. Настоящее приложение описывает принципы квалификации и валидации, применимые к помещениям, оборудованию, инженерным системам и процессам, используемым для производства лекарственных препаратов, и также может быть использовано частично как дополнительное руководство для активных фармацевтических субстанций без введения дополнительных требований к указанным в части II Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77 (далее – Правила). Требованием Правил является контроль производителем критических аспектов его конкретной деятельности посредством квалификации и валидации процессов производства и оборудования на протяжении жизненного цикла продукции и процесса ее производства. Любые запланированные изменения помещений, оборудования, инженерных систем и процессов производства, способные повлиять на качество продукции, следует оформлять документально. Следует оценивать их

влияние на соответствующий валидационный статус или на стратегию контроля. Компьютеризированные системы, используемые для производства готовой продукции, также подлежат валидации согласно требованиям, приведенным в приложения № 11 к Правилам. Также следует принимать во внимание соответствующие концепции и указания, представленные в главах II и III части III Правил.

Общая информация

2. На протяжении жизненного цикла продукции следует использовать подход управления рисками для качества. В качестве компонента системы управления рисками для качества, решения о границах и объеме валидации и квалификации должны основываться на обоснованной и документально оформленной оценке рисков в отношении помещений, оборудования, инженерных систем и процессов производства. Ретроспективная валидация больше не считается приемлемым подходом. Данные, подтверждающие квалификационные и (или) валидационные исследования и полученные из источников, находящихся за пределами собственной валидационной программы производителя, могут использоваться при условии наличия обоснования такого подхода, а также наличия гарантии осуществления соответствующих контрольных мероприятий на протяжении процесса сбора таких данных.

1. Организация и планирование квалификации и валидации

3. Все квалификационные и валидационные мероприятия следует планировать, а также принимать во внимание жизненный цикл помещений, оборудования, инженерных систем, процессов производства и продукции.

4. Квалификацию и валидацию следует проводить только соответствующим образом обученным персоналом, который следует утвержденным процедурам.

5. Порядок подчиненности персонала, занимающегося квалификаций и валидацией, должен соответствовать порядку, определенному в фармацевтической системе качества. Функция по выполнению квалификации и валидации не обязательно должна выполняться службами обеспечения качества и контроля качества,. Однако, следует обеспечить приемлемый контроль со стороны служб обеспечения качества и контроля на протяжении всего валидационного цикла.

6. Ключевые элементы программы валидации и квалификации предприятия следует четко определять и документально оформлять в валидационном мастер-плане (ВМП) или эквивалентном документе.

7. В валидационном мастер-плане или эквивалентном документе следует определить систему квалификации и валидации или указать ссылки на как минимум следующую информацию:

- а) политика квалификации и валидации;
- б) организационная структура, включающая в себя роли и ответственности за проведение квалификации и валидации;
- в) краткий обзор помещений, систем, оборудования и процессов на предприятии и текущий статус квалификации и валидации;
- г) управление (контроль) изменениями и управление отклонениями в процессе квалификации и валидации;
- д) руководство по разработке критериев приемлемости;
- е) ссылки на существующие документы;
- ж) стратегию по квалификации и валидации, включающую реквалификацию, где применимо.

8. В случае больших и сложных проектов планирование приобретает особое значение; целесообразна разработка нескольких отдельных валидационных мастер-планов.

9. Для квалификации и валидации следует использовать подход управления рисками для качества.

10. Учитывая накопленные знания и информацию, полученные во время проектирования процесса и производства лекарственного препарата, может потребоваться проведение повторной оценки рисков для качества. Необходимо четко документировать, каким образом применяется оценка рисков для качества в целях обеспечения квалификации и валидации.

11. Следует внедрить приемлемый контроль квалификации и валидации для обеспечения целостности всех полученных данных.

2. Документация

12. Правила надлежащего документального оформления являются важными для поддержания соответствующего управления знаниями на протяжении жизненного цикла продукции.

13. Все документы, формируемые в процессе квалификации и валидации, должны быть согласованы и утверждены соответствующим персоналом как это определено в фармацевтической системе качества.

14. Должна быть четко опеределена взаимосвязь между документами в комплексных валидационных проектах.

15. Разрабатываемые протоколы валидации должны определять критические системы, показатели и параметры, а также соответствующие критерии приемлемости.

16. Документы по квалификации могут быть объединены вместе, где это приемлемо (например, по квалификации монтажа (IQ) и квалификации функционирования (OQ)).

17. В случае если протоколы валидации и другая документация поставляются третьей стороной, оказывающей услуги по валидации, соответствующий персонал производственной площадки должен подтвердить пригодность протоколов валидации и их соответствие внутренним процедурам фармацевтического производителя перед утверждением протоколов валидации. Протоколы валидации от поставщиков услуг по валидации могут быть дополнены документацией и протоколами испытаний до их использования.

18. Любые значительные изменения в утвержденном протоколе валидации в процессе его исполнения (например, критерии приемлемости, параметры функционирования и т.п.), следует документировать как отклонение и научно обосновывать.

19. Результаты, не удовлетворяющие установленным критериям приемлемости, следует регистрировать как отклонение и подвергать полному расследованию в соответствии с внутренней процедурой. Любые возможные последствия для валидации должны быть отражены в отчете по валидации.

20. Обзор и выводы по валидации следует записывать, и полученные результаты сопоставлять с критериями приемлемости. Любые последующие изменения критериев приемлемости следует научно обосновать, и по итогам валидации должны быть сделаны окончательные рекомендации.

21. Формальный переход к последующему этапу квалификации и валидации должен быть подтвержден со стороны соответствующего ответственного персонала (либо на этапе утверждения отчета по

валидации, либо в форме отдельного обобщающего документа). Условное подтверждение перехода на следующий этап возможно в случае, если не были полностью учтены конкретные критерии приемлемости или отклонения, и если имеется документально оформленная оценка отсутствия их существенного влияния на последующие мероприятия.

3. Стадии квалификации оборудования, помещений, инженерных и других систем

22. В действиях по квалификации следует предусмотреть все этапы, начиная с начальной разработки спецификации требований пользователя и до завершения использования оборудования, помещений, инженерных и других систем. Основные этапы, а также некоторые предлагаемые критерии (несмотря на то, что это зависит от конкретных особенностей проекта и может иметь различия), которые могут быть включены в каждый из описываемых этапов, приводятся ниже.

Спецификация требований пользователя (URS)

23. Требования к оборудованию, помещениям, инженерным и другим системам следует определять в спецификации требований пользователя и (или) функциональной спецификации. Элементы качества, имеющие существенное значение, необходимо закладывать на данной стадии, а любые риски для качества снижать до приемлемого уровня. Спецификацию требований пользователя следует рассматривать как референтную точку жизненного цикла валидации.

Квалификация проекта (DQ)

24. Следующим элементом квалификации оборудования, помещений, инженерных или других систем является квалификация проекта, где подтверждается и документально оформляется соответствие проекта (дизайна) требованиям настоящих Правил. Требования спецификации пользователя следует верифицировать в ходе квалификации проекта.

Приемо-сдаточные испытания на заводе-изготовителе (FAT)
и (или) приемо-сдаточные испытания у заказчика (SAT)

25. Оборудование (особенно в случае внедрения новых или комплексных технологий) может оцениваться, если применимо, у поставщика перед его поставкой.

26. До момента установки (монтажа) следует подтвердить соответствие оборудования спецификации требований пользователя /и (или) функциональной спецификации на площадке поставщика (изготовителя), если применимо.

27. Где применимо и обосновано, проверка документации и некоторые испытания могут быть проведены в ходе приемо-сдаточных испытаний на заводе-изготовителе или других стадиях без необходимости их повторного проведения на площадке заказчика при квалификации монтажа и квалификации функционирования при условии подтверждения отсутствия влияния на функциональность в результате транспортировки и установки.

28. Проведение приемо-сдаточных испытаний на заводе-изготовителе может быть дополнено проведением приемо-сдаточных испытаний у заказчика после получения оборудования производственной площадкой.

Квалификация монтажа (IQ)

29. Квалификацию монтажа следует проводить для оборудования, помещений, инженерных или других систем.

30. Стадия квалификации монтажа может включать в себя следующее (но не ограничиваться этим):

а) верификация правильности монтажа компонентов, приборов, оборудования, обвязки и вспомогательных систем по отношению к инженерным чертежам и спецификациям;

б) верификация правильности монтажа по отношению к predetermined критериям;

в) сбор и проверку комплектности операционных и рабочих инструкций поставщиков и требований по обслуживанию;

г) калибровка инструментов;

д) верификация материалов конструкции.

Квалификация функционирования (OQ)

31. Обычно стадия квалификации функционирования проводится после стадии квалификации монтажа, однако в зависимости от степени сложности оборудования эта стадия может проводиться в комбинации с квалификацией монтажа (IOQ).

32. Стадия квалификации функционирования может включать в себя следующее (но не ограничиваться лишь этим):

испытания, разработанные на основе знаний о процессе производства, системах и оборудовании, для обеспечения функционирования системы согласно проекту;

испытания, направленные на подтверждение верхних и нижних рабочих пределов и (или) условий «наихудшего случая».

33. Успешное завершение стадии квалификации функционирования позволяет принять:

- окончательную редакцию стандартных операционных процедур;
- процедуры очистки;
- требования к обучению операторов;
- требования техническому обслуживанию оборудования.

Квалификация эксплуатации (PQ)

34. Как правило квалификация эксплуатации следует за успешным завершением квалификации монтажа и квалификации функционирования . Однако, в некоторых случаях может быть приемлемо проводить квалификацию эксплуатации совместно с квалификацией функционирования или валидацией процесса производства.

35. Стадия квалификации эксплуатации может включать в себя следующее (но не ограничиваться лишь этим):

а) испытания с использованием производственных материалов, прошедших квалификацию заменителей (эквивалентных материалов) или модельной продукции, с доказанным эквивалентным поведением при обычных условиях производства и размере серии соответствующем сценарию «наихудшего случая». Частота отбора проб, используемая для подтверждения контроля процесса производства, должна быть обоснована.

б) испытаниями следует охватывать рабочий диапазон процесса производства, за исключением случаев, когда доступно документальное подтверждение рабочего диапазона со стадий разработки.

4. Повторная квалификация

36. Оборудование, помещения, инженерные и другие системы следует оценивать с приемлемой периодичностью для подтверждения того, что они остаются в контролируемом состоянии.

37. Если повторная квалификация необходима и проводится с определенной периодичностью, следует обосновывать указанную периодичность и определить критерии оценки. Кроме того, следует оценивать возможность незначительных изменений в течение времени.

5. Валидация процесса производства

Общая информация

38. Требования и принципы, описанные в настоящем разделе, применимы к производству всех лекарственных форм лекарственных препаратов. Они охватывают первоначальную валидацию новых процессов производства, последующую валидацию модифицированных процессов, трансферы между производственными площадками и продолжающуюся верификацию процессов. При этом подразумевается, что выполнен полноценный процесс разработки продукции, позволяющий провести успешную валидацию процесса производства.

39. Требования и принципы, описанные в настоящем разделе следует использовать совместно Руководством по валидации процесса производства лекарственных препаратов для медицинского применения (приложение к Рекомендации Коллегии Евразийского экономического союза от 26 сентября 2017 г. № 19).

40. Руководство, указанное в пункте 39 предназначено только для описания сведений, которые необходимо подавать в регуляторные

органы. Требования Правил к валидации процесса производства распространяются на жизненный цикл процесса производства.

41. Данный подход следует применять для того, чтобы связать между собой продукцию и разработку процесса ее производства. Это способствует обеспечению того, что валидация промышленного производственного процесса и поддержание процесса остаются в контролируемом состоянии во время рутинного промышленного производства.

42. Процессы производства могут разрабатываться с использованием традиционного подхода или подхода непрерывной верификации. Однако, вне зависимости от используемого подхода, следует подтверждать устойчивость процесса производства и обеспечивать постоянное качество продукции до того, как готовая продукция будет выпущена на рынок. Для процессов производства, разработанных с использованием традиционного подхода, следует проводить перспективную валидацию, по возможности, перед сертификацией продукции (выпуском продукции в обращение). Ретроспективная валидация не считается приемлемым подходом.

43. При валидации процесса производства новых видов продукции следует охватывать все предполагаемые к реализации дозировки и производственные площадки. Обоснование применения выбора крайних вариантов (брекетинга) может быть сделано для новых видов продукции на основе обширных знаний о процессе производства, полученных в ходе разработки, в совокупности с приемлемой программой продолжающейся верификации.

44. Для валидации процесса производства продукции, переданной с одной производственной площадки на другую или внутри одной площадки, количество валидационных серий может быть сокращено

путем использования подхода выбора крайних вариантов (брекетинга). Сведения о продукции, включающие данные от предыдущей валидации, должны быть доступны. К разным дозировкам, размерам серий и размерам упаковки (типам) упаковки может также применяться подход выбора крайних вариантов (брекетинга), если это обосновано.

45. Для трансфера на производственную площадку уже производимой ранее продукции («наследуемая продукция»), процесс производства и контроля должны соответствовать сведениям регистрационного досье такого лекарственного препарата и действующим требованиям регистрации данной группы лекарственных препаратов. При необходимости при проведении такого трансфера следует внести изменения в регистрационное досье лекарственного препарата.

46. При валидации процесса производства следует установить, все ли показатели качества и параметры процесса производства, которые считаются важными для обеспечения валидированного состояния и приемлемого качества продукции, могут быть последовательно соблюдены в процессе производства. Обоснование того, какие параметры процесса производства и показатели качества были определены как критические или некритические, следует четко документировать с учетом результатов мероприятий по оценке рисков для качества.

47. Обычно серии, произведенные с целью валидации процесса производства, должны иметь тот же размер, что и планируемые серии коммерческого масштаба. Использование каких-либо других размеров валидационной серии следует обосновать в документах по валидации или определить с указанием ссылок на другие разделы Правил.

48. Помещения, системы, инженерные системы и оборудование, использованные для валидации процесса производства, должны быть квалифицированы. Методики испытаний должны пройти валидацию в соответствии с их предполагаемым использованием.

49. Для всех видов продукции, независимо от используемого подхода, для производственной площадки должны быть доступны знания о процессе производства, полученные из исследований на этапе разработки или из иных источников (если нет иного обоснования), которые должны служить основанием для валидационных мероприятий.

50. Для валидационных серий в процесс производства может вовлекаться производственный персонал, персонал службы разработки или трансфера. Серии должны производиться обученным персоналом согласно требованиям Правил с использованием утвержденной документации. Предполагается, что производственный персонал будет принимать участие в производстве валидационных серий для последующего понимания особенностей производства продукции.

51. Поставщиков критических исходных и упаковочных материалов следует квалифицировать до момента производства валидационных серий. В противном случае следует документально оформить обоснование, основанное на применении принципов управления рисками для качества.

52. Важным является наличие знаний, лежащих в основе процессов производства для обоснования пространства проектных параметров (если таковое используется), а также для разработки каких-либо математических моделей, используемых для подтверждения стратегии контроля процесса производства.

53. Если валидационные серии выпускаются на рынок, это должно быть определено заранее. Условия, в которых они производятся,

должны полностью соответствовать требованиям Правил, валидационным критериям приемлемости, критериям непрерывной верификации процесса производства (если используется), а также сведениям, указанным в регистрационном досье или разрешении на проведение клинических исследований.

54. Для валидации процесса производства лекарственных препаратов для клинических исследований следует использовать приложение № 13 к Правилам.

Сопутствующая валидация

55. В исключительных обстоятельствах, когда имеет место положительное соотношение «польза – риск» для пациента, может быть приемлемым отсутствие завершения валидационной программы до момента запуска рутинного производства и использование сопутствующей валидации. Решение о проведении сопутствующей валидации должно быть обосновано, документально оформлено в валидационном мастер-плане и утверждено уполномоченным персоналом.

56. При принятии решения о проведении сопутствующей валидации должны быть доступны достаточные обоснования того, что рассматриваемая валидационная серия продукции является однородной и соответствует определенным критериям приемлемости. Результаты и выводы должны быть документально оформлены и доступны для уполномоченного лица до момента сертификации серии.

Традиционный подход к валидации

57. При традиционном подходе определенное число серий готовой продукции производится в рутинных условиях для подтверждения воспроизводимости процесса производства.

58. Количество производимых серий и количество отбираемых проб должно основываться на принципах управления рисками для качества и позволять установить нормальный диапазон вариаций и тенденций, а также представить достаточные данные для оценки. Следует определить и обосновать количество серий, необходимых для подтверждения того, что процесс производства способен стабильно обеспечивать получение качественной продукции.

59. Обычно приемлемым для валидации процесса производства считается производство, как минимум, 3-х последовательных серий продукции при рутинных условиях, если это не вступает в противоречие с условиями пункта 58 настоящего приложения. Может быть обосновано иное количество серий, принимая во внимание использование стандартных методов производства и наличие уже существующих на предприятии аналогичных процессов или продукции. Дополнительно к первоначальной валидации с использованием 3-х серий продукции могут потребоваться данные, полученные от последующих серий и являющиеся частью продолжающейся верификации процесса.

60. Должен быть подготовлен протокол валидации процесса производства, определяющий критические параметры процесса (СРР), критические показатели качества (СQA) и связанные с ними критерии приемлемости, которые должны основываться на данных процесса разработки или документально оформленных знаниях о процессе.

61. Протоколы валидации процесса производства должны включать в себя следующую информацию (но не ограничиваться ей):

- а) краткое описание процесса производства и ссылку на записи по производству и упаковке серии;
- б) функции и обязанности персонала;
- в) краткий обзор критических показателей качества, требующих исследования;
- г) краткий обзор критических параметров процесса производства и связанных с ними пределов;
- д) краткий обзор других (некритических) показателей и параметров, которые будут исследоваться или мониторироваться в процессе выполнения валидации, и обоснования их включения;
- е) перечень используемого оборудования и систем оборудования (включая измерительное, мониторирующее, записывающее оборудование) вместе с данными о его калибровке;
- ж) перечень аналитических методик и сведения об их валидации (если применимо);
- з) предлагаемые мероприятия внутрипроизводственного контроля с критериями приемлемости, а также обоснование выбора каждого мероприятия внутрипроизводственного контроля;
- и) проводимое дополнительное тестирование (с критериями приемлемости);
- к) план отбора проб и его обоснование;
- л) методы регистрации и оценки результатов;
- м) процесс выпуска и сертификации серий (если применимо).

Непрерывная верификация процесса

62. Для продукции, разработанной с помощью подхода «качество через дизайн» (когда во время разработки было научно установлено, что рутинный процесс производства обеспечивает высокую степень

уверенности в качестве продукции), в качестве альтернативы традиционному подходу валидации процесса производства можно использовать непрерывную верификацию процесса.

63. Следует определить метод непрерывной верификации процесса. Должна быть определена научно обоснованная стратегия контроля для требуемых показателей поступающих материалов, критических показателей качества и критических параметров процесса производства для подтверждения реализации продукции. Сюда также следует включать регулярную оценку стратегии контроля. В качестве инструментов могут использоваться процессно-аналитическая технология (РАТ) и многомерный статистический контроль процесса производства. Производителю следует определить и обосновать количество серий, необходимых для демонстрации высокой степени уверенности в том, что процесс производства способен стабильно обеспечивать получение качественной продукции.

64. Общие принципы описанные в пунктах 38-54 настоящего приложения также остаются применимыми к непрерывной верификации процесса.

Гибридный подход

65. Гибрид традиционного подхода и непрерывной верификации процесса может быть использован в случаях, когда имеется значительный объем знаний и понимания продукции и процесса производства, основанные на опыте производства и исторических данных о сериях продукции.

66. Этот подход может также использоваться для любых действий по валидации после изменений или во время продолжающейся

верификации процесса, даже если для продукции был изначально применен традиционный подход к валидации процесса.

Продолжающаяся верификация процесса производства в ходе жизненного цикла

67. Пункты 67 – 71 настоящего приложения применимы ко всем 3 подходам валидации процесса производства (традиционному, непрерывному и гибриднему).

68. Производителям следует осуществлять мониторинг качества продукции для гарантии поддержания контролируемого состояния на протяжении ее жизненного цикла с оценкой релевантных трендов процесса производства.

69. Объем и периодичность продолжающейся верификации процесса производства подлежит периодической оценке. В любой момент жизненного цикла продукции может потребоваться их изменение, исходя из текущего уровня понимания процесса производства, а также пригодности процесса производства продолжающейся верификации.

70. Продолжающуюся верификацию процесса производства следует осуществлять в соответствии с утвержденным протоколом или эквивалентным документом, а также следует разработать соответствующий отчет для документирования полученных результатов. При необходимости следует использовать статистические инструменты для подтверждения выводов, касающихся вариабельности и возможностей указанного процесса производства, а также для гарантии сохранения контролируемого состояния.

71. Продолжающуюся верификацию процесса производства следует использовать на протяжении всего жизненного цикла

продукции для поддержания валидированного статуса производимой продукции, который должен быть указан в обзоре по качеству. Также следует рассматривать вопрос внедрения дополнительных изменений в перспективе, а также оценки необходимости осуществления каких-либо дополнительных действий (например, расширенный отбор проб).

6. Верификация транспортировки

72. Готовая лекарственная продукция, лекарственные препараты для клинических исследований, нерасфасованная продукция и образцы лекарственных средств должны транспортироваться от производственных площадок согласно условиям, указанным в регистрационном досье лекарственного препарата, спецификации, согласно утвержденной маркировке или условиям, обоснованным производителем.

73. Верификация транспортировки может быть достаточно проблематичной из-за большого количества различных факторов, тем не менее, маршруты транспортировки должны быть четко описаны. Сезонные изменения и другие изменяющиеся факторы должны быть также рассмотрены в ходе верификации транспортировки.

74. Для рассмотрения влияния на процесс транспортировки изменяющихся факторов, отличных от тех, которые контролируются или подвергаются мониторингу (например, задержки при транспортировке, сбои в устройствах регистрации данных, доливы жидкого азота, чувствительность продукции и другие соответствующие факторы), следует проводить оценку рисков для качества.

75. В связи с тем, что в ходе транспортировки возможны изменения условий внешней среды, следует осуществлять непрерывный мониторинг и регистрацию любых критических условий внешней

среды, воздействию которых может подвергаться продукция, если не обосновано иное.

7. Валидация упаковки

76. Изменение технологических параметров оборудования, в особенности параметров оборудования, используемого в процессе первичной упаковки, может оказать существенное влияние на целостность и надлежащее функционирование упаковки (например, блистеры, саше и стерильные компоненты), поэтому оборудование, используемое в процессах первичной и вторичной упаковки готовой и нерасфасованной продукции, должно быть квалифицировано.

77. Квалификация оборудования, задействованного в процессе первичной упаковки, должна быть проведена при минимальных и максимальных значениях, установленных для критических параметров процесса, таких как температура, скорость работы оборудования, усилие склейки (запайки), или для любых других факторов.

8. Квалификация инженерных систем

78. Качество пара, воды, воздуха, других газов и пр. должно быть подтверждено после монтажа с использованием этапов квалификации, описанных в разделе 3 настоящего приложения.

79. Длительность и объем квалификации должны отражать любые сезонные изменения, в случае если такие изменения оказывают влияние на объект квалификации, а также предполагаемое назначение инженерной системы.

80. Для предотвращения возникновения неполадок в случае потенциального прямого контакта с продукцией (например, системы отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха) или косвенного

(например, теплообменники) необходимо проводить оценку рисков для качества.

9. Валидация аналитических методик

81. Все аналитические методики, используемые для квалификации, валидации или валидации очистки, должны быть валидированы в отношении пределов обнаружения и количественного определения (при необходимости) согласно указаниям главы 6 Правил.

82. При проведении микробиологических испытаний продукции методика тестирования должна быть валидирована для подтверждения отсутствия антимикробного действия продукции.

83. Если проводится микробиологический контроль поверхностей чистых помещений, методика указанного контроля подлежит валидации для подтверждения отсутствия антимикробного действия со стороны моющих и дезинфицирующих средств.

10. Валидация очистки

84. Валидация очистки должна проводиться с целью подтверждения эффективности процедуры очистки для всего оборудования, контактирующего с продукцией. При наличии соответствующего научного обоснования допускается использование моделирующих веществ. При использовании однотипного оборудования существует возможность выбора специфичных единиц оборудования для проведения валидации очистки при наличии соответствующего обоснования.

85. Визуальная проверка чистоты является важным критерием приемлемости для валидации очистки, тем не менее, он не должен применяться в качестве единственного. Повторная очистка и повторное

тестирование до момента достижения соответствия критериям приемлемости не считается приемлемым подходом.

86. Выполнение программы валидации очистки может потребовать определенного времени, поэтому для некоторых видов продукции, например, препаратов для клинических испытаний, может потребоваться валидация с верификацией очистки после каждой серии продукции. В результате верификации должно быть получено достаточно информации для подтверждения чистоты оборудования и возможности его дальнейшего использования.

87. При валидации необходимо учитывать уровень автоматизации процесса очистки. При использовании автоматического процесса очистки должен быть валидирован рабочий диапазон параметров инженерных систем и оборудования для очистки.

88. Для всех процессов очистки необходимо проводить оценку для выявления изменяющихся факторов, которые могут влиять на проведение и эффективность очистки, например, персонал, уровень детализации в процедурах (например, кратность ополаскиваний) и пр. После выявления таких факторов для валидации очистки необходимо использовать условия наихудшего случая.

89. Пределы по переносу остатков продукции должны основываться на токсикологической оценке, проведение которой предусмотрено Руководством по установлению допустимых пределов воздействия на здоровье человека в целях идентификации рисков при производстве лекарственных средств на общих производственных (технологических) линиях, утвержденных решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14 января 2020 г. № 1. Обоснование выбранных значений пределов должно оформляться документально в рамках оценки рисков, включающей ссылки на

используемые источники данных. Должны быть установлены пределы для подтверждения удаления любых используемых детергентов. Критерии приемлемости должны также учитывать возможный кумулятивный эффект при использовании нескольких единиц оборудования в технологической схеме процесса.

90. Терапевтические макромолекулы и пептиды подвержены деградации и денатурации под воздействием экстремальных значений рН и (или) нагревания, и способны терять фармакологическую активность. Поэтому токсикологическая оценка может быть неприменима при указанных обстоятельствах.

91. Если невозможно произвести специфическое тестирование остатков продукции, допускается проведение контроля других показательных параметров, например, общего органического углерода или электропроводности.

92. При разработке протоколов валидации очистки необходимо учитывать риски микробиологического загрязнения и загрязнения эндотоксинами.

93. Влияние времени хранения оборудования после завершения производства перед очисткой и времени между очисткой и использованием оборудования должны приниматься во внимание для определения времени его хранения в загрязненном и очищенном состоянии.

94. Если осуществляется производство кампаниями, необходимо оценивать возможности очистки в конце кампании, а максимальная длительность кампании (в единицах времени и/или количестве серий) должна использоваться в качестве основы для проведения валидации очистки.

95. Если для валидации очистки применяется подход с использованием продукции наихудшего случая, необходимо дать научное обоснование по выбору продукции наихудшего случая, а также проводить оценку влияния новой продукции на выбор «наихудшего случая». Выбор продукции наихудшего случая может принимать во внимание такие критерии как: растворимость, легкость очистки, токсичность и активность.

96. Протоколы валидации очистки должны описывать или содержать ссылки на точки отбора проб и обоснование их выбора, а также определять критерии приемлемости.

97. Пробы следует отбирать методом взятия смывов с поверхностей и (или) проб жидкости после ополаскивания, либо другими методами в зависимости от типа оборудования. Материалы и методы отбора проб не должны оказывать влияния на получаемые результаты. Необходимо продемонстрировать возможность извлечения веществ со всех материалов оборудования, контактирующего с продукцией, при использовании всех предусмотренных методов отбора проб.

98. Чтобы доказать, что метод очистки валидирован, процедура очистки должна быть выполнена соответствующее количество раз, определенное на основе оценки рисков, и соответствовать критериям приемлемости.

99. Если процесс очистки неэффективен или не подходит для какого-либо оборудования, следует использовать выделенное оборудование или другие соответствующие меры для каждого вида продукции, согласно указаниям раздела 3 и 5 части I Правил.

100. В случае использования ручной очистки оборудования особенно важно подтверждать ее эффективность с обоснованной периодичностью.

11. Контроль изменений

101. Процесс работы с изменениями является важным компонентом процесса управления знаниями и должен осуществляться в рамках фармацевтической системы качества.

102. Должны существовать документированные процедуры, описывающие характер действий, принимаемых в случае предложения планового изменения исходных материалов, компонентов продукции, процесса, оборудования, помещений, перечня выпускаемой продукции, процесса производства или методики тестирования, размера серии, пространства проектных параметров или какого-либо иного изменения в течение жизненного цикла продукции, способного оказать влияние на качество продукции или воспроизводимость процесса.

103. При использовании концепции пространства проектных параметров необходимо оценивать его изменения в сравнении с данными регистрационного досье, а также оценивать необходимость соответствующих регуляторных действий.

104. Для оценки запланированных изменений должен использоваться процесс управления рисками по качеству, в частности, для определения потенциального влияния на качество продукции, фармацевтические системы качества, документацию, валидацию, регуляторный статус, калибровку, обслуживание, а также на любые другие системы с целью предотвращения непредвиденных последствий и планирования необходимых действий по валидации процесса, верификации или реквалификации.

105. Изменения должны быть санкционированы и утверждены ответственными лицами или выполняющим соответствующие функции персоналом согласно фармацевтической системе качества.

106. Следует проводить оценку подтверждающей информации (например, копий документов) в целях выявления влияния изменения до введения его в действие.

107. Где применимо, после внедрения изменения должна проводиться оценка его результативности для подтверждения успешного внедрения изменения.

Термины и определения

108. Для целей настоящих Требований используются понятия, которые означают следующее:

«валидация очистки» – документально оформленное доказательство того, что утвержденная процедура очистки будет воспроизводимо приводить к тому, что после очистки оборудования количество остатков предыдущей продукции, произведенной на оборудовании, или моющего средства, используемого при очистке оборудования, будет ниже научно обоснованного максимально допустимого уровня переноса;

«верификация очистки» – сбор доказательств, полученных путем химического тестирования после каждой серии или кампании и подтверждающих, что количество остатков предыдущей продукции или моющих средств, оставшихся после проведения очистки, ниже научно обоснованного максимально допустимого уровня переноса;

«выбор крайних вариантов (брекетинг)» – подход для валидации основанный на научных знаниях и знаниях о рисках для качества, основанный на проведении валидационных исследований на крайних

значениях факторов, определенных и обоснованных заранее, например, дозировки лекарственного препарата, размера серии и (или) размера упаковки. Таким образом, валидация всех промежуточных значений подтверждается валидацией только крайних значений факторов. Такой подход может быть применен для диапазона дозировок лекарственного средства в случае, если дозировки идентичны или весьма близки друг другу по составу, например, для линейки таблеток с различной массой, определяемой усилием прессования, получаемых с использованием схожего исходного гранулята, или линейка капсул, полученных методом наполнения различного объема одного и того же состава в оболочки капсул разного размера. Подход выбора крайних вариантов (брекетинг) также может быть применен для различных размеров упаковки или различных объемов наполнения в один и тот же контейнер;

«качество через дизайн» – системный подход, который начинается с предварительно определенных целей и делает акцент на понимании продукции и процесса, а также на контроле процесса. Он основывается на научных данных и принципах управления рисками для качества;

«контроль изменений» – формализованная система, посредством которой представители соответствующих направлений деятельности проводят проверку предлагаемых или фактических изменений, способных повлиять на валидационный статус помещений, систем, оборудования или процессов. Целью является определение необходимости выполнения действий для обеспечения и документального оформления поддержания системы в валидированном состоянии;

«критический параметр процесса (CPP)» – параметр процесса, вариабельность которого оказывает влияние на критические показатели качества, и который следует мониторировать и контролировать для того, чтобы процесс обеспечивал требуемое качество;

«критический показатель качества (CQA)» – физическое, химическое, биологическое или микробиологическое свойство или характеристика, которая должна быть в установленном пределе, диапазоне или распределении для обеспечения требуемого качества продукции;

«модельная продукция» – материалы, которые практически соответствуют валидируемой продукции по физическим и, при необходимости, химическим характеристикам – таким, как, например, вязкость, размер частиц, рН и т. д.);

«наихудший случай» – условие или набор условий, которые включают в себя верхние и нижние предельные значения параметров процесса и связанные с ними факторы (в рамках стандартных операционных процедур), представляющие наибольшую вероятность несоответствия продукции или процесса по сравнению с идеальными условиями. Такие условия необязательно приводят к несоответствию продукции или процесса;

«непрерывная верификация процесса» – альтернативный подход к валидации процесса, при котором функционирование производственного процесса непрерывно оценивается и мониторируется;

«перспективная валидация (prospective validation)» – валидация, проводимая до начала серийного производства продукции, предназначенной для реализации;

«продолжающаяся верификация процесса (последующая верификация процесса)» – документально оформленное доказательство того, что процесс остается в состоянии контроля во время коммерческого производства;

«сопутствующая валидация» – валидация, проводимая в исключительных обстоятельствах при соответствующем обосновании с точки зрения пользы для пациента, при которой валидационный протокол выполняется одновременно с выпуском в обращение валидационных серий;

«спецификация требований пользователя (URS)» – совокупность требований владельца, пользователя и технических требований, необходимых и достаточных для создания приемлемого проекта для предусмотренного назначения системы»;

«традиционный подход» – подход к разработке продукции, при котором для обеспечения воспроизводимости используются заданные значения и рабочие диапазоны параметров.

Иные понятия, используемые в настоящих Требованиях применяются в значениях, определенных Правилами надлежащей производственной практики, утвержденными Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77.».
