

О внесении изменений в Правила надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза

Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 4 августа 2023 года № 76.

В соответствии со статьями 30 и 56 Договора о Евразийском экономическом союзе от 29 мая 2014 года, пунктом 14 Протокола о применении санитарных, ветеринарно-санитарных и карантинных фитосанитарных мер (приложение № 12 к указанному Договору), статьей 9 Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23 декабря 2014 года, пунктами 57 и 82 приложения № 1 к Регламенту работы Евразийской экономической комиссии, утвержденному Решением Высшего Евразийского экономического совета от 23 декабря 2014 г. № 98, Совет Евразийской экономической комиссии **решил**:

Внести в Правила надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза, утвержденные Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77, изменения согласно приложению.

Настоящее Решение вступает в силу по истечении 30 календарных дней с даты его официального опубликования.

Члены Совета Евразийской экономической комиссии:

От Республики Армения ~~От Республики Беларусь~~ ~~От Республики Казахстан~~ ~~От Кыргызской Республики~~ ~~От Российской Федерации~~

М. Григорян

И. Петрищенко

С. Жумангарин

А. Касымалиев

А. Оверчук

ПРИЛОЖЕНИЕ

к Решению Совета

Евразийской экономической комиссии

от 4 июля 2023 г. № 76

ИЗМЕНЕНИЯ,

вносимые в Правила надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза

1. В предложении четвертом подпункта "xiv" пункта 1.4 главы 1 части I слово "(или)" исключить.
2. В абзаце седьмом подраздела I.5 дополнения № 1 к указанным Правилам слово "мероприятий" заменить словами "и предупреждающих действий".
3. В абзаце втором пункта II.7 дополнения № 2 к указанным Правилам слово "спецификация" заменить словом "спецификациям", слово "мероприятий" заменить словами "и предупреждающих действий".

4. В абзаце первом подраздела 3.2.3 главы III части III слова "(корректирующие и предупреждающие действия, corrective action and preventive action, САРА корректирующие и действия)" заменить словами "(план корректирующих и предупреждающих действий, corrective action and preventive action, САРА)".

5 В дополнении № 4 к указанным Правилам слова "Система корректирующих (предупреждающих) действий (КАПА)" заменить словами "План корректирующих и предупреждающих действий (САРА)".

6. В приложении № 2 к указанным Правилам слова "может применяться руководство по правилам надлежащего выращивания и сбора исходного сырья растительного происхождения." заменить словами "применяются Правила надлежащей практики выращивания, сбора, обработки и хранения исходного сырья растительного происхождения, утвержденные Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 26 января 2018 г. № 15".

7. В приложении № 3 к указанным Правилам:

а) по тексту слова "радиоактивные предшественники" в соответствующем падеже заменить словами "радиофармацевтические прекурсоры" в соответствующем падеже;

б) в предложении втором пункта 45 слово "мероприятия" заменить словом "действия";

в) в абзаце четвертом раздела "Определения" слова "радиоактивный предшественник" заменить словами "радиофармацевтический прекурсор (прекурсор радиофармацевтического лекарственного препарата)".

8. Предложения пятое и шестое абзаца второго раздела "Принцип" приложения № 7 к указанным Правилам заменить предложением следующего содержания: "Указания по системе обеспечения качества по правилам надлежащего выращивания и сбора растений приведены в Правилах надлежащей практики выращивания, сбора, обработки и хранения исходного сырья растительного происхождения, утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 26 января 2018 г. № 15".

9. 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

Настоящие Требования содержат описание принципов квалификации и валидации, применимых к помещениям, оборудованию и инженерным системам, используемым

для производства лекарственных препаратов, а также к процессам производства лекарственных препаратов. Кроме того, настоящие Требования могут быть использованы как дополнительное руководство при производстве 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).

В целях реализации требований Правил производитель осуществляет контроль критических аспектов своей деятельности посредством квалификации и валидации процессов производства и оборудования на всех стадиях жизненного цикла фармацевтической продукции (далее – продукция) и процесса ее производства. Любые запланированные изменения в устройстве помещений, в оборудовании, инженерных системах и процессах производства, которые могут повлиять на качество продукции, необходимо оформлять документально. Также необходимо оценивать влияние таких изменений на соответствующий валидационный статус или на стратегию контроля. Компьютеризированные системы, используемые для производства готовой продукции, подлежат валидации в соответствии с требованиями, приведенными в приложении № 11 к Правилам. Кроме того, необходимо учитывать указания, предусмотренные главами II и III части III Правил.

Общие положения

На протяжении жизненного цикла продукции необходимо применять подход управления рисками для качества, в том числе для квалификации и валидации. Решения о границах и объеме проведения валидации и квалификации, которые являются компонентами системы управления рисками для качества, должны основываться на обоснованной и документированной оценке рисков в отношении помещений, оборудования, инженерных систем, используемых для производства лекарственных препаратов, а также рисков, связанных с процессами производства. Ретроспективная валидация не является приемлемым подходом. Данные, подтверждающие квалификационные и (или) валидационные исследования и полученные из источников, находящихся за пределами собственной валидационной программы производителя, используются при условии наличия письменного обоснования, которое подтверждает возможность использования такого подхода, а также гарантирует выполнение соответствующих контрольных мероприятий на протяжении процесса сбора таких данных. Такое обоснование включается в валидационный мастер-план или иные документы по валидации. Также его допускается включать в состав регистрационного досье лекарственного препарата.

1. Организация и планирование квалификации и валидации

1.1. Необходимо планировать проведение квалификационных и валидационных мероприятий, а также принимать во внимание жизненный цикл помещений, оборудования, инженерных систем, процессов производства и продукции.

1.2. Квалификация и валидация должны проводиться только обученным персоналом в соответствии с процедурами, утвержденными производителем лекарственных препаратов.

1.3. Порядок подчиненности персонала, занимающегося квалификацией и валидацией, определяется в соответствии с фармацевтической системой качества. Допускается выполнение квалификации и валидации службами обеспечения качества и контроля качества. Необходимо обеспечить приемлемый контроль со стороны служб обеспечения качества и контроля качества на протяжении всего валидационного цикла.

1.4. Ключевые элементы программы валидации и квалификации предприятия должны быть четко определены и оформлены в виде валидационного мастер-плана или эквивалентного документа.

1.5. Валидационный мастер-план или эквивалентный документ должен определять систему квалификации и валидации или содержать ссылки на следующие информацию и документы:

- политика квалификации и валидации;

- организационная структура, предусматривающая распределение ролей и ответственности при проведении квалификации и валидации;

- краткие характеристики помещений, систем, оборудования и процессов на предприятии и данные о текущем статусе квалификации и валидации;

- информация об управлении изменениями (контроле за изменениями) и управлении отклонениями в процессе квалификации и валидации;

- руководство по разработке критериев приемлемости;

- ссылки на документы в области квалификации и валидации;

- стратегия деятельности по квалификации и валидации, включающая в себя информацию о повторной квалификации (если применимо).

1.6. При реализации масштабных и сложных проектов целесообразна разработка нескольких отдельных валидационных мастер-планов.

1.7. Повторная оценка рисков для качества проводится с учетом знаний и информации, полученных во время проектирования процесса производства лекарственного препарата и в процессе производства лекарственного препарата.

1.8. Процесс применения оценки рисков для качества необходимо оформить в качестве раздела валидационного мастер-плана.

1.9. Необходимо внедрить контроль квалификации и валидации, позволяющий обеспечить целостность всех полученных данных.

2. Документация

2.1. Правила надлежащего документального оформления являются важными для поддержания высокого уровня управления знаниями на протяжении всего жизненного цикла продукции.

2.2. Все документы, формируемые в процессе квалификации и валидации, должны быть согласованы и утверждены соответствующим персоналом, как это определено в фармацевтической системе качества в соответствии с главой 1 части I Правил.

2.3. Взаимосвязь между документами в комплексных валидационных проектах должна быть четко определена.

2.4. Критические системы, показатели и параметры, а также соответствующие критерии приемлемости должны быть определены в разрабатываемых производителем лекарственных препаратов протоколах валидации.

2.5. Документы по квалификации могут быть объединены, если это приемлемо (например, документы по квалификации монтажа (IQ) и квалификации функционирования (OQ)).

2.6. В случае если протоколы валидации и другая документация предоставляются поставщиками услуг по валидации, соответствующий персонал производственной площадки должен подтвердить пригодность протоколов валидации и их соответствие внутренним процедурам производителя лекарственных препаратов перед утверждением таких протоколов. Протоколы валидации, полученные от поставщиков услуг по валидации, могут быть дополнены документацией и протоколами испытаний до их использования.

2.7. Любые значительные изменения в утвержденном протоколе валидации в процессе его исполнения (например, касающиеся критериев приемлемости, параметров функционирования и т. п.) должны быть документированы как отклонения и научно обоснованы.

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

2.9. Обзор процесса валидации и выводы по его итогам необходимо документировать. Полученные результаты следует сопоставлять с критериями приемлемости. Любые последующие изменения критериев приемлемости необходимо научно обосновать. По итогам валидации предшествующего этапа должны быть сделаны окончательные рекомендации по переходу к последующему этапу квалификации и валидации.

2.10. Переход к последующему этапу квалификации и валидации должен быть подтвержден со стороны ответственного персонала (либо на этапе утверждения отчета по валидации, либо в форме отдельного обобщающего документа). Подтверждение перехода на следующий этап с установлением дополнительных условий возможно в

случае, если не были полностью учтены конкретные критерии приемлемости или отклонения для выполненного этапа квалификации и валидации, а также имеется документально оформленная оценка отсутствия существенного влияния не полностью учтенных критериев приемлемости или отклонений на последующие мероприятия по квалификации и валидации.

3. Стадии квалификации помещений, оборудования, инженерных систем и процессов, используемых для производства лекарственных препаратов

3.1. При проведении мероприятий по квалификации необходимо предусмотреть все стадии квалификации: от разработки спецификации требований пользователя до завершения использования помещений, оборудования и инженерных систем, используемых для производства лекарственных препаратов, и процессов производства лекарственных препаратов. Основные стадии, а также отдельные критерии (несмотря на то, что они зависят от конкретных особенностей проекта и могут различаться), которые могут быть включены в каждую из стадий, описаны ниже.

Спецификация требований пользователя (URS)

3.2. Требования к помещениям, оборудованию и инженерным системам, используемым для производства лекарственных препаратов, и к процессам производства лекарственных препаратов необходимо определять в спецификации требований пользователя и (или) функциональной спецификации. Элементы качества, имеющие существенное значение, необходимо предусматривать на данной стадии, а любые риски для качества снижать до приемлемого уровня. Спецификацию требований пользователя необходимо рассматривать как референтную (эталонную) точку жизненного цикла квалификации.

Квалификация проекта (DQ)

3.3. Следующим элементом квалификации оборудования, помещений, инженерных или других систем является квалификация проекта, по результатам которой подтверждается и документально оформляется соответствие проекта (дизайна) требованиям Правил. Требования, содержащиеся в спецификации пользователя, необходимо верифицировать в ходе квалификации проекта.

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

3.4. Пригодность оборудования (особенно в случае внедрения новых или комплексных технологий) может оцениваться на площадке поставщика перед его поставкой.

3.5. До момента установки (монтажа) необходимо подтвердить соответствие оборудования спецификации требований пользователя и (или) функциональной спецификации на площадке поставщика (производителя) (если применимо).

3.6. Проверка документации и отдельные испытания могут быть проведены в ходе приемо-сдаточных испытаний на предприятии-производителе или на других стадиях производства оборудования без необходимости их повторного проведения на площадке заказчика в процессе квалификации монтажа и квалификации функционирования, если это обосновано заказчиком и может быть применено на практике, при условии подтверждения заказчиком в ходе приемо-сдаточных испытаний отсутствия влияния таких испытаний на функциональность оборудования после его транспортировки и установки.

3.7. Проведение приемо-сдаточных испытаний на предприятии-производителе может быть дополнено проведением приемо-сдаточных испытаний после получения оборудования и его установки на производственной площадке заказчика.

Квалификация монтажа (IQ)

3.8. Квалификацию монтажа необходимо проводить для оборудования, помещений, инженерных или других систем.

3.9. Стадия квалификации монтажа может включать в себя следующие этапы (но не ограничиваться ими):

- 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 критериям, предварительно установленным заказчиком;
- с) сбор и проверка комплектности операционных и рабочих инструкций поставщиков и требований по обслуживанию;
- д) калибровка инструментов;
- е) верификация материалов конструкции.

Квалификация функционирования (OQ)

3.10. 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).

3.11. Стадия квалификации функционирования может включать в себя следующие этапы (но не ограничиваться ими):

- а) испытания, проводимые на основе знаний о процессе производства, системах и оборудовании, для обеспечения функционирования системы согласно проекту;

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

3.12. Успешное завершение стадии квалификации функционирования позволяет принять:

окончательную редакцию стандартных операционных процедур;

требования к процедурам очистки;

требования к обучению операторов;

требования к техническому обслуживанию оборудования.

Квалификация эксплуатации (PQ)

3.13. Квалификация эксплуатации следует за успешным завершением квалификации монтажа и квалификации функционирования. В некоторых случаях возможно проведение квалификации эксплуатации одновременно с квалификацией функционирования или валидацией процесса производства.

3.14. Стадия квалификации эксплуатации может включать в себя в том числе:

а) испытания с использованием производственных материалов, прошедших квалификацию заменителей (эквивалентных материалов) или модельной продукции с доказанными эквивалентными характеристиками в обычных условиях производства и при размере серии продукции, соответствующем сценарию "наихудшего случая". Частота отбора проб, установленная для подтверждения контроля процесса производства, должна быть обоснована заказчиком на основе соответствующего статистического анализа рисков;

б) испытания должны охватывать рабочий диапазон процесса производства, за исключением случаев, когда доступно документальное подтверждение рабочего диапазона со стадии разработки.

4. Повторная квалификация

4.1. Заказчику (фармацевтическому производителю) необходимо с установленной им периодичностью проводить оценку оборудования, помещений, инженерных и других систем с отражением результатов такой оценки в мастер-файле производственной площадки для подтверждения того, что они остаются в контролируемом заказчиком (фармацевтическим производителем) состоянии.

4.2. Если повторная квалификация необходима и проводится с установленной периодичностью, необходимо обосновать такую периодичность и определить критерии оценки. Кроме того, необходимо оценивать возможность незначительных изменений с течением времени.

5. Валидация процесса производства

Общая информация

5.1. Требования и принципы, описанные в настоящем разделе, применяются к производству всех лекарственных форм лекарственных препаратов и распространяются на 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.

5.2. Требования и принципы, изложенные в настоящем разделе, необходимо применять наряду с положениями Руководства по валидации процесса производства лекарственных препаратов для медицинского применения (приложение к Рекомендации Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26 сентября 2017 г. № 19).

5.2.1. Руководство, указанное в пункте 5.2 настоящих Требований, предназначено только для описания сведений, которые необходимо подавать в регуляторные органы. Требования к валидации процесса производства, установленные Правилами, распространяются на весь жизненный цикл процесса производства.

5.2.2. Подход к валидации процесса производства, описанный в настоящем разделе, необходимо применять для того, чтобы обеспечить взаимосвязь между разработкой процесса производства продукции и реально выпускаемыми в обращение промышленными сериями продукции. Такой подход к валидации промышленного производственного процесса позволяет обеспечить контроль процессов производства лекарственного средства во время серийного (рутинного) промышленного производства.

5.3. Производственные процессы могут разрабатываться с использованием традиционного подхода или подхода непрерывной верификации. Однако вне зависимости от используемого подхода необходимо подтвердить устойчивость процесса производства и обеспечить постоянное качество продукции до того, как готовая продукция будет выпущена в обращение на рынке Союза. Для процессов производства, разработанных с использованием традиционного подхода, необходимо проводить перспективную валидацию, по возможности перед сертификацией продукции (выпуском продукции в обращение на рынке Союза). Ретроспективная валидация не считается приемлемым подходом.

5.4. При валидации процесса производства новых видов продукции необходимо включать в процесс валидации все предполагаемые к реализации дозировки и производственные площадки. Применение подхода выбора крайних вариантов (брекетинга) может быть обосновано для новых видов продукции на основе специальных знаний о процессе производства, если такие знания были получены в ходе

фармацевтической разработки лекарственного препарата и его производства, в совокупности с приемлемой программой продолжающейся верификации.

5.5. Для валидации процесса производства продукции, переданной с одной производственной площадки на другую или внутри одной площадки, количество валидационных серий продукции может быть сокращено путем применения подхода выбора крайних вариантов (брекетинга). Сведения о продукции, включающие данные о предыдущей валидации, должны быть доступны. К разным дозировкам, размерам серий продукции и размерам (типам) упаковки может также применяться подход выбора крайних вариантов (брекетинг), если производитель представляет письменное обоснование возможности такого подхода в документах по валидации и регистрационном досье лекарственного препарата.

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, полученных с использованием схожего исходного гранулята, или линейки капсул, полученных методом наполнения оболочек капсул разного размера различным объемом одного состава). Подход выбора крайних вариантов (брекетинг) также может быть применен для различных размеров упаковки или различных объемов наполнения одного и того же контейнера.

5.6. В случае если на производственную площадку осуществляется перенос производства уже производимой ранее продукции ("наследуемой продукции"), процессы производства и контроля должны проводиться в соответствии со сведениями из регистрационного досье такого лекарственного препарата и действующими требованиями к регистрации данной группы лекарственных препаратов. При таком переносе производства в случае необходимости вносятся изменения в регистрационное досье лекарственного препарата.

5.7. При валидации процесса производства производителю необходимо контролировать возможность последовательного соблюдения в процессе производства промышленных серий продукции всех показателей качества и параметров процесса производства, которые определены им как важные для поддержания валидированного состояния и обеспечения приемлемого качества продукции. Обоснование того, какие параметры процесса производства и показатели качества были определены как критические или некритические, необходимо четко документировать с учетом результатов мероприятий по оценке рисков для качества.

5.8. Валидационные серии должны иметь тот же размер, что и планируемые серии продукции для коммерческого использования. Использование других размеров валидационной серии продукции необходимо обосновать в документах по валидации исходя из критических факторов, влияющих на процесс валидации, или определить с указанием ссылок на соответствующие разделы Правил.

5.9. 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.

5.10. В отношении всех видов продукции независимо от используемого подхода для каждой производственной площадки должны быть доступны знания о процессе производства, полученные в результате исследований на этапе разработки или из других источников (при отсутствии иного обоснования), которые должны служить основанием для валидационных мероприятий.

5.11. При этом к производству валидационных серий продукции может привлекаться производственный персонал (для понимания этим персоналом особенностей производства продукции) и персонал службы разработки или трансфера. Валидационные серии продукции должны производиться обученным персоналом согласно требованиям Правил с использованием утвержденной производителем документации.

5.12. Квалификация поставщиков критических исходных и упаковочных материалов проводится до начала производства валидационных серий продукции. В противном случае необходимо документально оформленное обоснование их пригодности, основанное на применении принципов управления рисками для качества.

5.13. Для обоснования выбранного пространства проектных параметров (если такое пространство используется), а также для разработки математических моделей, предназначенных для подтверждения стратегии контроля процесса производства, необходимо наличие специальных знаний, лежащих в основе процесса производства.

5.14. В случае если после валидации предполагается выпуск валидационной серии продукции в обращение на рынке Союза, об этом должно быть известно до начала валидации. Условия, в которых производятся такие серии, должны полностью соответствовать требованиям Правил, валидационным критериям приемлемости, критериям непрерывной верификации процесса производства (в случае их применения), а также сведениям, указанным в регистрационном досье или разрешении на проведение клинических исследований.

5.15. При валидации процесса производства лекарственных препаратов для клинических исследований необходимо руководствоваться приложением № 13 к Правилам.

Сопутствующая валидация

5.16. В исключительных случаях при положительном соотношении "польза – риск" для пациента допускаются плановое производство промышленных серий лекарственного препарата до завершения валидационной программы и проведение сопутствующей валидации. Решение о проведении сопутствующей валидации должно

быть обосновано исходя из положений пункта 5.17 настоящих Требований, включено в валидационный мастер-план и утверждено уполномоченным персоналом.

5.17. При принятии решения о проведении сопутствующей валидации должны быть получены доказательства однородности рассматриваемой валидационной серии продукции и ее соответствия определенным критериям приемлемости. Результаты и выводы должны быть документально оформлены и доступны для уполномоченного лица, удостоверяющего соответствие такой серии требованиям, установленным приложением № 16 к Правилам, до сертификации серии.

Традиционный подход к валидации

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

5.19. Выбор количества производимых серий продукции и количества отбираемых проб должен основываться на принципах управления рисками для качества и позволять установить рабочий диапазон вариаций и тенденций к изменению. Производителю следует представить полученные данные по рабочему диапазону вариаций и тенденций к изменению для его оценки. Требуется установить количество серий продукции, необходимых для подтверждения того, что в процессе производства может быть обеспечено стабильное получение качественной продукции, и представить обоснование выбора данного количества серий в регистрационном досье или в документах по валидации.

5.20. Приемлемым для валидации процесса производства считается производство как минимум 3 последовательных серий продукции при рутинных условиях, если это не вступает в противоречие с положениями пункта 5.19 настоящих Требований. Может быть обосновано иное количество серий продукции, принимая во внимание использование стандартных методов производства и наличие уже применяемых на предприятии аналогичных процессов производства или аналогичной продукции. Дополнительно к первоначальной валидации с использованием 3 серий продукции могут потребоваться данные, полученные при производстве последующих серий и являющиеся частью продолжающейся верификации процесса.

5.21. Должен быть подготовлен протокол валидации процесса производства, определяющий критические параметры процесса (CPP), критические показатели качества (CQA) и связанные с ними критерии приемлемости, которые должны основываться на данных, полученных в процессе разработки лекарственного препарата, или сведениях о процессе его производства, которые были ранее задокументированы.

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

- a) краткое описание процесса производства и ссылка на записи, касающиеся производства и упаковки серии продукции;
- b) функции и обязанности персонала;
- c) краткий обзор критических показателей качества, требующих исследования;
- d) краткий обзор критических параметров процесса производства и связанных с ними пределов;
- e) краткий обзор других (некритических) показателей и параметров, которые будут исследоваться или мониторироваться в процессе проведения валидации, и указание причин их включения;
- f) перечень используемого оборудования и систем оборудования (включая измерительное, записывающее оборудование) вместе с данными о его калибровке;
- g) перечень используемых аналитических методик и сведения об их валидации (если применимо);
- h) сведения о предлагаемых мероприятиях внутрипроизводственного контроля с критериями приемлемости, а также обоснование причин выбора каждого такого мероприятия;
- i) сведения о проводимом дополнительном тестировании (с критериями приемлемости);
- j) план отбора проб и его обоснование;
- k) используемые методы регистрации параметров процесса производства и оценки его результатов;
- l) процесс выпуска серии продукции в обращение на рынке Союза и выдачи сертификата на серию продукции уполномоченным лицом производителя.

Непрерывная верификация процесса производства

5.23. Для продукции, разработанной с помощью подхода "качество через дизайн" (в случае если во время разработки на основе научных данных было установлено, что рутинный процесс производства обеспечивает высокую степень уверенности в качестве продукции), в качестве альтернативы традиционному подходу валидации процесса производства используется непрерывная верификация процесса.

5.24. Необходимо определить метод непрерывной верификации процесса. Также должна быть определена и научно обоснована стратегия контроля для требуемых показателей поступающих материалов, критических показателей качества и критических параметров процесса производства для подтверждения реализации продукции, включая оценку стратегии контроля уполномоченными органами (организациями). В качестве инструментов могут использоваться процессно-аналитическая технология (РАТ) и многомерный статистический контроль процесса производства. Производителю необходимо определить и в письменной форме обосновать выбор количества серий продукции, необходимых для подтверждения

высокой степени уверенности в том, что процесс производства позволяет стабильно обеспечивать получение качественной продукции.

5.25. Принципы, описанные в пунктах 5.1 – 5.14 настоящих Требований, применяются при проведении непрерывной верификации процесса производства.

Гибридный подход

5.26. Гибридный подход, предусматривающий применение традиционного подхода в комбинации с непрерывной верификацией процесса производства, может быть использован при наличии значительного объема знаний о продукции, знаний и понимания процесса производства этой продукции, основанных на предшествующем опыте производства и данных о произведенных ранее сериях продукции.

5.27. Гибридный подход может также использоваться для любых действий по валидации после изменений или во время продолжающейся верификации процесса производства, даже если изначально был применен традиционный подход.

Продолжающаяся верификация процесса производства в ходе жизненного цикла

5.28. Положения пунктов 5.28 – 5.32 настоящих Требований применимы ко всем 3 подходам к валидации процесса производства (традиционному подходу, непрерывной верификации и гибриднему подходу).

5.29. Производителям необходимо осуществлять мониторинг качества продукции и оценивать релевантные тенденции процесса производства в целях обеспечения гарантии поддержания контролируемого состояния продукции на протяжении ее жизненного цикла.

5.30. Объем и периодичность продолжающейся верификации процесса производства подлежат регулярной оценке производителем лекарственного препарата, так как в любой момент жизненного цикла продукции может потребоваться их изменение, исходя из изменения понимания процесса производства, а также пригодности процесса производства при его продолжающейся верификации.

5.31. Необходимо осуществлять продолжающуюся верификацию процесса производства в соответствии с утвержденным протоколом или эквивалентным документом, а также разработать форму отчета для документирования полученных результатов. При необходимости должны быть использованы статистические инструменты для подтверждения выводов, касающихся вариабельности и возможностей указанного процесса производства, а также для обеспечения гарантии сохранения контролируемого состояния.

5.32. Продолжающуюся верификацию процесса производства необходимо использовать на протяжении всего жизненного цикла продукции для поддержания ее валидированного статуса, который должен быть указан в обзоре по качеству. Кроме

того, необходимо рассматривать вопросы о внедрении в дальнейшем дополнительных изменений в процесс продолжающейся верификации, а также об оценке необходимости осуществления дополнительных действий (например, расширенного отбора проб).

6. Верификация процесса транспортировки

6.1. Готовая лекарственная продукция, лекарственные препараты для клинических исследований, нерасфасованная продукция и образцы лекарственных препаратов должны транспортироваться от производственных площадок согласно условиям транспортировки, указанным в регистрационном досье лекарственного препарата и спецификации, согласно утвержденной маркировке или иным условиям транспортировки, параметры которых обоснованы производителем.

6.2. Верификация транспортировки может быть 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.

6.3. Для рассмотрения влияния на процесс транспортировки изменяющихся факторов, отличных от тех, которые контролируются или подвергаются мониторингу (например, задержки при транспортировке, сбоев в устройствах регистрации данных, долива жидкого азота, чувствительности продукции и других соответствующих факторов), необходимо проводить оценку рисков для качества.

6.4. Поскольку в ходе транспортировки возможны изменения условий внешней среды, необходимо осуществлять непрерывный мониторинг и регистрацию любых критических условий внешней среды, воздействию которых может подвергаться продукция, если только производителем не обоснован отказ от такого мониторинга.

7. Валидация процесса упаковки

7.1. 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 рамках процессов первичной и вторичной упаковки готовой и нерасфасованной продукции, должно быть квалифицировано.

7.2. 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, влияющих на процесс первичной упаковки.

8. Квалификация инженерных систем

8.1. Качество пара, воды, воздуха, других газов и т. п. должно быть подтверждено производителем лекарственных препаратов путем выполнения соответствующих исследований после монтажа с учетом требований к квалификации, указанных в разделе 3 настоящих Требований.

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

8.3. Для предотвращения возникновения неполадок оборудования в случае потенциального прямого контакта с продукцией (например, системы отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха) или косвенного контакта с продукцией (например, теплообменников) необходимо проводить оценку рисков для качества.

9. Валидация аналитических методик

9.1. 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 части I Правил.

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

9.3. 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

10.1. 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.

10.2. Визуальная проверка чистоты является важным критерием приемлемости при валидации очистки, тем не менее этот критерий не должен применяться в качестве единственного. Приемлемыми считаются подходы, не использующие повторную очистку и повторное тестирование до момента достижения соответствия критериям приемлемости.

10.3. В связи с тем, что выполнение программы валидации очистки требует определенного времени, для некоторых видов продукции, например препаратов для клинических испытаний, может потребоваться валидация с верификацией очистки после каждой серии продукции. В результате верификации производственного процесса должен быть получен объем данных, позволяющий подтвердить чистоту оборудования и возможность его дальнейшего использования.

10.4. 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.

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

10.6. Предельные значения переноса остатков продукции должны основываться на токсикологической оценке продукции, проведение которой предусмотрено Руководством по установлению допустимых пределов воздействия на здоровье в целях идентификации рисков при производстве лекарственных средств на общих производственных (технологических) линиях, утвержденным Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14 января 2020 г. № 1. Обоснование выбранных предельных значений должно документально оформляться в рамках оценки рисков с указанием ссылок 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.

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

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

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

10.8. Влияние времени хранения оборудования после завершения производства перед очисткой и времени между очисткой и использованием оборудования должно

приниматься во внимание для определения времени хранения оборудования в загрязненном и очищенном состояниях.

10.9. Если осуществляется производство по принципу кампаний, необходимо оценивать возможности очистки в конце кампании. При этом максимальная длительность кампании (в единицах времени и (или) количестве серий продукции) должна учитываться при проведении валидации очистки.

10.10. Если для валидации очистки применяется подход с использованием продукции в условиях "наихудшего случая", необходимо дать научное обоснование выбора вида продукции, используемого в условиях "наихудшего случая", а также проводить оценку влияния новой продукции на выбор условий "наихудшего случая". При осуществлении указанного выбора могут приниматься во внимание такие критерии, как растворимость, легкость очистки, токсичность и активность.

10.11. Протоколы валидации очистки должны описывать точки отбора проб или содержать ссылки на них, обосновывать причины выбора данных точек, а также определять критерии приемлемости для каждой выбранной точки.

10.12. Пробы необходимо 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.

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

10.14. Если процесс очистки неэффективен или не подходит для какого-либо оборудования, необходимо использовать специально выделенное для производства лекарственного препарата оборудование или применять соответствующие меры для каждого вида продукции согласно указаниям глав 3 и 5 части I Правил.

10.15. В случае использования ручной очистки оборудования необходимо подтверждать эффективность такой очистки с периодичностью, установленной на основе полученных экспериментальных данных.

11. Контроль изменений процесса производства

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

11.2. Должны быть документированы процедуры, описывающие характер действий, совершаемых в случае предложения планового изменения исходных материалов,

компонентов продукции, оборудования, помещений, перечня выпускаемой продукции, процесса производства или методики тестирования, размера серии продукции, пространства проектных параметров или иного изменения в течение жизненного цикла продукции, которое может оказать влияние на качество продукции или воспроизводимость процесса производства.

11.3. При использовании концепции пространства проектных параметров производителю необходимо:

оценивать изменения пространства проектных параметров путем сравнения с данными регистрационного досье;

оценивать необходимость принятия соответствующих регуляторных действий.

11.4. Для оценки запланированных изменений, 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, верификации или повторной квалификации процесса производства должен использоваться процесс управления рисками для качества.

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

11.6. Необходимо проводить оценку подтверждающей информации и документов в целях выявления влияния изменения до его введения в действие.

11.7. После внедрения изменения должна проводиться экспериментальная оценка его результативности для подтверждения успешного внедрения изменения (если применимо).

Определения

Для целей настоящих Требований используются понятия, которые означают следующее:

"валидация очистки" – документально оформленное доказательство того, что утвержденная процедура очистки будет с воспроизводимым результатом обеспечивать такую очистку оборудования, при которой 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 производства каждой серии продукции или проведения 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, результатах валидационных исследований при крайних значениях факторов, определенных и обоснованных заранее (например, дозировки лекарственного препарата, размера серии и (или) размера упаковки), таким образом, что валидация всех промежуточных значений факторов подтверждается валидацией только их крайних значений;

"качество через дизайн" – системный подход, предусматривающий определение целей перед началом разработки продукции, точную оценку продукции и процесса ее производства,

а также контроль процесса производства на основе научных данных и принципов управления рисками для качества;

"контроль изменений" – формализованная система, посредством которой соответствующие эксперты проводят проверку предлагаемых или фактических изменений, которые могут повлиять на валидационный статус помещений, систем, оборудования или процессов таким образом, чтобы определить необходимость выполнения действий для обеспечения и документального оформления поддержания системы в валидированном состоянии;

"критический параметр процесса (CPP)" – параметр процесса производства, вариабельность которого оказывает влияние на критические показатели качества и который необходимо мониторировать и контролировать для обеспечения требуемого качества продукции;

"критический показатель качества (CQA)" – физическое, химическое, биологическое или микробиологическое свойство либо характеристика, установленные в заданном пределе, диапазоне или заданном распределении значения для обеспечения требуемого качества продукции;

"модельная продукция" – материалы, которые близки к валидируемой продукции по физическим и (при необходимости) химическим характеристикам (вязкости, размеру частиц, pH и т. д.);

"наихудший случай" – условие или набор условий, которые включают в себя верхние и нижние предельные значения параметров процесса производства, и связанных с ними факторов (в рамках стандартных операционных процедур), которые с наибольшей вероятностью могут привести к несоответствию продукции или сбою в процессе по сравнению с идеальными условиями. Такие условия необязательно приводят к несоответствию продукции или сбою в процессе;

"непрерывная верификация процесса" – альтернативный подход к валидации процесса производства, при котором протекание процесса производства непрерывно оценивается и мониторируется;

"перспективная валидация" – валидация, проводимая до начала серийного производства продукции, предназначенной для реализации;

"продолжающаяся верификация процесса производства (последующая верификация процесса производства)" – документально оформленное доказательство того, что процесс производства остается под контролем при производстве промышленных серий продукции;

"сопутствующая валидация" – валидация, проводимая в исключительных случаях при обосновании пользы от такой продукции для пациента, при которой валидационный протокол выполняется одновременно с выпуском в обращение на рынке Союза валидационной серии продукции;

"спецификация требований пользователя (URS)" – совокупность требований владельца, пользователя, а также технических требований, необходимых и достаточных для создания приемлемого проекта в соответствии с предусмотренным назначением системы;

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

Иные понятия, используемые в настоящих Требованиях, применяются в значениях, определенных Правилами."