

WHO/VSQ/97.01
Оригинал: английский
Распространение: общее

Руководство ВОЗ по требованиям GMP – надлежащей практике организации производства

**Часть 1. Стандартный порядок действий и производственный
регламент**

**ДЕПАРТАМЕНТ ВАКЦИН И
БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ**

*Всемирная организация здравоохранения
Женева*

Руководство ВОЗ по требованиям GMP – надлежащей практике организации производства

**Часть 1. Стандартный порядок действий и производственный
регламент**

**ДЕПАРТАМЕНТ ВАКЦИН И
БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ**

*Всемирная организация здравоохранения
Женева
2001 г.*

**Департамент вакцин и биологических препаратов выражает
благодарность донорам, чья бескорыстная финансовая помощь
способствовала публикации этого документа.**

Руководство ВОЗ по надлежащей практике организации производства (требованиям GMP)
Часть 1. Стандартный порядок действий и производственный регламент
Часть 2. Валидация

Код для размещения заказов:

Часть 1: WHO/VSQ/97.01

Часть 2: WHO/VSQ/97.02

Этот документ был подготовлен
Отделом по поставкам и качеству вакцин
предшествующей Глобальной программы по вакцинам и иммунизации

В настоящее время эти материалы являются составной частью документации в ведении
Бригады по обеспечению доступности технологий
Департамента вакцин и биологических препаратов

*Первое издание вышло в январе 1997 г.
Стереотипное издание вышло в мае 2001 г.*

Этот документ имеется в сети Интернет по адресу:
www.who.int/vaccines-documents/

Экземпляры документа можно заказать через:
World Health Organization
Department of Vaccines and Biologicals
CH-1211 Geneva 27, Switzerland
● Факс: +41 22 791 4227 ● Эл. почта: vaccines@who.int ●

© Всемирная организация здравоохранения, 2001 г.

Этот документ не является официальной публикацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), но Организация оставляет за собой все права, связанные с настоящим документом. Тем не менее, документ можно свободно рецензировать, реферировать, воспроизводить и переводить, как частично, так и полностью, но не для продажи или иного его использования в коммерческих целях.

Всю ответственность за любые взгляды, выраженные конкретными авторами в данном документе, несут сами авторы.

Содержание

<i>Сокращения</i>	
1. Введение и цель выпуска руководства	
2. Надлежащая практика организации производства (GMP)	
3. Управление качеством	
4. Документация	
4.1 Стандартный порядок действий, технические условия и производственный регламент	
4.2 Стандартные учетные формы	
4.3 Идентификационные номера	
4.4 Эtiquетирование	
5. Перечень требований, предъявляемых к оформлению письменных процедур	
6. Стандартный порядок действий (СПД)	
7. Формат для стандартного порядка действий (СПД)	
8. Стандартные учетные формы	
9. Конкретные примеры с описанием СПД	
9.1 Образцы вариантов СПД, оформленных согласно рекомендуемому формату	
9.2 Требования к оформлению содержательной части СПД по отдельным процедурам	
10. Производственный регламент	
11. Приоритетные аспекты при оформлении СПД и производственного регламента	
Приложение 1:	Перечень требований, предъявляемых к оформлению документов
Приложение 2:	Список наименований СПД, принятых тремя фирмами-изготовителями вакцин
Приложение 3:	Библиографический перечень научных статей и публикаций
Приложение 4:	Глоссарий
Приложение 5:	Варианты СПД, предоставленные фирмами-изготовителями вакцин
Приложение 6:	Образец производственного регламента по гипотетическому биологическому препарату

Сокращения

EP:	Европейская фармакопея
GMP:	Надлежащая практика организации производства
PP:	Производственный регламент
QA:	Обеспечение качества
QC:	Контроль качества
QO:	Мероприятия по управлению качеством
СПД:	Стандартный порядок действий
TRS:	Серия технических докладов (публикация Всемирной организации здравоохранения)
USP:	Американская фармакопея
ВОЗ:	Всемирная организация здравоохранения

1. Введение и цель выпуска Руководства

Причиной создания этого справочного документа послужила необходимость в оказании помощи фирмам-изготовителям вакцин с тем, чтобы предложить их вниманию основные принципы проведения оценки планируемой и уже принятой документации, в которой дается описание технологии производства, тестирования и административного контроля процесса изготовления вакцин. Названные принципы базируются на требованиях, предъявляемых Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) к надлежащей практике организации производства (GMP), причем при работе над данным Руководством использовались многие другие своды Правил/Методических рекомендаций по GMP и публикации на данную тему. Библиографический перечень этих материалов дается в Приложении 3. Используемая терминология, в том числе глоссарий (Приложение 4), равно как и общая концепция изложения этого документа, соответствуют требованиям ВОЗ в отношении GMP.

В Руководстве кратко изложен диапазон «письменных процедур», которые были обозначены в документах ВОЗ по GMP (поз. 21, 27), представлены формат Стандартного порядка действий (СПД) и учетная форма для внесения сопроводительных данных, а также даны несколько конкретных примеров с описанием СПД и резюме предполагаемого содержания СПД нескольких типов. Помимо этого, здесь приведены сведения о порядке работы над созданием Производственного регламента и протоколов сопровождения партии препарата, которые представляют собой письменные инструкции и учетную форму по ведению технологического и контрольного процесса.

Помимо конкретных примеров из производственной деятельности трех фирм-изготовителей вакцин, принимавших участие в создании этого Руководства, представлен полный список наименований действующих СПД и копии нескольких СПД, которыми эти фирмы руководствуются на своих предприятиях. Эти перечни и конкретные примеры призваны оказать содействие другим фирмам-изготовителям в разработке полного набора документов с описанием СПД вместе с достаточно подробными инструкциями по техническим характеристикам и учетным данным. В Руководстве наряду с конкретными примерами необходимого набора документов, в общей сложности, приведены 24 варианта СПД. Фирмы-изготовители могут воспользоваться этими документами либо в качестве конкретных примеров, либо в справочных целях при создании или пересмотре своей документации по Стандартному порядку действий.

В Части 1 данного Руководства речь идет об СПД и производственном регламенте, а в Части 2 освещены аспекты валидации.

2. Надлежащая практика организации производства (GMP)

Согласно определению, предложенному ВОЗ, под надлежащей практикой (организации) производства (GMP) подразумевается «тот объем мероприятий по обеспечению качества продукции, благодаря которому достигаются соответствующая организация производства и стандарты определенного качества с учетом предполагаемого характера использования этих препаратов и требований, оговоренных в выданном разрешении на торговые операции с такой продукцией» (поз. 27). Правила GMP касаются всех аспектов процесса производства, включая следующее: заданный производственный процесс; важнейшие технологические этапы, прошедшие валидацию; отвечающие установленным требованиям производственные и складские помещения и транспортные средства; квалифицированный и профессионально подготовленный производственный персонал и персонал, занимающийся контролем качества; адекватные лабораторные службы; утвержденные письменные процедуры и инструкции; формуляры, фиксирующие все этапы выполнения установленных процедур; полная возможность контроля выпуска продукции с помощью протоколов сопровождения партии препарата и журналов учета распределения готовой продукции; и системы отзыва препаратов и рассмотрения жалоб.

Руководящий принцип GMP состоит в том, что качество закладывается в процесс выпуска продукции, а не только проходит проверку в готовом продукте. Поэтому, создаются гарантии того, что препарат не только соответствует конечным техническим условиям, но и того, что он изготавливается в соответствии с тем же порядком действий и при тех же условиях всякий раз, когда осуществляется его выпуск. Существует немало способов контроля данного процесса, в том числе контроль качества производственной базы и ее систем, контроль качества исходных материалов, контроль качества продукции на всех этапах, контроль качества тестирования препарата, контроль идентичности технологических материалов посредством адекватного этикетирования и сегрегации, контроль качества технологических материалов и продукции путем адекватного хранения на складе и т.д. Все эти контрольные действия должны соответствовать установленным, формализованным и одобренным процедурам, которые утверждены в виде протоколов, СПД или Производственного регламента с описанием всех задач, выполняемых в течение всего процесса выпуска продукции и ее контроля.

3. Управление качеством

Вопросы управления качеством в фармацевтической промышленности рассмотрены в Руководстве ВОЗ по GMP для фармацевтических препаратов (поз. 27). В этом документе представлено следующее:

- Важнейшие элементы управления качеством, которые включают в себя:
 - соответствующую инфраструктуру или «систему качества», куда входит организационная структура, установленные процедуры, процессы и ресурсы; и
 - систематические действия, необходимые для получения достаточной уверенности в том, что продукт (или форма обслуживания) будут соответствовать требованиям качества. Весь комплекс действий такого рода принято называть «обеспечением качества».
- Концепции обеспечения качества, GMP и контроля качества представляют собой взаимосвязанные аспекты управления качеством. Эти составляющие имеют «фундаментальное значение для выпуска и контроля фармацевтической продукции».

Понятие QA предполагает проведение всевозможных мероприятий, цель которых заключается в обеспечении соответствия фармацевтической продукции уровню качества, присущему их предполагаемому использованию. Несмотря на то, что не во всех документах по GMP дается характеристика концепции QA, изложенные в Руководстве ВОЗ по GMP принципы QA призваны обеспечить следующее: соблюдение правил GMP и других сводов нормативных требований (Надлежащей практики проведения (доклинических) лабораторных исследований (GLP) и Надлежащей практики проведения клинических испытаний (GCP)); четкое разграничение обязанностей; проведение в установленном порядке всевозможных испытаний, проверок, калибровок, валидации и т.п.; реализацию продукции только после оформления необходимых для этого разрешений; надлежащий порядок обращения с продукцией в течение всего срока хранения на складе; и наличие официальной процедуры проведения надзора собственными силами (аудита качества).

Во всех Правилах или Руководствах по GMP неизменно подчеркивается исключительная важность статуса независимости системы контроля качества от производства. Процедура QC, в частности, распространяется на следующие процессы: выборочный контроль, определение технических условий, тестирование и аттестация исходных материалов, промежуточного и готового продукта; ведение рабочей документации на всех этапах выборочного контроля, надзора и тестирования; обеспечение учета случаев отклонения от установленных требований и их расследование; хранение достаточного количества пробных образцов для проведения возможных исследований в будущем; и создание гарантий того, что выпуск серии препарата осуществляется только после его сертификации в соответствии с требованиями разрешения на торговые операции (наличие лицензии на производство препарата и сертификата о его регистрации).

В зависимости от размера фирмы-изготовителя фармацевтических препаратов, объема выпуска препаратов, степени сложности технологических операций и требований местных контрольных органов система «управления качеством» будет разной. По своему

размеру фармацевтическая компания может быть представлена производственной базой, масштаб которой колеблется от: i) небольшого предприятия, выпускающего единственное изделие и имеющего в своем составе производственный отдел и отдел QC, а также программу обеспечения качества, в рамках которой проводится аудит качества силами штатных сотрудников из упомянутых двух структурных подразделений; до: ii) крупной производственной фирмы, выпускающей множество изделий и имеющей в своем составе производственный отдел, отдел контроля качества, отдел обеспечения качества, отдел организации производства и отдел по вопросам регулирования. Если планирование системы обеспечения качества, в том числе соблюдение правил GMP и контроля качества, осуществляются должным образом одновременно с четким разграничением и адекватным выполнением функций, а также если приняты во внимание нормативные требования, то конкретные обязанности в связи с QA и QC могут распределяться по-разному.

При работе над составлением СПД раздел, посвященный описанию функций по выдаче разрешений или оформлению свидетельств, будет отражать организационную структуру компании по управлению качеством. В приведенных в данном Руководстве конкретных примерах с описанием СПД представлен один из многих вариантов наделения полномочиями отделов QA и QC выдавать разрешения, хотя в отдельных случаях таким правом пользуется либо отдел QA, либо отдел QC.

4. Документация

Наличие соответствующей документации является ключевым фактором, обеспечивающим работу фармацевтической компании согласно требованиям GMP. Основная цель системы разработанной или одобренной документации состоит в создании условий для внедрения, отслеживания и ведения учета «качества» по всем аспектам производства и контроля качества. Для достижения этой цели необходима документация нескольких типов.

4.1 Стандартный порядок действий, технические условия и производственный регламент

В документах описательного характера даются инструкции относительно того, как нужно выполнять процедуру или проводить анализ или представить описание технических условий. К документам инструктивного содержания относятся следующие: стандартный порядок действий (СПД); протоколы (проведения валидационных испытаний, испытаний на стабильность, испытаний на безопасность); и производственный регламент (инструкции по изготовлению). В каждом из этих документов даны указания по выполнению конкретных процедур. В технических условиях приводится описание необходимых характеристик или состава препарата, материала или теста. В документации такого рода изложены конкретные детали, характеризующие качество поступающих материалов, качество производственной среды, качество процесса производства и контроля и качество готовой продукции.

4.2 Стандартные учетные формы

К документам другого рода относится стандартная форма, используемая для регистрации данных в процессе выполнения рабочих заданий, проведения испытаний или мероприятий. Сюда можно отнести типовые формы (бланки для записи данных или бланки учетной ведомости), отчеты, протоколы сопровождения партии препарата и журналы учета эксплуатации технического оборудования. Эти документы содержат фактические данные, которые подтверждают, что исходные материалы, производственная среда, технологический процесс и готовая продукция неизменно соответствуют установленным требованиям качества.

4.3 Идентификационные номера

Кроме того, существуют идентификационные системы или системы кодовой классификации, предназначенные для учета и отслеживания информации и документов по учетно-регистрационному номеру. К таковым относятся система нумерации СПД, идентификационные номера на оборудовании, система нумерации стандартных форм, система кодирования поступающих материалов и номера партии/серии. Все эти системы нумерации должны быть продуманы таким образом, чтобы можно было отслеживать соответствующие процедуры, процессы и материалы по журналам учета данных.

4.4 Эtiquетирование

Системы этикетирования предназначены для идентификации статуса оборудования или производственной базы, производственных участков с ограниченным доступом и

предупредительных знаков. К таковым можно отнести маркировочные бирки на упаковках с исходными материалами, ярлыки карантинного хранения, бирки на выпущенной серии препарата, ярлыки на забракованной продукции, таблички местонахождения конкретных зон хранения, предупредительные знаки о биологической или радиоактивной опасности, таблички для производственных участков с ограниченным доступом, таблички на оборудовании с надписью «обработано» или «на обработке», ярлыки на промежуточных продуктах и ярлыки на готовой продукции. За счет этого обеспечивается идентификация и отслеживание имеющихся в наличии материалов, этапа технологического процесса и создаются условия для адекватного функционирования оборудования.

В Руководствах ВОЗ по надлежащей практике организации производства (поз. 21, 27), равно как и во всех других национальных и международных Руководствах и Правилах GMP (поз. 3, 5, 7, 11, 18, 19), подчеркивается необходимость наличия полного набора документов. Благодаря хорошо организованной системе документирования, в том числе СПД по регулярному обзору и пересмотру документов, обеспечивается требуемая структура по учету фактических данных о качестве продукции.

Все документы должны быть подшиты в соответствующие досье, конкретный период хранения которых определяется временем, прошедшим после истечения срока годности препарата.

Хорошо организованная система документирования оказывается полезной лишь тогда, когда она используется по назначению. В такой системе должны быть предусмотрены процедуры обеспечения качества с тем, чтобы выполнялись действующие инструкции, надлежащим образом использовались и учитывались системы этикетирования и нумерации, а также чтобы можно было свести воедино и просмотреть бланки для записи данных и протоколы сопровождения партии препарата. Контроль и оценка самой системы документирования являются важным инструментом управления в целях проведения непрерывной оценки вносимых изменений и пересмотров, которые необходимы для поддержания статуса соответствия установленным требованиям, удаления ненужной или излишней информации и совершенствования существующих процедур или процессов.

5. Перечень требований, предъявляемых к оформлению письменных процедур

По всему тексту Руководства ВОЗ по GMP наряду с разделами, посвященными требованиям к оформлению документов, делаются многочисленные ссылки на обязательное наличие письменных процедур по конкретным аспектам производственного процесса. Существует широкий диапазон технической документации с изложением СПД, которая необходима для работы предприятия по выпуску фармацевтической продукции. Во всех документах Руководств и Правил GMP по фармацевтическим препаратам, стерильным изделиям и биологическим препаратам, которые были приняты ВОЗ, ЕС и рядом других стран, делаются ссылки на «письменные процедуры». В Приложении 2 к данному Руководству приведен список наименований СПД, принятых тремя фирмами-изготовителями вакцин, чтобы читатель имел представление о возможном комплекте технической документации с описанием СПД, необходимой для фирмы-изготовителя.

В результате обзора рекомендованных ВОЗ требований GMP на предмет ссылок на «письменные процедуры» удалось составить пространный перечень технологических операций и мероприятий, которые должны соответствовать формально утвержденным процедурам. В этом перечне учтены абсолютно все требования, предъявляемые к любому аспекту контроля качества, в том числе по исходным и упаковочным материалам, производственным помещениям, оборудованию, процедурам тестирования, производственному процессу, качеству работы персонала и мероприятиям по обеспечению качества.

В Приложении 1 к данному Руководству перечислены всевозможные процедуры, которые должны быть оформлены в письменном виде. В зависимости от характера выпускаемой продукции, масштаба технологических операций и управленческой структуры компании может возникнуть необходимость в аналогичном оформлении и других процедур.

6. Стандартный порядок действий (СПД)

В стандартном порядке действий (СПД) даются подробные письменные инструкции относительно того, как следует проводить испытание или административную процедуру или как обеспечивается эксплуатация, техническое обслуживание/ремонт и калибровка того или иного оборудования. СПД дает описание «стандартных» утвержденных мероприятий, проводимых в повседневной практике на предприятии, где соблюдаются правила GMP. В документации такого рода представлено точное описание проводимых мероприятий, причем актуальность этой информации обеспечивается посредством проведения обзоров и согласованных пересмотров по заранее утвержденному графику (обычно один раз в год), или когда в плановом порядке вносятся какие-либо изменения в действующие процедуры или работу оборудования, а также в предназначенный для конкретной процедуры набор реактивов. Оригинал текущей версии СПД хранят в основном досье, а его копии рассылают на производственные участки, где выполняется определенная процедура. Процедура, в которой представлен порядок изложения, пересмотра и утверждения СПД, а также контроля за рассылкой СПД, представляет собой одну из важнейших в наборе процедур по обеспечению качества. В перечень терминов, используемых в производстве и контроле фармацевтических препаратов, недавно был введен термин «контроль за внесением изменений». Несмотря на то, что этот термин главным образом находит свое применение в процедурах валидации, его также используют при контроле процесса анализа и пересмотра комплекта документов с описанием СПД, касающихся рутинных процедур. В любом СПД, где изложен процесс рассылки документов и контроля за их прохождением, должны быть ясно представлены механизмы, в соответствии с которыми происходит модификация или пересмотр СПД, начиная от оценки и обоснования целесообразности внесения изменения и заканчивая анализом других комплектов СПД, которые подлежат в конечном итоге пересмотру, в том числе таких аспектов, как окончательное одобрение внесенных изменений и внедрение пересмотренной процедуры в практику. Принятые варианты СПД используются в качестве справочных пособий для персонала, отвечающего за качество функционирования, а также для обучения новых операторов правилам выполнения рабочих процедур. В целях гарантии обязательного соблюдения требований СПД и его надлежащего использования на местах должны быть приняты процедуры обеспечения качества.

При составлении СПД используется научно обоснованный формат, а стиль его изложения рассчитан на специалистов, прошедших курсы обучения по выполнению конкретной процедуры. В такой технической документации должны быть приведены конкретные инструкции поочередно по каждому этапу наряду с описанием подготовительных мероприятий, предвещающих начало выполнения основной процедуры, а также даны указания относительно заполнения учетных и отчетных форм по получаемым результатам. В данном случае нет особой необходимости в подробном изложении теоретического материала и предыстории, поскольку в первую очередь требуются четкие и краткие инструкции по выполнению одобренной процедуры.

Как правило, автором составления первоначального варианта СПД является сотрудник, выполняющий конкретную процедуру, или другой специалист, досконально знающий порядок ее проведения, причем в указанных формулировках должны содержаться необходимые подробности и определен точный период времени для выполнения рабочих

заданий. Цеховые руководители анализируют полученные варианты СПД на полноту и качество изложения информации, а функция согласования такой документации, с точки зрения соблюдения нормативных требований, выполняется сотрудниками отделов QC или QA.

В соответствующих случаях для конкретного СПД должен быть разработан официальный бланк для записи данных или стандартная учетная форма. Такая форма представляет собой параллельный сводный документ, снабженный контрольными перечнями, окошками для указания выбранных вариантов ответов и свободными полями для внесения всех данных, регистрируемых в ходе выполнения процедуры. На бланке данной формы также предусмотрены места для подписей оператора и других инженерно-технических работников, которые контролируют в рамках процедуры правильность выполнения определенных важнейших технологических операций и скрепляют этот документ своей подписью. И наконец, на бланке формы должно быть оставлено место для подписи начальника отдела, в обязанности которого входит общий обзор заполненной стандартной учетной формы. Наличие таких свободных полей и контрольных перечней гарантирует сбор необходимых данных с тем, чтобы ничего не упустить, а также иметь документальное подтверждение того, что процедура была выполнена в соответствии с требованиями СПД. Кроме того, на бланках для записи данных должны быть приведены инструкции по ведению учета возможных отклонений от установленной процедуры, по производству математических расчетов и изложению отчетной информации и по сопоставлению результатов с действующими техническими условиями, а также указаны критерии повторного проведения процедур на случай получения неприемлемых результатов.

7. Формат для стандартного порядка действий (СПД)

В этом разделе Руководства представлен базовый формат для СПД вместе с инструкциями по содержанию приводимой в обязательном порядке информации. Здесь также имеются сведения, касающиеся оформления бланков по учету данных. Несколько конкретных вариантов СПД были составлены в этом формате, а также даны соответствующие инструкции и приведены конкретные примеры с указанием нужной информации, которая должна быть отражена в СПД иного содержания.

Любая фирма-изготовитель может воспользоваться предложенными форматами и конкретными примерами с иллюстрацией СПД, внести в эти документы свои изменения или переформатировать их с учетом своей организационной структуры и специфики производственных операций.

Изложенная в таком формате информация, в сущности, представляет собой СПД, в котором дается описание процесса «Как составить СПД».

Формат для стандартного порядка действий (СПД)

Наименование предприятия _____ стр. из
Номер СПД: _____ Название: _____
Номер пересмотра: _____
Составлен (кем): _____ Отредактирован (кем): _____
Утверждено (подпись) _____ Отдел: _____ Дата: _____
Дата вступления в силу: _____ Вместо: _____
Цель ПРИЧИНА: Причина описания данной процедуры. Почему она подлежит выполнению.
Контекст УСЛОВИЯ: Укажите, при каких условиях следует прибегать к этой процедуре. МЕСТО: Укажите, где именно следует применять эту процедуру.
Ответственность ИСПОЛНИТЕЛЬ: Кто является исполнителем процедуры и кто контролирует правильность ее выполнения.
Материалы и оборудование ЧТО: Чем необходимо располагать для выполнения процедуры. Предложенный перечень должен быть исчерпывающим и конкретным.

Порядок действий

КАКИМ ОБРАЗОМ:

Ясные краткие, поэтапные инструкции по выполнению процедуры. Они должны быть изложены в форме указаний для оператора без излишнего теоретического обоснования. При необходимости можно включить раздел с описанием базовых принципов.

В нем должна быть отражена информация следующего содержания:

- a) Предварительные меры, которые следует предпринять до того, как приступить к фактической процедуре.
- b) Соображения безопасности: меры предосторожности при работе с опасными физическими, химическими или биологическими агентами (наличие защитной спецодежды, лицевых масок, вытяжных шкафов, защитных очков и перчаток, салфеток для удаления случайных разливов опасных веществ и т.д.).
- c) Изложение инструкций в хронологической последовательности. Представляется полезным нумеровать предпринимаемые действия с тем, чтобы при необходимости повторения какого-либо действия можно было сослаться на его номер, а не излагать СПД во всех подробностях.
- d) Выполнение расчетов: наличие разъяснений и конкретных примеров того, как производить расчеты.

Отчетность

ЧТО ДАЛЬШЕ:

- a) Укажите место, куда должны быть занесены полученные результаты.
- b) Поясните, что необходимо предпринять в случае возникновения проблем при тестировании.
- c) Обратите внимание на то, что любые отклонения от установленной процедуры подлежат утверждению и регистрации.
- d) Укажите фамилию сотрудника, которого следует проинформировать о полученных результатах.

Справочные документы

Перечислите другие наименования вариантов СПД, которые оказывают непосредственное влияние на выполнение конкретной процедуры или связаны с ней. Например, СПД по приготовлению буферного раствора, который используется в данной процедуре, или СПД по эксплуатации конкретного оборудования, которое используется в данной процедуре.

8. Стандартные учетные формы

Бланки для записи данных, получаемых в процессе проведения какой-либо процедуры, имеют особо важное значение не только при аналитических испытаниях (или испытаниях в процессе производства, или испытаниях выпущенной серии препарата в целях контроля качества), но и при выполнении многих других процедур (включая калибровку оборудования, мониторинг внешней среды, санитарную обработку и т.д.). Такие стандартные учетные формы (также именуемые бланками для записи данных, рабочими бланками, формулярами для регистрации данных) могут входить в состав приложений к СПД или быть выпущены в виде отдельных документов со своим номером, но в любом случае они могут быть рекомендованы в качестве наиболее приемлемых для учета соответствующих данных. (Лабораторные рабочие журналы, на незаполненные страницы которых в произвольном порядке заносятся данные, и где нет отдельных информационных полей, считаются неприемлемыми с точки зрения организации производства по правилам GMP).

Стандартные учетные формы заполняются техническим специалистом по мере выполнения процедуры, о которой говорится в СПД. На таких формах напечатаны краткие инструкции, содержание которых соответствует специфике СПД. Учетные формы предназначены для фиксирования всех необходимых для конкретного СПД данных в той последовательности, в какой они должны быть получены. На стандартных формах предусмотрены незаполненные поля для занесения требуемых исходных данных, дат, времени, идентификационного номера оборудования, персонального номера техников, а также отдельные места для проставления подписей или инициалов, если это принято. Технические специалисты обеспечивают внесение исходных данных по мере выполнения ими определенной процедуры, – делая записи в отведенных для этого местах, проставляя «галочки» в контрольных перечнях, вычеркивая ненужное из контрольных перечней или обводя кружком правильные ответы. Бланки для занесения данных должны быть сформатированы таким образом, чтобы свести к минимуму ведение записей от руки. Контрольные перечни более всего подходят для этапа подготовки к работе с оборудованием и материалами; незаполненные поля удобны для внесения номеров серии препарата, дат, времени, температуры, идентификационных номеров, номеров рабочих помещений, номеров холодильников или морозильников, величин калибровки, считываемых исходных данных, математических расчетов; метод обведения кружком готового ответа может быть использован для таких ответов, как «Да/Нет» или «Годен/Негоден», или для выбора возможного варианта ответа и т.д.

На любой учетной форме должно быть напечатано наименование компании, ее название, номер формы и номер ее пересмотренного варианта (или ссылка на СПД, если форма включена в приложение), номер СПД, указано количество страниц и оставлено свободное место для проставления даты и подписи оператора (техника), а также для подписи контролирующего лица (в порядке обеспечения точности и полноты данных и соблюдения установленных требований). Тип конкретных данных, подлежащих сбору, определяется и утверждается в СПД. Должны быть соответствующие инструкции на случай исправления данных, а именно: данные, проставленные по ошибке, должны быть вычеркнуты, а напротив правильных значений должны быть проставлены инициалы ответственного лица. Никаких подчисток или использование корректирующей жидкости не допускается.

Заполненная и проверенная цеховым руководителем учетная форма утверждается, подшивается в досье и/или рассылается в соответствии с инструкциями, изложенными в СПД (например, данные, подлежащие одобрению уполномоченным сотрудником или отделом). Оригинал формы должен храниться в надежном месте, а ее копия должна быть подшита к комплекту документов по сопровождению партии препарата.

Формат для стандартной учетной формы

Учетная форма № ... Пересмотр №...Наименование предприятия..... стр. .. из Шифр СПД
Наименование _____
Подготовительный этап Контрольный перечень материалов (буферные растворы, лабораторная посуда, расходные материалы, даты прохождения QC, если требуется). Контрольный перечень оборудования (включая конкретные серийные номера, если существует выбор). Приготовление, если необходимо, буферного раствора, питательных сред, моющего раствора и т.п. Ссылка на СПД.
Поэтапные инструкции Приводятся в том порядке, в каком обычно выполняется работа. Краткие инструкции с бланками учетных форм, подлежащих заполнению. Даты и сроки завершения всех работ, особенно если для выполнения какой-либо процедуры требуется несколько дней или действуют обязательные ограничения по техническим условиям. Место для подписи проверяющего, если необходимо, после прохождения важнейших этапов. Незаполненное место для математических расчетов по мере необходимости и в порядке производства. Инструкции по отправке пробных образцов промежуточного продукта на исследование в соответствующих случаях. Инструкции по хранению в течение любых технологических перерывов. Критерии повторного проведения теста или процедуры. Инструкции по учету каких-либо отклонений от установленной процедуры или проблем. Инструкции по исправлению ошибок (никаких подчисток, только вычеркивание и приведение правильной информации с инициалами ответственного лица).
Подписи Оператора (техника) _____ Дата _____ Проверяющего (цехового руководителя) _____ Дата _____
Инструкции по работе с документами и их одобрению Указать, куда необходимо доставить заполненный формуляр, сделать его копию и подшить в дело. Представить в Отдел QC или QA на проверку и утверждение полученных данных.

9. Конкретные примеры с описанием СПД

Было подготовлено несколько вариантов СПД, составленных в соответствии с предложенным для этой цели форматом (некоторые из таких образцов включают стандартные учетные формы), тогда как на примере других вариантов изложены требования, предъявляемые к содержательной части оформляемых вариантов СПД по ряду других технологических процессов.

9.1 Образцы вариантов СПД, оформленных согласно рекомендуемому формату.

СПД № ABC-1	Эксплуатация, техническое обслуживание и калибровка термостата, Модель № zzz, Поставщик ХХХ.
СПД № ABC-2	Обзор протокола переработки партии препарата.
СПД № ABC-3	Определение Лф ¹ /мл для столбняка по методу титрования Рамона.
СПД № ABC-4	Порядок отчетности о технологических сбоях/отклонениях от установленной процедуры и предпринятых мерах.
СПД № ABC-5	Функциональные обязанности отделов по управлению качеством (QO).
СПД № ABC-6	Общие вопросы надзора за качеством.
СПД № ABC-7	Метод выборочного контроля исходных материалов и компонентов, используемых в производстве препарата.

¹ Прим. переводчика:

Лф (от англ. «Limes flocculation» (Lf)) – флокуляция Лаймса; это та доза токсина или анатоксина, которая при смешивании с одной МЕ антитоксина дает осадочную реакцию за самое короткое время, т.е. имеет место инициальная флокуляция.

Номер СПД: ABC-1

Наименование: Эксплуатация, техническое обслуживание и калибровка термостата, Модель № zzz, Поставщик XXX

Номер пересмотра: 2

Составлен (кем): _____ Отредактирован (кем): _____

Разрешил (подпись): _____ Отдел (QA/QC): _____ Дата: _____

Дата вступления в силу: 21 августа 1994 г. Вместо: Пересмотр 1 от 2 января 1992 г.

1. Цель

В этом порядке действий изложены аспекты эксплуатации, технического обслуживания и калибровки термостата, Модель № zzz, Поставщик XXX.

2. Предназначение

Настоящий СПД предназначен для термостата, который установлен в микробиологической лаборатории Отдела QC. Этот аппарат будет использоваться для поддержания заданной температуры при культивировании микроорганизмов, например, в работе с питательными средами; пробами субстратов в связи с контролем за состоянием внешней среды; контрольными пробами воды; пробами для определения APi²; а также с другими микробиологическими тестами.

3. Обязанности

- 3.1 Микробиолог Отдела QC несет ответственность за соблюдение правильного режима эксплуатации, проведение плановых регламентных работ или регулировок, содержание термостата в чистоте и его дезинфекцию, ведение записей в рабочем журнале термостата по всем технологическим операциям. Заведующий лабораторией QC отвечает за то, чтобы все эти процедуры выполнялись.
- 3.2 Отдел технического обслуживания отвечает за настройку и ремонт термостата, а также за ведение рабочего журнала по его техническому обслуживанию и ремонту.
- 3.3 Сотрудников Отдела QA необходимо ставить в известность о любых регламентных работах в донесении о технологических сбоях/отклонениях от установленной процедуры.
- 3.4 Отдел QA несет ответственность за проведение ежегодных калибровок и экспертных оценок необходимости в повторной валидации по окончании регламентных работ.

4. Материалы и оборудование

- 4.1 Термостат, Поставщик XXX, модель zzz, заводской № 000-000.
Описание: Интервал температур: от +5 до 70 °C.
Единообразие измерения температуры: ± 0.25 @ 37 °C.
Объем термостатирующей камеры: 10 куб. футов.
Внутренняя штепсельная розетка.
Защитное устройство от перегрева.
Система числового программного управления (ЧПУ).
- 4.2 Термометр (кондиционный), модель T, Фирма Z, диапазон измерений 0-80 °C.
- 4.3 Моющие растворы: AA, BB.
- 4.4 NIST (или другой стандарт) – контролепригодный эталонный термометр zz.
- 4.5 Журнал учета ремонтных работ.

² Прим. переводчика:

APi (analytical politest identification of microorganisms) – аналитическая [микробиологическая, микролуночная] политестовая система энзимоидентификации микроорганизмов.

5. Порядок действий

5.1 Эксплуатация

- 5.1.1 Включение источника электропитания.
- 5.1.2 Установка температуры: нажатие клавиши UP (выше) или DOWN (ниже) на панели с обозначением стрелок.
- 5.1.3 Стабилизация температурного режима в течение 60 мин.
- 5.1.4 Установка верхнего предела разогрева термостата (коротко опишите эту процедуру, как указано в руководстве, или сделайте ссылку на соответствующий раздел в нем).

5.2 Верификация температуры: ежедневно (первая процедура после прихода на работу в лабораторию)

- 5.2.1 Проверка даты калибровки кондиционного термометра (подлежит повторной сертификации через каждые 3-6 недель).
- 5.2.2 Проверка температуры по цифровому индикатору и кондиционному термометру, а также регистрация показаний в рабочем журнале термостата.
- 5.2.3 Постановка в известность цехового руководителя и сотрудников Инженерно-технического отдела:
 - 1) если цифровая индикация и показания термометра отличаются на $> 0,5^{\circ}\text{C}$;
 - 2) если показания термометра выходят за пределы допустимого для термостата диапазона.

5.3 Регламентные работы – ежемесячно

- 5.3.1 Подготовка раствора чистящего средства (ежемесячное чередование типа чистящего средства).
- 5.3.2 Мойка внутренних поверхностей и полок.

5.4 Калибровка – один раз в год сотрудники Отдела QA выполняют калибровку термостата при трех разных значениях температуры (например, при 25°C , 35°C , 45°C)

- 5.4.1 Установка первой калибровочной температуры согласно этапу 5.1.2.
- 5.4.2 Помещение эталонного термометра в центральной части термостата таким образом, чтобы его шарик не касался полок.
- 5.4.3 Выдержка в течение 60 мин. для стабилизации температуры внутри термостата.
- 5.4.4 Сопоставление показаний эталонного термометра и цифрового индикатора.
- 5.4.5 При наличии разницы:
 - 5.4.5.1 Переведите дисплей в режим калибровки путем одновременного удержания в течение 5 сек в нажатом положении клавиш в виде стрелок «Выше» и «Ниже», пока не начнут мигать десятичные знаки.
 - 5.4.5.2 Нажмите клавишу «Выше» или «Ниже», чтобы привести показание температуры в соответствие с показаниями эталонного и кондиционного термометров.
 - 5.4.5.3 Подождите, чтобы температура внутри термостата стабилизировалась, и повторите этап 5.4.4 и, если потребуется, этап 5.4.5.
- 5.4.6 Повторение этапов 5.4.1-5.4.5 по двум другим температурам.

6. Отчетность

- 6.1 Ведение учета эксплуатации термостата в рабочем журнале (с указанием даты, времени, температуры, верхнего предела, фамилии оператора, образцов исследуемого материала, дата извлечения из термостата).
- 6.1.1 Все помещаемые внутрь термостата образцы должны иметь четкую маркировку.
- 6.2 Учет регламентных работ и калибровочных данных в рабочем журнале (с указанием даты, времени, моющего раствора, фамилии оператора).
- 6.3 Учет всех калибровочных данных в рабочем журнале по эксплуатации термостата (с указанием даты, времени, заданного температурного режима, показаний цифрового индикатора, показаний термометра, фамилии оператора).
- 6.4 Незамедлительное информирование цехового руководителя обо всех проблемах, возникающих в процессе эксплуатации термостата.
- 6.5 Своевременная замена калибровочных наклеек.

7. Справочные документы

СПД: ___ Подготовка и тестирование моющих растворов.

Руководство по эксплуатации термостата XXX, модель zzz.

СПД: ___ Метод сертификации термометров, модель T, фирма-изготовитель Z, диапазон температур 0-80 °C.

РАБОЧИЙ ЖУРНАЛ ПО ЭКСПЛУАТАЦИИ ТЕРМОСТАТА

Термостат №: _____ Местонахождение: _____

Закладка образцов исследуемого материала

Дата/время (г/мес./день /час)	Закладка образцов	Температура (верхний предел)	ФИО оператора	Дата выемки (г/мес./день/ час)	ФИО оператора
		()			
		()			
		()			
		()			
		()			

(01)

УЧЕТ ТЕХНИЧЕСКОГО ОБСЛУЖИВАНИЯ И РЕМОНТА ТЕРМОСТАТА
(необходим отдельный рабочий журнал или специально выделенные в нем разделы для ведения учета всех типов технического обслуживания и ремонта, которые перечислены ниже)

Термостат №: _____ Местонахождение: _____

Ежедневная температура		
Дата / время (г/мес./день/час)	Ежедневная температура	ФИО оператора

(02)

Ежемесячные регламентные работы		
Дата / время (г/мес./день/час)	Регламентные работы, моющий раствор	ФИО оператора

(03)

Ежегодная калибровка				
Дата / время (г/мес./день/час)	Термометр для калибровки	Цифровое показание	Коррекция температуры	ФИО оператора
	1	1	1	
	2	2	2	
	3	3	3	
	1	1	1	
	2	2	2	
	3	3	3	
	1	1	1	
	2	2	2	
	3	3	3	

(04)

Номер СПД: *ABC-2*

Наименование: *Обзор протокола переработки партии препарата*

Номер пересмотра: *3*

Составлен (кем): _____ Отредактирован (кем): _____

Разрешил (подпись): _____ Отдел (QA/QC): _____ Дата: _____

Дата вступления в силу: *21 марта 1994 г.* Вместо: *Пересмотр 2 от 2 января 1993 г.*

1. Цель

Целью данного СПД является описание последовательности проведения обзора и утверждения протокола переработки партии препарата. Экспертиза протокола переработки партии препарата проводится на предмет соответствия последней всем установленным технологическим операциям до того, как будет выдано разрешение на выпуск партии для прохождения очередного этапа переработки или дальнейшего распределения.

2. Предназначение

Настоящий СПД имеет отношение к работе Производственного отдела и Отдела контроля качества. Положения этого документа могут быть также связаны с отдельными направлениями деятельности Научно-исследовательского отдела.

3. Обязанности

- 3.1 В обязанность начальника отдела входит проведение обзора протокола переработки каждой партии препарата сразу после ее производства.
- 3.2 Служба обеспечения качества обязана проверить протокол сопровождения каждой партии препарата на предмет полноты и точности данных.
- 3.3 В обязанность сотрудников Отдела QA входит обзор и пересмотр, по мере необходимости, данного СПД.

4. Материалы и оборудование: Протокол переработки партии препарата

5. Порядок действий

- 5.1 После формирования всего комплекта документов по переработке партии препарата и его анализа сотрудниками Производственного отдела это досье передается в Отдел QA для изучения и утверждения.
- 5.2 Обзор:
 - 5.2.1 Точное количество серий компонентов.
 - 5.2.2 Заполненные учетные формы.
Все бланки заполнены.
Все варианта выбора отмечены.
Все инициалы, подписи и вторые подписи имеются.
Все данные написаны чернилами.
 - 5.2.3 Все даты согласуются между собой.
 - 5.2.4 Исправления.
Вычеркивание оригинального текста сплошной чертой с указанием инициалов и даты.

**Номер СПД: ABC-2 Пересмотр: 3 Наименование предприятия: Компания стр. 2 из 2
по производству вакцин «ABC» Краткое наименование: Обзор протокола переработки
партии препарата**

5. Порядок действий (продолжение)

5.2 Обзор (продолжение):

- 5.2.5 Расчеты сделаны верно.
- 5.2.6 Страницы сводного протокола согласуются с комплектом документов по ведению технологического процесса.
- 5.2.7 Данные по автоклавированию согласуются с показаниями на диаграммной ленте.
- 5.2.8 Сроки годности растворов собственного изготовления соблюдены: растворы приготовлены из компонентов до того, как истек срок их годности.
- 5.2.9 Приготовленные растворы используются в работе до истечения срока их годности.
- 5.2.10 Все данные соответствуют критериям приемки.
- 5.2.11 Случаи отклонения от установленной процедуры были зарегистрированы с указанием дат и инициалов оператора и скреплены подписью начальника отдела.
- 5.2.12 В Протоколе переработки партии препарата нет недостающих страниц.

5.3 Утверждение продукции к выпуску: партии препарата должны пройти утверждение до оформления их выпуска в целях дальнейшего распределения. Любые не подкрепленные пояснительными замечаниями разночтения или случаи несоответствия партии препарата или каких-либо его компонентов техническим условиям подлежат расследованию путем оформления Донесения о технологических сбоях/отклонениях от установленной процедуры. При необходимости соответствующие расследования должны быть проведены в отношении других партий того же препарата, что может быть вызвано конкретным сбоем или несоответствием техническим условиям.

6. Справочные документы

СПД № ____: Порядок отчетности о технологических сбоях/отклонениях от установленной процедуры и предпринятых мерах.

Форма Основного досье на производство партии препарата.

Формуляр Сводного протокола сопровождения партии препарата.

**QA: обзор протокола переработки партии препарата и журнал учета
процедуры утверждения**

Отдел	Серия №	Дата получения	Получено (кем)	Дата проверки	Проверено (кем)	Примечание

(05)

Номер СПД: ABC-3

Наименование: Определение Лф/мл для столбняка по методу титрования Рамона.

Номер пересмотра: 0

Составлен (кем): _____ Отредактирован (кем): _____

Разрешил (подпись): _____ Отдел (QA/QC): _____ Дата: _____

Дата вступления в силу: 12 мая 1993 г. Вместо: Новый вариант

1. Цель

В этом СПД дается описание метода титрования Рамона в целях определения Лф/мл для столбняка.

2. Предназначение

Данная процедура используется для определения Лф/мл по адсорбированному количеству столбнячного токсина, столбнячного анатоксина или столбнячной вакцины.

3. Обязанности

3.1 На технический персонал Производственного отдела возлагается ответственность за проведение Лф-реакций в рамках технологического процесса, а начальник Производственного отдела несет ответственность за соблюдение данного СПД.

4. Материалы и оборудование

Примечание: при проведении производственных испытаний в чистом помещении необходимые для этой цели оборудование, реактивы и лабораторная посуда должны быть подготовлены и одобрены для использования согласно требованиям, предъявляемым к чистому производственному помещению.

4.1 Химикаты и реактивы

4.1.1 Физраствор (0.85 % NaCl).

4.1.2 Эталонный анитоксин, лошадиный. Препарат серийного производства, отвечающий требованиям ВОЗ при уровне разведения до 100 Лф/мл 0.85 % раствором NaCl (аликвотный и предназначенный для хранения при 4 °С с не истекшим сроком годности).

4.1.3 Стандартная столбнячная вакцина. Препарат серийного производства, соответствующий техническим условиям ВОЗ и внутрифирменному стандарту.

4.1.4 Дигидрат цитрата натрия (порошок).

4.2 Оборудование

4.2.1 Водяная баня, отрегулированная на 45°С. Модель WB.

4.2.2 Лампа для наблюдения за флокуляцией.

4.2.3 Весы, модель В.

4.2.4 Часы или секундомер.

4.2.5 Выпуклая линза.

4. Материалы и оборудование (продолжение)

4.3 Лабораторная посуда и расходные материалы

- 4.3.1 Пипетки, 1, 2, 4, 10 мл.
- 4.3.2 Пробирки для флоккуляции (10 шт. на каждую пробу и контроль).
- 4.3.3 Подставки для флоккуляционных пробирок.
- 4.3.4 Стерильные бутылочки на 50 и 100 мл с завинчивающимися пробками.
- 4.3.5 Банка с дезинфицирующим раствором для использованных пипеток.
- 4.3.6 Шпатель.

5. Порядок действий

5.1 Введение

Если смешивать антигены и антитела в эквивалентном соотношении, то образуется комплекс, при котором наступает преципитация или флоккуляция. При этом столбнячный токсин и анатоксины, а также АРО4-абсорбированная вакцинная форма столбнячного анатоксина – в тот момент, когда происходит растворение геля и высвобождение анатоксина, – начнут флоккулировать в результате взаимодействия в определенной пропорции с эталонным антитоксином. Это иммунологическая реакция связывания, а не тест на биологическую специфическую активность. Данную реакцию можно также использовать для определения эффективности поглощения АРО4 анатоксина в составе столбнячной вакцины путем центрифугирования АРО4-связанной вакцины и определения количества анатоксина в надосадочной жидкости. Уровень Лф в надосадочной жидкости сравнивают с суммарным Лф в растворенной вакцине. В готовой вакцине степень поглощения анатоксина должна соответствовать 80 % или более.

5.2 Принцип проведения реакции

Принцип проведения реакции заключается в культивировании фиксированных объемов токсина или анатоксина на фоне различных объемов эталонного антитоксина в присутствии электролита и в отслеживании определенного разведения, при котором появляется инициальная флоккуляция. Kf – это время проявления инициальной флоккуляции. В случае столбняка такой период, как правило, занимает 20-40 мин.

5.3 Меры предосторожности

- 5.3.1 Ношение защитных перчаток и лицевой маски при работе со столбнячным токсином.
- 5.3.2 Ношение в пределах производственного участка рабочей одежды, предназначенной для чистого помещения.

5.4 Подготовка пробного образца

- 5.4.1 Для токсина или жидкого анатоксина такой подготовки не требуется. Поглощенный анатоксин должен высвобождаться путем разведения АРО4 в растворе дигидрата цитрата натрия для солубилизации анатоксина. При этом не представляется возможным количественно определить Лф для АРО4-связанного анатоксина, поскольку последний не может быть полностью растворен.
- 5.4.2 В случае абсорбированной вакцины отвешивают 0.5 г дигидрата цитрата натрия и добавляют его во флакон с вакциной в объеме 5.5 мл. Затем выдерживают в термостате при 37 °С в течение 24-48 часов до полного растворения в алюинофосфатном геле (полученный раствор совершенно прозрачный).
- 5.4.3 Стандартную вакцину со столбнячным анатоксином, которая служит положительным контролем, следует предварительно растворить до того, как она будет использована в соответствии с п. 5.4.2.

5. Порядок действий (продолжение)

5.5 Порядок проведения реакции

- 5.5.1 Отрегулировать водяную баню на 45 °С.
- 5.5.2 Эtiquетировать флокуляционные пробирки с 1 по 10 по каждому вторичному эталону и пробному образцу для исследования: с 1-1 по 1-10; с 2-1 по 2-10 и т.п.
- 5.5.3 Внести пипеткой постепенно возрастающие объемы эталонного антитоксина в количестве 100 Лф/мл в каждый комплект из 10 пробирок в следующих объемах: 0.05; 0.10; 0.15; 0.16; 0.17; 0.18; 0.19; 0.20; 0.21; 0.22 мл.
- 5.5.4 Подготовить разведение пробного токсина или анатоксина до примерно 15-20 Лф/мл в физрастворе на основании расчетного количества Лф/мл.
- 5.5.5 Подготовить разведение стандартной вакцины с анатоксином (процедура разведения приведена в п. 5.4.3) в физрастворе до концентрации 20 Лф/мл.
- 5.5.6 Добавить физраствор в каждую пробирку, чтобы довести объем содержимого каждой флокуляционной пробирки до 1 мл (т.е. внести 0.95 мл в пробирку 1 из каждого комплекта, 0.90 мл в пробирку 2 из каждого комплекта и т.д.).
- 5.5.7 Добавить 1 мл разведенной пробы или стандартной вакцины в соответствующий комплект из 10 флокуляционных пробирок. Эта процедура должна выполняться очень быстро, чтобы начальный момент реакции во всех пробирках был одинаковым.
- 5.5.8 Тщательно перемешать, осторожно встряхивая каждую пробирку.
- 5.5.9 Выдержать все пробирки на подставках в водяной бане, погрузив их туда на такую глубину, чтобы под водой оказалась 1/3 часть содержимого реагирующей смеси.
- 5.5.10 Вести отсчет времени и каждые 3 мин. внимательно наблюдать за всеми флаконами на предмет появления флокуляции.
- 5.5.11 Регистрировать инициальную флокуляцию в пробирке из каждого комплекта и записывать время Kf по каждой пробе.
- 5.5.12 Регистрировать момент флокуляции во второй и третьей пробирке из каждого комплекта с образцом, взятым в опыт.

6. Отчетность

- 6.1 Занести все данные в учетную форму № 321.
- 6.2 Зарегистрировать все отклонения от установленной процедуры в учетную форму.
- 6.3 Информировать цехового руководителя в случае, если при проведении реакции возникли какие-либо проблемы.
- 6.4 Подписать заполненную учетную форму и передать начальнику участка на проверку.

7. Справочные документы

СПД ___: Эксплуатация, техническое обслуживание и калибровка водяной бани WB.

СПД ___: Эксплуатация, техническое обслуживание и калибровка весов, модель В.

СПД ___: Подготовка стерильного 0.85 % раствора хлорида натрия.

СПД ___: Подготовка и тестирование эталонного антитоксина.

РЕАКЦИЯ ЛФ-ФЛОККУЛЯЦИИ: СТОЛЬНЯК

Дата: _____ Оператор: _____

Пробный образец: Неочищенный токсин [] Обезвреженный анатоксин [] Концентрат полуфабриката до розлива []
Готовый регулир. полуфабрикат [] Ампулированный препарат []

Номер серии/партии: _____ Предварительные испытания []

Повторные испытания []: Причина: Первый анализ недействителен [] Первый тест неудачный []

Подготовка: **Примечание: при проведении производственных испытаний в чистом помещении необходимое для этой цели оборудование, реактивы и лабораторная посуда должны быть подготовлены и одобрены для использования согласно требованиям, предъявляемым к чистому производственному помещению.**

А. Контрольный перечень лабораторной посуды и расходных материалов

Наименование	Необходимое количество	Шифр СПД	Инициалы
Пипетки, 1 мл		СПД: Мойка и стерилизация лабораторной посуды	
Пипетки, 2 мл		"	
Пипетки, 4 мл		"	
Пипетки, 10 мл		"	
Флоккуляционные пробирки		"	
Подставки для флоккуляционных пробирок		"	
Бутылочки на 50 мл с завинчивающимися пробками, стерильные		"	
Бутылочки на 100 мл с завинчивающимися пробками, стерильные		"	
Дезинфицирующее средство		СПД: Подготовка	
Шпатель		Н/П	
Перчатки		СПД: Меры предосторожности	
Лицевые маски		СПД: Меры предосторожности	

(06)

В. Контрольный перечень оборудования

Наименование	Номер оборудования	Шифр СПД	Дата калибровки	Инициалы
Водяная баня		СПД №		
Лампа		Н/П		
Весы, модель В		СПД №		
Часы/таймер		Н/П		

Выпуклая линза		Н/П		
----------------	--	-----	--	--

(07)

Учетная форма: 321 **Пересмотр:** 0 **Наименование предприятия:** Компания стр. 2 из 5
по производству вакцин «ABC» Номер СПД: ABC-3

Реакция Лф-флоккуляции: столбняк (продолжение): Серия/партия №: ____ Дата: _____

С. Контрольный перечень реактивов

Наименование	Серия №/ срок годности	Шифр СПД	Дата одобрения Отделом QC	Инициалы
0.85 % раствор NaCl		СПД №		
Эталонный антитоксин		СПД №		
Стандартная столбнячная вакцина		СПД №		
Дигидрат цитрата натрия		СПД №		

(08)

Готовые растворы проверены (кем): _____

Порядок действий

A: Подготовка образца для исследования.

Требуется только для вторичного эталона столбнячной вакцины, а также для АIPO4-абсорбированных пробных образцов.

1. Проверить соответствие температуры водяной бани уровню 37°C __ Инициалы _____
Проверил _____
2. Отвесить 0.5 г дигидрата цитрата натрия для вторичного эталона столбнячной вакцины, а также для каждой дозы 5.5 мл АIPO4-абсорбированного пробного образца.

Отвешено (кем) _____

Отвешенное количество проверено (кем) _____

Наименование	Вес тары w1 (г)	Тара плюс цитрат w2 (г)	Вес цитрата w2-w1 (г)	Добавочные 0.5 г к флакону с вакциной
Вторичный эталон столбнячной вакцины				
Серия теста _____				

(09)

3. Выдержать в термостате при 37 °С в течение 24-48 часов

	Час/мин	Инициалы	Проверено (кем)
Время начала выдержки	_____	_____	_____
Время окончания выдержки	_____	_____	_____
Истекшее время	_____	_____	_____

Общее время выдержки должно быть в пределах 24-48 часов _____

Учетная форма: 321 Пересмотр: 0 Наименование предприятия: Компания стр. 3 из 5 по производству вакцин «АВС» Номер СПД: АВС-3

Реакция Лф-флоккуляции: столбняк (продолжение): Серия/партия №: ____ Дата: _____

4. Довести температуру водяной бани до 45 °С

Инициалы: _____ Проверено: _____

5. Эtiquетировать пробирки: вторичный эталон: с 1-1 по 1-10 _____
пробный образец: с 2-1 по 2-10 _____

6. Подготовить разведение вторичного эталона столбнячной вакцины и пробного образца
а) довести концентрацию вторичного эталона столбнячной вакцины до 20 Лф/мл

Лф/мл вакцины _____ (А)

Объем вакцины: 1 мл

Объем физраствора в мл (В)

Объем добавляемого физраствора/1 мл вакцины: $V = (A - 1) = \frac{\quad}{20}$ мл

Коэффициент разведения для вакцины = _____

б) довести концентрацию пробного образца до 15-20 Лф/мл (средняя – 17.5)

Расчетное значение Лф/мл _____ (С)

Объем пробы: 1 мл

Объем физраствора в мл (D)

Объем добавляемого физраствора/1 мл вакцины: $D = (C - 1) = \frac{\quad}{17.5}$ мл

Коэффициент разведения для пробного образца = _____

Математические расчеты Инициалы _____ Проверено _____

7. Сначала в пробирки добавляют эталонный антитоксин, а затем – физраствор, как указано в таблице.

Инициалы _____

Перелить 1 мл стандартной вакцины в первый комплект из 10 пробирок, а пробный образец – во второй комплект из 10 пробирок. Перемешать содержимое, осторожно

встряхивая каждую пробирку.

Инициалы _____

Учетная форма: 321 Пересмотр: 0 Наименование предприятия: Компания стр. 4 из 5
по производству вакцин «ABC» Номер СПД: ABC-3

Реакция Лф-флоккуляции: столбняк (продолжение). Серия/партия №: ____ Дата: _____

Компонент, пробирка №	Объем в мл									
	1-1	1-2	1-3	1-4	1-5	1-6	1-7	1-8	1-9	1-10
Эталонный антитоксин @ 100 Лф/мл	.05	.10	.15	.16	.17	.18	.19	.20	.21	.22
Физраствор, 0.85 %	.95	.90	.85	.84	.83	.82	.81	.80	.79	.78
Стандартная вакцина @ 100 Лф/мл	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0

(10)

Компонент, пробирка №	Объем в мл									
	2-1	2-2	2-3	2-4	2-5	2-6	2-7	2-8	2-9	2-10
Эталонный антитоксин @ 100 Лф/мл	.05	.10	.15	.16	.17	.18	.19	.20	.21	.22
Физраствор, 0.85 %	.95	.90	.85	.84	.83	.82	.81	.80	.79	.78
Стандартная вакцина @ 100 Лф/мл	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0

(11)

8. Перенести подставки с пробирками в водяную баню, погрузив их туда на такую глубину, чтобы под водой оказалась 1/3 часть содержимого реагирующей смеси.
Время начала выдержки в термостате: _____ Инициалы: _____ Проверено (кем) _____
9. Каждые 3 мин. наблюдать за всеми пробирками на предмет появления флоккуляции.
Внести в таблицы время инициальной флоккуляции в первых трех пробирках.
Произвести расчет Кf по первым трем пробиркам.
 $Kf = (\text{время инициальной флоккуляции}) - (\text{время начала выдержки в термостате})$

ВТОРИЧНЫЙ ЭТАЛОН ВАКЦИНЫ, ПРОБИРКА №	Объем в мл									
	1-1	1-2	1-3	1-4	1-5	1-6	1-7	1-8	1-9	1-10

Антитоксин/пробирка (Лф/мл)	.05	.10	.15	.16	.17	.18	.19	.20	.21	.22
Флокуляция №1, №2, №3										
Время наблюдения за появлением флокуляции										
Kf в минутах										

(12)

ВТОРИЧНЫЙ ЭТАЛОН ВАКЦИНЫ, ПРОБИРКА №	Объем в мл									
	1-1	1-2	1-3	1-4	1-5	1-6	1-7	1-8	1-9	1-10
Антитоксин/пробирка (Лф/мл)	.05	.10	.15	.16	.17	.18	.19	.20	.21	.22
Флокуляция №1, №2, №3										
Время наблюдения за появлением флокуляции										
Kf в минутах										

(13)

Инициалы: _____ Проверено (кем): _____

Учетная форма: 321 Пересмотр: 0 Наименование предприятия: Компания стр. 5 из 5 по производству вакцин «АВС» Номер СПД: АВС-3

Реакция Лф-флокуляции: столбняк (продолжение). Серия/партия №: ____ Дата: _____

10. Математические расчеты

а) Стандартная столбнячная вакцина:

Лф/мл в первой пробирке с инициальной флокуляцией _____

Лф/мл x коэффициент разведения = Лф/мл стандартной вакцины = _____

Критерии приемки: 20 ± 3 Лф/мл

Достоверный анализ _____ Недостоверный анализ _____

б) Пробный образец:

Лф/мл в первой пробирке с инициальной флокуляцией _____

Лф/мл x коэффициент разведения = Лф/мл пробного образца = _____

Критерии приемки: $xx \pm z$ Лф/мл: (будет зависеть от пробного образца)

Годен _____ Негоден _____

11. Повторное проведение реакции

Если эталонная вакцина не отвечает критериям приемки, анализ считается недостоверным и подлежит повторному проведению в полном объеме.

Если же анализ оказывается достоверным, а взятый в опыт образец не отвечает критериям приемки, то тестирование может быть проведено повторно в полном объеме [] или не проведено [].

12. Отклонения от установленной процедуры: Нет [] Да []

При утвердительном ответе такие отклонения должны быть перечислены.

Оператор (техник) _____

Дата _____

Верификация (цеховой руководитель) _____ Дата _____

Документ представлен в Отдел QC или QA для оценки и согласования данных и отклонений от установленной процедуры при наличии таковых.

Заключение QA/QC:

ГОДЕН _____
(подпись, дата)

НЕГОДЕН _____
(подпись, дата)

Наименование предприятия: Компания по производству вакцин «АВС» **стр. 1 из 2**

Номер СПД: АВС-4 Наименование: Порядок отчетности о технологических сбоях/отклонениях от установленной процедуры и предпринятых мерах

Номер пересмотра: 2

Составлен (кем): _____ Отредактирован (кем): _____

Разрешил (подпись): _____ Отдел (QA/QC): _____ Дата: _____

Дата вступления в силу: 12 июня 1993 г. Вместо: Пересмотр 1 от 20 августа 1989 г.

1. Цель

В этом СПД дается описание порядка отчетности о технологических сбоях и отклонениях от установленных формализованных процедур или отклонениях от действующих технических условий, а также о предпринятых мерах.

2. Предназначение

Данный СПД имеет отношение к работе Производственного отдела.

3. Обязанности

- 3.1 Ответственность за выполнение этой процедуры возлагается на всех без исключения сотрудников Производственного отдела, цеховых руководителей и начальника отдела. Начальник каждого производственного участка (эксплуатации оборудования, ферментации, очистки) несет ответственность за любые отклонения, за решения, принимаемые по технологическим сбоям, а также за своевременное доведение этой информации до сведения сотрудников Отдела QA.
- 3.2 В обязанности сотрудников Отдела QA входит обзор и пересмотр, по мере необходимости, данного СПД.

4. **Материалы и оборудование:** не требуются

5. Порядок действий

5.1 Определение понятий

- 5.1.1 **Технологический сбой (incident)** – кратковременное отклонение от технических условий, которое не оказывает прямого влияния на качество, чистоту или безопасность препарата.
Конкретные примеры: кратковременное несоответствие температуры технологического процесса техническим условиям; нарушение нормальной работы оборудования, которое не оказывает отрицательного влияния на продукцию (предположим, неправильное функционирование счетчика атмосферных частиц).
- 5.1.2 **Отклонение (от установленной процедуры) (deviation)** – несоответствие параметра технологического процесса технической характеристике.
Конкретные примеры: несоответствие техническим условиям выхода готовой продукции, ее внешнего вида, температурного режима, pH, скорости подачи, времени выдержки в термостате, объема наполнения емкости; контаминация инокулята; перебои в работе важнейшего оборудования (предположим, автоклава); проблема разнотечения при сопоставлении теоретического и фактического объема или произведенного продукта.
- 5.1.3 **Критическое отклонение (от установленной процедуры) (critical deviation)** – ошибочный технологический процесс, который отрицательно повлиял на качество, чистоту и безопасность препарата.
Конкретные примеры: использование неправильного реактива или концентрации; ошибочное этикетирование препарата.

Номер СПД: ABC-4 **Пересмотр:** 2 **Наименование предприятия:** Компания **стр. 2 из 2**
по производству вакцин «ABC» **Краткое наименование:** Отчетность о технологических сбоях/отклонениях

5. Порядок действий (продолжение)

5.2 Порядок действий

5.2.1 Ведение учета всех технологических сбоев и отклонений от установленной процедуры с использованием Учетной формы № ____.

ПРИМЕЧАНИЕ: любые технологические сбои и отклонения в период их проявления подлежат регистрации в протоколе переработки партии препарата с указанием инициалов ответственного лица с тем, чтобы зафиксировать имевший место технологический сбой или отклонение. В сделанной записи должно быть описание не только самого события, но и предпринятых корректирующих мер. Под этим сообщением должны стоять инициалы соответствующего цехового руководителя и дата.

5.2.2 Рекомендации о корректирующих мерах должны исходить от соответствующего цехового руководителя или старшего по должности сотрудника, который подтверждает факт того, что произошло, ставя свою подпись под протоколом ведения технологического процесса.

5.2.3 Уведомление. Уведомлению подлежат следующие должностные лица:

При технологическом сбое:

- Цеховой руководитель – незамедлительно
- Начальник отдела – в порядке ознакомления
- Начальник Отдела QA – в порядке ознакомления
- Вице-президент фирмы по эксплуатации – н/п

При отклонении от установленной процедуры:

- Цеховой руководитель – незамедлительно
- Начальник отдела – незамедлительно
- Начальник Отдела QA – незамедлительно
- Вице-президент фирмы по эксплуатации – в порядке ознакомления

При критическом отклонении от установленной процедуры:

- Цеховой руководитель – незамедлительно
- Начальник отдела – незамедлительно
- Начальник Отдела QA – незамедлительно
- Вице-президент фирмы по эксплуатации – незамедлительно

5.2.4 Учетная документация:

Форма № ___ используется Производственным отделом для документирования технологических сбоев/отклонений от установленной процедуры и предпринятых мер.

Форма № ___ используется Отделом QA для ведения Рабочего журнала технологических сбоев/отклонений от установленной процедуры, а также для придания порядковых номеров каждому событию.

Сотрудники Отдела QA отслеживают конкретные рекомендации и оформляют итоговый отчет по результатам их выполнения.

Сотрудники Отдела QA подшивают оригинал отчета в досье по QA, а его копию передают в Производственный отдел.

6. Справочные документы

Стандартная учетная форма № ___ : Донесение о технологических сбоях/отклонениях от установленной процедуры.

Стандартная учетная форма № ___ : Документ по QA: Журнал регистрации технологических сбоев/отклонений от установленной процедуры.

Учетная форма: zzz **Пересмотр:** 2 **Наименование предприятия:** Компания **стр.** 1 **из** 2
по производству вакцин «ABC» Номер СПД: ABC-4

ДОНЕСЕНИЕ О ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ СБОЯХ/ОТКЛОНЕНИЯХ

Донесение №: _____

Отдел: _____

Дата: _____

Составлено (кем): _____

Технологический сбой [] Отклонение от установленной процедуры [] Критическое отклонение от установленной процедуры []

Дата события: _____

Компонент/промежуточный продукт/препарат/номер серии – все, что оказалось под воздействием данного события:

- 1) Описание технологического сбоя/отклонения (с указанием технологического процесса, номера серии, технологической операции, последствий):

- 2) Количество предыдущих событий, имевших место с тем же препаратом в течение предшествующего года (с указанием даты, серий препарата, которые оказались под воздействием события):

- 3) Предпринятые меры (кого поставили в известность, когда, кто одобрил конкретные меры, что было сделано, описание ранее предпринятых мер по поводу предыдущих событий):

- 4) Обоснование предпринятых мер (предыдущие события, литературные данные, рекомендации старших должностных лиц и персональные сведения о них):

- 5) Последствия события для технологического процесса или препарата (влияние на выход готовой продукции, возвращение к норме, стабильность):

- 6) Меры по исправлению ситуации в целях предупреждения повторного сбоя (например, пересмотр СПД или бланков для записи данных/учетных форм, переподготовка персонала, ремонт или повторная валидация оборудования):

Учетная форма: zzz **Пересмотр:** 2 **Наименование предприятия:** Компания **стр.** 2 **из** 2
по производству вакцин «ABC» Номер СПД: ABC-4

ДОНЕСЕНИЕ О ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ СБОЯХ/ОТКЛОНЕНИЯХ

Донесение составлено к (дата): _____

Корректирующие меры одобрены (кем): _____ Дата: _____

Проверено (кем): _____ Дата: _____

Проверено (кем): _____ Дата: _____

Контролер Отдела QA: _____ Дата: _____

Замечания и рекомендации Отдела QA:

Последующий контроль со стороны Отдела QA (рекомендации выполнены?):

Согласование с Вице-президентом фирмы по эксплуатации: _____ Дата: _____

(14)

Наименование предприятия: Компания по производству вакцин «АВС» **стр. 1 из 2**

Номер СПД: АВС-5 Наименование: Функциональные обязанности отделов по управлению качеством (QO).

Номер пересмотра: 0

Составлен (кем): _____ Отредактирован (кем): _____

Разрешил (подпись): _____ Отдел (Исполнительное руководство): _____ Дата: _____

Дата вступления в силу: 12 апреля 1995 г. Вместо: Новый вариант

1. Цель

В этом СПД дается описание основных обязанностей по управлению качеством, которые возложены на структурные подразделения Компании по производству вакцин «АВС».

2. Предназначение

Данный СПД имеет отношение к работе всего персонала компании, который занимается вопросами контроля качества и обеспечения качества.

3. Обязанности

Директор Службы QO, начальник Отдела QC и начальник Отдела QA несут ответственность за соблюдение требований данного СПД, а также за его пересмотр по мере необходимости.

4. Материалы и оборудование: не требуются

5. Порядок действий

5.1 Обязанности Отдела QC

5.1.1 Отдел QC наделен ответственностью и полномочиями по одобрению или отбраковке любых компонентов (исходных материалов), емкостей для лекарственных форм, укупорки, технологических материалов, упаковочных материалов, этикеток и лекарственных препаратов.

5.1.2 Отдел QC несет ответственность и руководит работой соответствующей лабораторной службы, осуществляющей тестирование, приемку или браковку отдельных компонентов, системы «емкость-укупорка», системы доставки лекарственного вещества к участку действия (если таковая прилагается), которые используются в процессе производства, переработки, упаковки и расфасовки выпускаемого парентерального лекарственного препарата. Отдел QC имеет право забраковать любую систему, если она не соответствует положениям данного раздела или если, по мнению сотрудников Отдела QC, она не сможет предохранить препарат от загрязнения в рекомендуемых или предполагаемых условиях его транспортировки, хранения и использования.

5.1.3 Обязанности и процедуры, непосредственно связанные с работой Отдела QC, оформлены в письменном виде, и такие формализованные процедуры являются обязательными для выполнения.

Номер СПД: ABC-5 **Пересмотр:** 0 **Наименование предприятия:** Компания **стр.** 2 **из** 2
по производству вакцин «ABC» **Краткое наименование:** Обязанности структурных подразделений по ОО

5. Порядок действий (продолжение)

5.2 Обязанности Отдела QA

5.2.1 Отдел QA наделен ответственностью и полномочиями по одобрению или отклонению проектного решения, варианта укомплектования технологическим оборудованием и материального оснащения промышленной установки, оборудования, методов организации и контроля производственного процесса, способов переработки, упаковки и расфасовки каждого типа выпускаемого парентерального лекарственного препарата. Отдел QA имеет право забраковать любую промышленную установку, технологический процесс или метод, если последние не соответствуют положениям данного раздела или если, по мнению сотрудников Отдела QA, они непригодны или неадекватны, чтобы гарантировать условия для сохранения лекарственным препаратом подразумеваемых характеристик или тех, которыми он наделен.

5.2.2 Отдел QA несет ответственность за одобрение или отклонение любых методов или технических условий, оказывающих влияние на идентичность, специфическую активность, качество, чистоту и стабильность лекарственного препарата.

5.2.3 Отдел QA наделен ответственностью и полномочиями по одобрению или отклонению любых изменений, внесенных в ранее утвержденное проектное решение относительно промышленной установки, технологических процессов, методов, систем «емкость-укупорка» и систем доставки лекарственного вещества к участку действия до того, как такие изменения могут быть реализованы в производстве и технологиях переработки, упаковки и расфасовки парентерального лекарственного препарата.

5.2.4 Отдел QA имеет право проверять производственную документацию, чтобы исключить любые погрешности и самым тщательным образом проводить ее анализ.

5.2.5 Отдел QA наделен ответственностью и полномочиями по обеспечению реализации программы «сертификации/калибровки» основного оборудования.

5.2.6 Отдел QA наделен ответственностью и полномочиями проводить контрольные проверки документации Отдела QC по регистрации результатов испытаний.

5.2.7 Обязанности и процедуры, непосредственно связанные с работой Отдела QA, оформлены в письменном виде, и такие формализованные процедуры являются обязательными для выполнения.

6. Справочные документы

(соответствующие Национальные или Международные правила GMP)

Наименование предприятия: Компания по производству вакцин «ABC» стр. 1 из 3

Номер СПД: ABC-6 Наименование: Общие вопросы надзора за качеством

Номер пересмотра: 2

Составлен (кем): _____ Отредактирован (кем): _____

Разрешил (подпись): _____ Отдел: QA Дата: _____

Дата вступления в силу: 12 мая 1994 г. Вместо: Пересмотр 1 от 12 апреля 1992 г.

1. Цель

Целью данного СПД является описание методов надзора за работой структурных подразделений, чтобы обеспечить соответствие деятельности последних действующим регламентам и руководствам, а также внутрифирменным стандартам и политике. Цель внутреннего аудита заключается в наблюдении за деятельностью Производственного отдела и Отдела контроля качества с точки зрения соответствия требованиям GMP, нормативным требованиям и требованиям, предъявляемым к качеству продукции, а также в выявлении и решении каких бы то ни было недоработок. Суть аудиторской проверки подрядчика по производству сводится к оценке производственных мощностей и систем, находящихся в ведении другой компании, которая является соисполнителем производственного процесса (например, работает с полуфабрикатом или занимается окончательным розливом). Аудиторская проверка поставщика состоит в оценке организации по снабжению исходными материалами или другими продуктами и компонентами, закупаемыми для производственного процесса.

2. Предназначение

Данный СПД касается любых аудиторских проверок, проводимых Отделом обеспечения качества. Сюда относятся проверки всех структурных подразделений Компании по производству вакцин «АВС», занятых в производственном цикле, а также проверки подрядных организаций по производству и поставщиков. При этом не предусмотрены контрольные проверки рабочей документации, о которой говорится в СПД № ____.

3. Обязанности

- 3.1 В обязанности сотрудников Отдела обеспечения качества входит инспектирование структурных подразделений, как минимум, раз в год для обеспечения соответствия последних национальным или международным нормативным требованиям и руководствам, а также внутрифирменным стандартам и политике. Кроме того, Отдел QA, по мере необходимости, отвечает за аудиторские проверки подрядчиков по производству и поставщиков. Более того, сотрудники названного Отдела обязаны документально оформлять результаты каждой аудиторской проверки.
- 3.2 По заявке Отдела QA любое структурное подразделение обязано обеспечить доступность своей производственной базы для сотрудников этого Отдела. Наряду с этим каждое подразделение в 30-дневный срок обязано в письменном виде представить в Отдел QA информацию о мерах, принятых в порядке выполнения рекомендаций Отдела.
- 3.3 В обязанности начальника Отдела QA входит анализ и пересмотр данного СПД, если в этом возникает необходимость.

4. Материалы и оборудование

По мере необходимости в зависимости от типа аудиторской проверки.

Номер СПД: АВС-6 **Пересмотр:** 2 **Наименование предприятия:** Компания **стр.** 2 из 3
по производству вакцин «АВС» **Краткое наименование:** Надзор за качеством

5. Порядок действий

- 5.1 Теоретическая основа
Цель любой аудиторской проверки заключается в оценке систем, процессов и функций структурного подразделения как единого целого. Такую проверку не следует расценивать в качестве персональной оценки или критики. Сотрудники структурного подразделения совместно с аудиторами намечают пути совершенствования деятельности по обеспечению соответствия действующим нормативам и руководствам.
- 5.2 Подготовка к аудиторской проверке
- 5.2.1 Проведите обзор материалов инспекционной проверки по результатам последнего внутреннего аудита и заключения Национального органа контроля. Обратите внимание на изложение фактов и замечания с тем, чтобы их можно было оценить в процессе аудиторской проверки.
- 5.2.2 Обсудите со структурным подразделением рабочий план и согласуйте сроки проведения совещаний.
- 5.3 Аудиторская проверка
- 5.3.1 Проверка проводится в обычное рабочее время. Если производство организовано посменно, следует уделить особое внимание тем аудиторским проверкам, которые приходится на рабочие смены, когда контролирующий персонал работает не в полном составе.
- 5.3.2 Во время проверок очень важно работать в тесном взаимодействии с сотрудниками инспектируемого отдела. Важно также получить как можно больший объем информации о действующих процедурах, добиваясь выполнения этой задачи следующим образом:

- a. задавая «открытые» вопросы;
- b. внимательно слушая и понимая суть разговора;
- c. перефразируя полученные ответы;
- d. предоставляя достаточно времени для ответов;
- e. демонстрируя гибкость и конструктивный подход;
- f. пользуясь адекватными речевыми средствами.

5.3.3 Аудиторские проверки проводятся с использованием одобренного аудиторского контрольного перечня вопросов.

5.4 После аудиторской проверки

5.4.1 Аудиторы Отдела QA составляют официальное заключение о результатах проверки структурного подразделения. Их замечания классифицируются следующим образом:

- a. **важнейшие:** проблема, которая отрицательно сказывается на качестве препарата, например:
 - 1. не закрытые стерильные препараты вне асептической зоны;
 - 2. отсутствие возможности контроля за компонентами с самого начала их переработки.
- b. **серьезные:** проблема, которая может отрицательно сказаться на качестве препарата, например:
 - 1. оборудование, не прошедшее калибровку;
 - 2. плохо подготовленные операторы.
- c. **незначительные:** аспект, который не оказывает прямого отрицательного воздействия на препарат, например:
 - 1. случаи вычеркивания и исправления записей без указания инициалов или даты.

Номер СПД: ABC-6 **Пересмотр:** 2 **Наименование предприятия:** Компания **стр.** 3 из 3
по производству вакцин «ABC» **Краткое наименование:** Надзор за качеством

5. Порядок действий (продолжение)

5.4.2 Аудиторы проводят совещание с участием сотрудников инспектируемого подразделения для обсуждения результатов проверки и возможностей совершенствования работы.

5.4.3 Сотрудники контролируемого отдела ответственно относятся к рекомендациям по улучшению работы и намечают конкретные сроки их выполнения.

5.4.4 Аудиторы отслеживают сделанные замечания, чтобы обеспечить решение этих вопросов и добиться улучшения ситуации с соблюдением установленных требований. Оформляется заключение о результатах последующего наблюдения.

5.5 Периодичность аудиторских проверок

Отделом QA планируется аудиторская проверка каждого структурного подразделения, которая проводится не менее одного раза в год с уведомлением последнего.

Идеальным в данном случае представляется составление скользящего 6-месячного календарного плана аудиторских проверок. Заранее не заявленные аудиторские проверки могут произойти в любое время. Если предприятие инспектируют внешние контрольные органы, то сотрудники Отдела QA также готовят свое заключение и проводят совещания с участием структурных подразделений в соответствии с рекомендациями, приведенными в разделе 5.4.

6. Справочные документы

6.1 СПД № : Обзор Протокола сопровождения партии препарата.

(15)

Наименование предприятия: Компания по производству вакцин «АВС» **стр. 1 из 4**

Номер СПД: ABC-7 Наименование: Метод выборочного контроля исходных материалов и компонентов, используемых в производстве препарата

Номер пересмотра: 0

Составлен (кем): _____ Отредактирован (кем): _____

Разрешил (подпись): _____ Отдел (QA/QC): _____ Дата: _____

Дата вступления в силу: 12 мая 1994 г. Вместо: Новый вариант

1. Цель

Цель данного СПД заключается в описании метода выборочного контроля исходных материалов и других компонентов, используемых в производстве препарата.

2. Предназначение

Этот СПД касается работы отделов приемки/складского хранения и контроля качества.

3. Обязанности

3.1 Ответственность за выполнение настоящего порядка действий возлагается на Отдел приемки/складского хранения и Отдел контроля качества.

3.2 Начальник Отдела контроля качества несет ответственность за соблюдение данного порядка действий.

3.3 В обязанность сотрудников Отдела QC входит обзор и пересмотр, по мере необходимости, данного СПД.

4. Материалы и оборудование

(Необходимо представить подробные сведения об оборудовании и расходных материалах для забора проб, а также о наличии навесов/стендов/участков для взятия образцов материалов на территории склада).

5. Порядок действий

5.1 Общие требования

5.1.1 Порядок обращения с материалами и условия их хранения должны препятствовать их загрязнению.

5.1.2 Материалы, расфасованные в мешки или коробки, хранятся выше уровня пола (на стеллажах или поддонах) и должны быть уложены таким образом, чтобы не препятствовать уборке помещения и внешнему осмотру.

5.1.3 Каждый контейнер или укрупненная партия контейнеров с исходными материалами или емкости с лекарственным препаратом или укупорки идентифицированы и снабжены четким кодовым номером по каждой серии поступившего груза. Данный код используется для регистрации местонахождения каждой серии. Каждая серия маркируется цветной наклейкой, которая обозначает ее статус по следующему принципу:

Желтая наклейка	Приемка/карантин
Зеленая наклейка	Выдача со склада
Красная наклейка	Выбраковка

Номер СПД: *ABC-7* **Пересмотр:** *0* **Наименование предприятия:** *Компания* **стр. 2 из 4 по производству вакцин «ABC»** **Краткое наименование:** *Выборочный контроль исходных материалов*

5. Порядок действий (продолжение)

5.2 Приемка и хранение материалов, требующих тестирования или осмотра Отделом QC:

Прежде чем оформить приемку поступившей партии груза, проводится ее внешний осмотр на предмет целостности и правильного этикетирования. Этим осмотром в зоне приема грузов занимается оператор склада, который наклеивает на груз желтые этикетки со всей необходимой информацией следующего содержания:

- дата;
- шифр компании;
- номер поступления;
- номер упаковки (всей грузовой единицы);
- номер серии от поставщика.

5.2.2 Материалы находятся на карантинном хранении вплоть до их тестирования или анализа, после чего они выдаются со склада или бракуются службой QC. По каждому поступившему материалу сотрудники Отдела QC анализируют «входные» документы, информацию на желтых наклейках и сведения из акта о проведении анализа при наличии такового.

5.3 Выборочный контроль

5.3.1 Обеспечивается сбор типичных образцов по каждой серии из каждой партии груза для тестирования или внешнего осмотра оператором по QC. Количество

материала во взятой пробе должно, как минимум, в три раза превышать необходимое количество для проведения полного набора испытаний, за исключением анализов на стерильность и пирогенность (однократное испытание).

Для твердых материалов: менее 250 г 5-15 % от веса
 250-5000 г 2.5-10 % от веса
 >5000 г 125-260 г

Для жидких материалов: для взятия проб используются чистые пробирки. Взятие проб осуществляется согласно плану выборочного контроля (см. Приложение).

5.3.2 Взятие проб осуществляется таким образом, чтобы не допустить загрязнения. По мере необходимости используется стерильное оборудование и асептические методики забора проб.

5.3.3 Необходимо отбирать образцы сырья с верхней, средней и нижней части его упаковки, причем при тестировании смешивание этих проб не допускается.

5.3.4 Емкости с образцами исследуемого материала маркируются особыми «дискретными» ярлыками с указанием даты и фамилии оператора.

5.4 Тестирование и одобрение или отбраковка

5.4.1 Для верификации идентичности каждого типа исходного материала делают хотя бы один анализ. Тестирование идентичности наименований поступивших грузов проводится в соответствии с материалами монографий, включенных в USP, EP, издания ВОЗ, или согласно другим приемлемым методам.

5.4.2 Если нет официальной монографии, то разрабатывают внутрифирменный СПД.

Номер СПД: ABC-7 **Пересмотр:** 0 **Наименование предприятия:** Компания **стр.** 3 **из** 4 **по производству вакцин «ABC»** **Краткое наименование:** Выборочный контроль исходных материалов

5. Порядок действий (продолжение)

5.4.3 Каждый вид сырья проходит тестирование на соответствие всем техническим требованиям, предъявляемым к таким его параметрам, как чистота, специфическая активность и качество. Если перечисленные анализы производятся фирмой-изготовителем или поставщиком сырья, то необходимо предъявлять акт о проведении анализа. Что же касается тех исходных материалов, которые входят в состав готового продукта, то анализы на чистоту, специфическую активность и качество проводят сотрудники Отдела QC по методике испытаний, описание которой приведено в известной монографии (USP, EP, ВОЗ или EP).

В связи с получением сырья от поставщиков, прошедших аудиторскую проверку и одобренных службой QA, сотрудники Отдела QC должны проанализировать лишь идентичность позиций, на которые был оформлен заказ.

5.4.4 После завершения лабораторией QC этих анализов должны быть подписаны соответствующие документы и переданы обратно на склад для оформления выдачи материалов со склада (или их отбраковки). Операторы QC отвечают за наклеивание зеленых (или красных) этикеток.

5.4.5 В лаборатории QC имеется отдельное досье на каждый вид сырья, тип упаковки или укупорки для лекарственного препарата, куда подшивают результаты анализов и копии необходимых документов.

5.5 Повторные испытания

В соответствии с требованиями, предъявляемыми к гарантийному сроку хранения исходных материалов (которые определяются Отделом QC), последние подлежат периодическим повторным испытаниям. Перечень исходных материалов для повторного тестирования с указанием конкретных сроков и типов проводимых анализов прилагается к общему списку исходных материалов, которые используются в производстве каждого лекарственного препарата. Заполняется и датируется отдельный Формуляр повторного тестирования сырья, а оператор Отдела QC закрепляет наклейку о прохождении повторного тестирования на каждую проверенную грузовую единицу.

5.6 Длительное хранение отобранных проб

Должным образом маркированный образец каждого типа исходного материала, который был протестирован и выпущен со склада, оставляют для длительного хранения в специально отведенной для этого складской ячейке под соответствующей этикеткой (за исключением летучих или легко испаряющихся материалов).

6. Справочные документы

Приложение 1: План выборочного контроля исходных материалов.

Стандартная учетная форма № ___ : Журнал учета поступающих материалов.

Стандартная учетная форма № ___ : Отчет о результатах досмотра и выборочного контроля исходных материалов.

Стандартная учетная форма № ___ : Формуляр повторного тестирования сырья.

Номер СПД: ABC-7 **Пересмотр:** 0 **Наименование предприятия:** Компания **стр. 4 из 4**
по производству вакцин «ABC» Краткое наименование: Взятие проб исходных
материалов

Приложение 1: ПЛАН ВЫБОРОЧНОГО КОНТРОЛЯ ИСХОДНЫХ МАТЕРИАЛОВ (Ссылка: Mil-Std-105D)

В целях выборочного контроля предлагается следующая схема.
Количество упаковок или грузовых единиц из каждой поступившей серии или партии, подлежащей выборочному контролю.

А. Химически активные исходные материалы	
Кол-во упаковок в грузовой партии	Число изделий в выборке
2-15	2
16-25	3
26-90	4
91-150	8
151 и более	13

(16)

В. Химически неактивные исходные материалы и компоненты первичной упаковки	
Кол-во упаковок или грузовых единиц	Число изделий в выборке
2-8	2
9-15	3
16-25	5
26-50	8

51-90	13
91-150	20
151-280	32
281-500	50
501-1200	80
1201-3200	125
3201-10 000	200
10 001-35 000	315
35 001-150 000	500
150 001-500 000	800
500 001 и более	1250

(17)

С. Другие упаковочные компоненты

Кол-во упаковок в грузовой партии	Число изделий в выборке
2-15	2
16-50	3
51-150	5
151-500	8
501-3200	13
3201-35 000	20
35 001-500 000	32
500 001 и более	50

(18)

9.2 Требования к оформлению содержательной части СПД по отдельным процедурам

- (i) Вход и выход: чистые и стерильные производственные участки
- (ii) Методика внутреннего надзора
- (iii) Контроль биологических исходных материалов
- (iv) Мониторинг состояния среды внутри чистых производственных помещений: метод выборочного контроля
- (v) Контроль за использованием этикеток и их выдача со склада
- (vi) Порядок действий при уборке
- (vii) Формуляры технических условий на исходные материалы

(i) СПД: ВХОД И ВЫХОД

ПРИМЕР: Такие действия, как вход и выход персонала, пронос расходных и исходных материалов и промежуточных продуктов после их хранения за пределами чистых производственных помещений, а также вынос пробных образцов, взятых Отделом QC для производственных испытаний, и удаление отходов, должны осуществляться в установленном порядке и при необходимости иметь документальное подтверждение. Соответствующие варианты СПД должны быть разработаны по каждому месту входа/выхода (например, помещение раздевалки/воздушный шлюз для персонала, проходное помещение, воздушный шлюз для проноса оборудования). Содержание входов воздушных шлюзов в чистоте обеспечивается программой плановой уборки служебных помещений и контролируется программой мониторинга внешней среды, в связи с чем эти действия не включены в СПД на вход. В проходных помещениях для расходных материалов должна быть предусмотрена санитарная очистка от загрязнения как до, так и после перемещения материалов.

СПД ____ : Вход и выход персонала: чистые и стерильные производственные участки

1. Цель

Изложить детальные инструкции по переодеванию в спецодежду перед тем, как войти в чистые служебные помещения.

2. Предназначение

Представить информацию о расположении всех без исключения чистых производственных участков, на которые распространяются действия этой процедуры. Обратите внимание на то, чтобы эти указания выполнялись всеми проходящими на производственные участки сотрудниками всякий раз, когда они проходят на эту территорию и выходят оттуда.

3. Обязанности

Данные инструкции подлежат выполнению персоналом предприятия, имеющим соответствующий допуск; уборщиками, работающими по найму; уборщиками служебных помещений; и любым другим лицом, имеющим специальное разрешение начальника Производственного отдела на вход в производственную зону.

Начальник Производственного отдела несет ответственность за соблюдение требований этой процедуры.

4. Материалы и оборудование

Дайте описание оснащения раздевалок (индивидуальные шкафчики, душевые, полки для обуви, разделительная скамья и т.п.). Перечислите предметы спецодежды, дезинфицирующие средства и другие материалы, которые используются в пределах входного воздушного шлюза, в частности:

бактерицидное мыло;
журнал учета проходящих в чистое помещение;
стерильные маски;
стерильный халат;
стерильные перчатки;
стерильные колпаки;
стерильные бахилы;
обувь для чистого помещения;
спирт в аэрозольной упаковке;
мешок или бак для использованной спецодежды.

(i) СПД: ВХОД И ВЫХОД (продолжение)

5. Порядок действий

а) Подготовка

- опишите подготовительный процесс перед использованием бактерицидного мыла, как например, его растворение в воде, чередование моющих средств и т.д.;
- опишите процедуру смены уличной одежды на спецодежду для работы в помещениях, не относящихся к высокому классу чистоты.

б) Порядок прохода. Наличие четких инструкций в отношении следующего:

- указания для тех, кто проходит в помещение, как расписываться в журнале учета;
- описание предметов одежды и украшений, которые необходимо снять и оставить на хранение в отведенном для этого месте;
- правила принятия душа или мытья в соответствующих случаях;
- описание последовательности надевания предметов спецодежды для работы в чистом помещении;
- изложение правил пользования спиртом в аэрозольной упаковке в процессе переодевания;
- описание завершающего этапа надевания бахил и перешагивания через разделительную скамью;
- описание мер предосторожности, чтобы не допустить загрязнения перчаток при входе в чистое помещение.

с) Порядок выхода

- описание процедуры снятия и удаления каждого предмета рабочей одежды;
- ссылка на СПД по мониторингу (смывы) персонала на выходе;
- проставление подписи в рабочем журнале;
- описание порядка принятия душа или мытья в соответствующих случаях.

6. Отчетность

В Рабочем журнале должна быть выделена отдельная страница для учета входа и выхода персонала с указанием дат и времени. Уточните, какая еще информация должна быть внесена в учетную ведомость входа/выхода персонала.

7. Справочные документы

Ссылки на документы с изложением других вариантов СПД, которые являются обязательными для выполнения в связи с работой в условиях чистого помещения. Например:

- СПД по чистке рабочей одежды.
- СПД по тестированию дезинфицирующих средств.
- СПД по мониторингу персонала.

(ii) СПД: ВНУТРЕННИЙ НАДЗОР

ПРИМЕР: Общие требования, содержащиеся в СПД по проведению аудиторских проверок/внутреннего надзора в рамках QA.

СПД ____ : Методика внутреннего надзора

1. Цель

Дать описание методики внутреннего надзора, чтобы обеспечить соответствие рекомендуемым ВОЗ правилам GMP.

2. Предназначение

Надзор за производственной деятельностью всех структурных подразделений Компании, участвующих в изготовлении вакцин.

3. Обязанности

- Указать, что Отдел QA отвечает за проведение аудиторской проверки предприятия как минимум один раз в год при полном документировании процесса инспектирования, включая подготовку письменного заключения с указанием рекомендаций и конкретных мероприятий, необходимых для улучшения работы каждого подразделения.
- Констатировать также, что в обязанности каждого подразделения входит создание условий для работы контролера QA и выполнение в установленный срок конкретных рекомендаций, изложенных в поступившем в письменном виде заключении о результатах проверки.

- Указать, что Отдел QA в дальнейшем обязан провести повторную инспекцию с тем, чтобы убедиться в правильности предпринятых мер и зафиксировать свои наблюдения в отчете.
- Констатировать, что начальник Отдела QA несет ответственность за своевременный пересмотр СПД.

4. Материалы и оборудование По потребности.

5. Порядок действий: Четко сформулируйте следующие этапы:

- a) **Принцип.** Проведение оценки систем, процессов и функциональных обязанностей структурного подразделения, чтобы уточнить необходимость принятия мер по более строгому соблюдению установленных правил.
- b) **Предварительные условия.**
 - Составьте контрольный перечень по QA или удостоверьтесь в том, что такой перечень уже есть.
 - Проанализируйте составленные ранее (внутренние или внешние) заключения о результатах проверки, отчеты о принятии необходимых мер и об уже предпринятых мерах, а также учтите любые замечания, которые подскажут, на какие конкретные вопросы следует обратить особое внимание в ходе проверки.
 - Составьте график по каждому структурному подразделению с указанием даты и времени проведения ежегодной аудиторской проверки.
 - Аудиторская проверка без предварительного уведомления может состояться в любое время.

(ii) СПД: ВНУТРЕННИЙ НАДЗОР (продолжение)

5. Порядок действий (продолжение)

- c) **Аудиторская проверка.** Проверка структурных подразделений на основании заранее составленного контрольного перечня с учетом следующих аспектов:
 - Общее состояние помещений (качество ремонта, содержание в чистоте, данные мониторинга внешней среды и т.д.).
 - Ношение спецодежды, соответствующей каждому производственному участку.
 - Адекватное поведение персонала на конкретных производственных участках.
 - Оборудование (качество ремонта, содержание в чистоте, журналы учета, калибровка, профилактическое обслуживание).
 - Анализ рабочих записей и документов на полноту и точность информации, наличие дат и необходимых подписей.
 - Информация на предупредительных знаках и этикетках должна быть четкой и ясной.
 - Возможность оперативного контроля по отслеживанию компонентов.
 - Подшивка документов по профессиональному обучению.
 - Соответствующий контроль открытых продуктов.
 - Соответствующее раздельное хранение.
 - По мере возможности инспектирование производственных участков следует проводить, находясь за их пределами.
- d) **Отчет.** Подготовьте заключение по тем позициям, которые не соответствуют установленным требованиям, и дайте необходимые рекомендации. Обратите особое

внимание на такие серьезные проблемы, как нарушение правил асептики или несоответствие документов требованиям оперативного контроля с точки зрения отслеживания производственного процесса.

6. Отчетность

- Следует использовать контрольные перечни для документального оформления предварительных результатов, а также для уточнения направлений деятельности, которые нуждаются в улучшении.
- Эта информация подлежит более полному изложению в подробном заключении, составленном в письменном виде.
- Для подготовки заключения должен быть установлен крайний срок.
- Следует установить крайние сроки выполнения предписаний для исполнения каждым структурным подразделением.
- Следует запланировать проведение последующей инспекционной проверки, особенно при наличии серьезных недостатков.

7. Справочные документы

- Ссылки на документы с изложением других вариантов СПД.
- Методические рекомендации ВОЗ по GMP.

(iii) СПД: БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИСХОДНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

ПРИМЕР: По каждой культуре клеток, бактериальной культуре и культивируемым вирусам, которые используются в вакцинном производстве, должны проводиться лабораторные исследования, верификация и документирование исходных штаммов, исходных культур и инокулятов, чтобы гарантировать необходимый уровень качества при их использовании в серийном производстве.

СПД ____ : Контроль биологических исходных материалов

1. Цель

Дать описание необходимой информации, определить и охарактеризовать исходные культуры и инокуляты для производства вакцин.

2. Предназначение

Для всех клеточных культур, штаммов вирусов и бактерий, которые используются в производстве или тестировании вакцин. Подлежит оформлению при работе с новыми исходными культурами, а также пересмотру в связи с имеющимися исходными культурами, если произошли какие-либо изменения в условиях их хранения или содержания в стабилизирующей среде.

3. Обязанности

Производственный отдел обязан подготовить отдельную подшивку документов по каждой исходной культуре. Отдел QC несет ответственность за проведение анализа и утверждение технических условий.

4. Материалы и оборудование

По потребности (компьютер, журналы учета, формуляры и т.п.).

5. Порядок действий

- a) Вести учет наименования, источника получения, цикла развития, даты получения, уровня пассирования, питательной среды, среды для хранения, состояния (лиофилизированная или жидкая культура) и любых других релевантных подробностей, касающихся исходного штамма.
- b) Регистрировать сроки утверждения штамма национальными органами контроля.
- c) Вести учет необходимых исследований, проведенных анализов и полученных результатов (на базе собственной лаборатории или поступивших со стороны вместе со штаммами).
- d) Дать подробное описание системы посевной серии, которая используется для культивирования серий посевного материала (первичных или вторичных) и банков клеток (маточных и рабочих), в том числе:

Питательной среды
Охлаждающей смеси
Условий хранения
Количества раз пассирования
Методов создания пула и обеспечения аликвотности
Количества аликвот по каждой посевной серии или по банку клеток
(необходимые детали приведены в публикациях ВОЗ из серии TRS по каждому типу вакцины).

(iii) СПД: БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИСХОДНЫЕ МАТЕРИАЛЫ (продолжение)

5. Порядок действий (продолжение)

- e) Составить перечень анализов, необходимых для определения характеристик посевных серий или банков клеток, в том числе анализов на стабильность.
- f) Приложить данные анализов, на основании которых определены характеристики, или указать местонахождение подшивки документов с описанием этих характеристик, включая информацию о согласовании с Отделом QC.
- g) Указать местонахождение компьютерного файла или журнала учета запасов и расходования маточных серий или банков клеток.
- h) Составить перечень проведенных анализов и технических условий для получения характеристик рабочей исходной культуры до того, как будет введен инокулят в выпускаемую серию препарата. Указать номера вариантов СПД по проведенным анализам (список рекомендуемых анализов приводится в публикациях ВОЗ из серии TRS по каждому типу вакцины).
- i) Составить план-график периодических повторных испытаний посевных серий и/или банков клеток с учетом специфики их типа.

6. Отчетность

В соответствующих случаях на каждый тип штамма должен быть разработан отдельный формуляр. Сотрудники Производственного отдела подшивают заполненный формуляр в дело и по мере необходимости вносят в него изменения.

7. Справочные документы

Публикации ВОЗ из серии TRS по конкретным вакцинам (разделы по контролю клеточных культур и исходного посевного материала).

Варианты СПД по методам определения характеристик.

Варианты СПД по соответствующим промышленным испытаниям в целях QC.

(iv) СПД: ВЫБОРОЧНЫЙ КОНТРОЛЬ В ЦЕЛЯХ МОНИТОРИНГА ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ

ПРИМЕР: Общие требования, предъявляемые к варианту СПД по выборочному контролю в целях мониторинга внешней среды.

СПД ____: Мониторинг состояния среды внутри чистых производственных помещений: метод выборочного контроля

1. Цель

Дать исчерпывающее описание методов и графиков выборочного контроля в целях мониторинга количества нежизнеспособных и жизнеспособных микроорганизмов в воздушной среде и на поверхности объектов (включая персонал) на всех производственных участках, чтобы обеспечить соответствие установленным уровням чистоты.

2. Предназначение

Для забора необходимых проб в рамках рутинного мониторинга всех классифицированных, чистых и асептических участков вакцинного производства.

3. Обязанности

- a) Отдел QC проводит анализы и дает согласие на использование материалов для мониторинга количества (жизнеспособных) микроорганизмов.
- b) Производственный отдел отвечает за выполнение процедур выборочного контроля.

- c) На Отдел QC или QA возлагается ответственность за тестирование количества микроорганизмов и оформление полученных результатов.
- d) Отдел QA отвечает за соблюдение установленной процедуры, а также за проверку того, отмечалось ли превышение приемлемых уровней.

4. Материалы и оборудование

Перечень необходимых смывов, контактных чашек и осадочных планшетов.
Счетчик атмосферных частиц (электронный или вакуумный аппарат с поглощающим фильтром).
Прибор для взятия образцов микроорганизмов.
Дезинфицирующее средство для обеззараживания поверхности обертки чашек или тампонов.
Схема мест взятия проб в каждом помещении.

5. Порядок действий

- a) Принцип. Наличие классов чистоты является общепринятым требованием в производстве биологических препаратов. Во всех правилах GMP приведены конкретные параметры важнейших асептических участков (с открытыми стерилизованными компонентами и лекарственными препаратами, например, во время их розлива) и регулируемых зон (всех производственных и подготовительных участков для не стерилизованного препарата и его компонентов).
- b) Уточните меры предосторожности, которые необходимо соблюдать в процессе мониторинга (например, при асептическом обращении).

(iv) СПД: ВЫБОРОЧНЫЙ КОНТРОЛЬ В ЦЕЛЯХ МОНИТОРИНГА ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ (продолжение)

5. Порядок действий (продолжение)

- c) Предварительные действия. Представьте подробные сведения по таким вопросам, как:

Поэтажные планы служебных помещений и установленных мест забора проб.
График и периодичность мониторинга служебных помещений и персонала с учетом специфики выполняемых задач.
Заблаговременное оформление заявки на поставку Отделом QC соответствующего количества чашек.
Верификация технического обслуживания и калибровки оборудования для мониторинга.
- d) Дни забора проб. Подготовьте поэтапные инструкции в отношении следующего:
Доставка Отделом QC в проходное помещение герметично упакованных стерильных чашек или тампонов вместе с формулярами.
Обеззараживание наружной поверхности упаковки в проходном помещении до того, как войти в чистую зону.
Анализ чашек/тампонов на стерильность (отсутствие заметного роста микробов).
Доставка маркированных чашек/тампонов в пункты, указанные в графике работ.
- e) Пробы на микробное обсеменение воздушной среды и поверхности объектов, включая персонал.
Подробно изложите следующее:

Снятие упаковки с чашек или тампонов.
Нанесение маркировки с указанием даты, времени, номера помещения, инициалов, кода производственного участка, прочих обозначений.
Конкретные инструкции по выполнению смывов или экспонированию чашек.
Повторное обертывание чашек после окончания процедуры забора проб.
Уведомление Отдела QC и возвращение в Отдел QC через проходное помещение.
Заполнение раздела бланка для записи производственных данных.

- f) Для подсчета количества нежизнеспособных частиц (на производственном участке):
- подробно опишите используемый метод подсчета атмосферных частиц;
 - представьте методы расчета количества атмосферных частиц на основании полученных данных.

6. Отчетность

Заполните формуляры с указанием возможных отклонений от графика или установленного порядка выборочного контроля.
Данные электронного счетчика содержания атмосферных частиц в чистых помещениях подлежат учету и доведению до сведения Отдела QA.

**(iv) СПД: ВЫБОРОЧНЫЙ КОНТРОЛЬ В ЦЕЛЯХ МОНИТОРИНГА
ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ (продолжение)**

7. Справочные документы

В зависимости от используемых методов перечислите другие соответствующие варианты СПД или справочные документы, которые используются для оценки мониторинга внешней среды.

- СПД: ___ Эксплуатация, техническое обслуживание и калибровка воздухопробозаборника.
- СПД: ___ Эксплуатация, техническое обслуживание и калибровка счетчика атмосферных частиц.
- СПД: ___ Внос чашек/тампонов в регулируемую или критическую зону и их вынос из нее.
- СПД: ___ Подготовка Отделом QC чашек и тампонов для мониторинга среды внутри чистых помещений.
- СПД: ___ Подсчет количества микроорганизмов на чашках и тампонах: инкубация и оценка сотрудниками Отдела QC.
- СПД: ___ Порядок действий Отдела QC по оценке соответствия питательных сред, используемых для мониторинга внешней среды.
- СПД: ___ Порядок действий Отдела QC по идентификации и квантификации микроорганизмов, выявленных в процессе мониторинга внешней среды.
- СПД: ___ Оценка Отделом QC результатов анализа проб в целях мониторинга внешней среды.
(Должны быть приняты критерии приемки в отношении поверхности объектов и персонала. Данные по атмосферным частицам приведены в справочном документе FED-STD-209E. Прежде чем приступить к мониторингу, должны быть установлены сигнальные и аварийные уровни и утвержден порядок действий на случай достижения этих уровней, в частности предусматривающий такие действия, как: информирование цехового руководителя, уведомление Отдела QA, остановку производства, перевод препарата на карантинное хранение, подготовку донесения о технологических сбоях/отклонениях от установленной процедуры, проведение расследования.
- СПД: ___ Подготовка персонала по надлежащей практике содержания оборудования и помещений в чистоте.
- СПД: ___ Порядок прохода, выхода и смены одежды для работы в чистых помещениях.
- СПД: ___ График мониторинга температуры, влажности, потока и давления воздуха и воздушного баланса, а также работы дверей и воздушного шлюза.
- СПД: ___ Уборка и дезинфекция чистых производственных помещений.
Рекомендации ВОЗ по GMP для фармацевтических препаратов, TRS 823, 1992 г.
FED-STD-209E: Стандарты и методы подсчета атмосферных частиц для чистых производственных помещений с определенным классом чистоты.

**(iv) СПД: ВЫБОРОЧНЫЙ КОНТРОЛЬ В ЦЕЛЯХ МОНИТОРИНГА
ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ (продолжение)**

МОНИТОРИНГ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ: ГРАФИК ВЫБОРОЧНОГО КОНТРОЛЯ

На поэтажном плане каждого подлежащего мониторингу помещения следует определить места забора проб, поверхности объектов и оборудование для мониторинга воздушной среды и поверхности объектов, а также присвоить кодовый номер для включения в таблицы, приведенные ниже. В зависимости от характера производственной деятельности и классификации степени чистоты помещения установите периодичность взятия проб, например, ежедневно, еженедельно, раз в две недели.

А. Мониторинг воздушной среды					
Помещение №	Класс	Воздухопробозаборник для жизнеспособных частиц		Забор проб атмосферных частиц	
		Место	Периодичность	Место	Периодичность
(19)					

В. Мониторинг поверхности объектов					
Помещение №	Класс	Воздухопробозаборник для жизнеспособных частиц		Забор проб атмосферных частиц	
		Место	Периодичность	Место	Периодичность
(20)					

**(iv) СПД: ВЫБОРОЧНЫЙ КОНТРОЛЬ В ЦЕЛЯХ МОНИТОРИНГА
ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ (продолжение)**

**ПРИМЕР: ФОРМУЛЯР РЕГИСТРАЦИИ ДАННЫХ МОНИТОРИНГА ВНЕШНЕЙ
СРЕДЫ**

**А: Мониторинг поверхности объектов по количеству жизнеспособных
атмосферных частиц**

Подлежит заполнению Отделом QC и представлению вместе с материалами:

Тип среды (контактная чашка или смывы): _____

Серия №: _____ Дата выпуска Отделом QC: _____ Дата исслед.: _____

Завершение производства: _____ Внесение QC результатов анализа: СПД _____

Дата забора проб: _____ Дата получения результатов: _____

Фамилия оператора, проводившего забор проб: _____

Номер помещения	Вид деятельности	Шифр места	Результаты КОЕ	Идентиф. колоний	Выполнено (кем)
(21)					

В: Мониторинг персонала по количеству жизнеспособных атмосферных частиц

Подлежит заполнению Отделом QC и представлению вместе с материалами:

Тип среды (контактная чашка или смывы): _____

Серия №: _____ Дата выпуска Отделом QC: _____ Дата исслед.: _____

Завершение производства: _____ Внесение QC результатов анализа: СПД _____

Дата забора проб: _____ Дата получения результатов: _____

Фамилия оператора, проводившего забор проб: _____

Фамилия сотрудника	Место (грудь, маска, перчатки, прочее)	Выполнено (кем)	Результаты КОЕ	Идентиф. колоний	Выполнено (кем)
(22)					

(v) СПД: КОНТРОЛЬ ЗА ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭТИКЕТОК И ИХ ВЫДАЧА СО СКЛАДА

ПРИМЕР: Этикетки для готовой продукции подлежат строгому контролю, и их количество должно быть сопоставлено как до, так и после использования на практике. Это весьма ответственная технологическая операция для любой фирмы-изготовителя, которая обязана гарантировать нанесение на упаковку конечного продукта соответствующих этикеток с правильным номером его серии и сроком годности. Поэтому, следует обеспечить ведение строгого учета этикеток на всех этапах обращения с ними, включая оформление договоров купли-продажи, ведение учета поступающих грузов и выдачи их со склада и сопоставление данных об использовании этикеток, предназначенных для того или иного препарата.

Те же правила контроля распространяются на ящики или картонные коробки с готовыми изделиями, а также на упаковочные листки-вкладыши. На приведенном примере рассматриваются только те вопросы, которые касаются этикеток для флаконов или ампул с конечным продуктом.

СПД ____: Контроль за использованием этикеток и их выдача со склада

1. Цель

Дать описание системы, обеспечивающей не только полный и точный контроль за использованием всей серии этикеток на флаконы с готовым препаратом, но и сопоставление данных о расходе этикеток.

2. Предназначение

Касается порядка использования Отделом этикетирования и упаковки всей серии этикеток на флаконы с готовым препаратом.

3. Обязанности

Определите кандидатуры конкретных лиц или структурные подразделения, на которые в организации возложена ответственность за контроль по использованию этикеток и их выдаче со склада.

4. Материалы и оборудование

Коробки для хранения этикеток
Надежное место для хранения этикеток

5. Порядок действий

Фактический порядок действий будет зависеть от того, каким образом наносится номер серии препарата и срок его годности – вручную или автоматически с помощью этикетировочной машины.

- a) В соответствии с действующим СПД, Отдел закупок/приемки грузов копирует отгрузочную информацию (за исключением номера серии и срока годности), приведенную в заранее отпечатанных этикетах, и вносит эти данные в журнал учета поступивших грузов, а также обеспечивает карантинное хранение груза и направляет необходимые сведения в Отдел QC.
- b) Отдел QC сверяет информацию на этикетках с техническими условиями и дает согласие на прием груза или отбраковывает его (СПД № ____), а затем передает этикетки в распоряжение сотрудника, ответственного за их хранение и выдачу.
- c) На каждую серию этикеток оформляется сличительная ведомость по расходу этикеток. Ведется текущий учет этикеток по мере их использования. (Эта ведомость предназначена для контроля крупных партий этикеток, отпуск которых со склада осуществляется в небольших количествах для маркировки разных серий того же препарата).

**(v) СПД: КОНТРОЛЬ ЗА ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭТИКЕТОК И ИХ
ВЫДАЧА СО СКЛАДА**

5. Порядок действий (продолжение)

- d) При поступлении заявки из Отдела этикетирования/упаковки на выдачу этикеток для конкретного препарата оформляется отдельный бланк на отпускаемые этикетки. (Оформленный контрольный бланк на выданные этикетки сопровождает перемещение этикеток в целях контроля их использования).
- e) По каждой заявке обеспечивается подготовка заявленного и добавочного количества этикеток.

Заявленное количество:	Добавочное количество:
1-300	5
301-750	10
751-1000	15
1001-3000	20
3001-5000	25
5001	+ 1/2 %

- f) Количество этикеток проверяется двумя сотрудниками; этикетки и выданный на них контрольный бланк кладут в специальные ящики или конверты, предназначенные для контролируемого использования этикеток.
- g) После того, как этикетки отпечатаны, заполняется сличительная ведомость по расходу этикеток, чтобы проставить в контрольном бланке на этикетки то количество, которое было заявлено Отделом этикетирования/упаковки.
- h) Обеспечивается доставка этикеток и выданного контрольного бланка на этикетки в Отдел этикетирования/упаковки (инспектором Отдела QA или другим назначенным сотрудником).
- i) Если возникает необходимость в дополнительном количестве этикеток, Отдел этикетирования/упаковки обязан оформить заявку на необходимое количество добавочных этикеток, используя для этого выданный контрольный бланк на этикетки; при этом сотрудники Отделов QA и этикетирования/упаковки вносят дополнительное количество этикеток в сличительную ведомость по расходу этикеток.
- j) В конце рабочего дня неиспользованные этикетки подлежат возврату на место их надежного хранения. Ответственное лицо расписывается за полученные этикетки.
- k) Сопоставление данных об использовании этикеток.

По окончании процесса этикетирования начальник Отдела этикетирования/упаковки заполняет выданный контрольный бланк на этикетки с указанием количества этикеток, использованных в соответствии со следующими позициями:

- (a) количество, использованное согласно выданному контрольному бланку на этикетки;
- (b) количество, взятое из каждой коробки;
- (c) количество, использованное в процессе упаковки готового препарата;
- (d) количество, поврежденное в процессе этикетирования, или неиспользованное количество этикеток.

Общее количество использованных и уничтоженных этикеток должно совпадать с общим количеством отпечатанных и выданных со склада.

**(v) СПД: КОНТРОЛЬ ЗА ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭТИКЕТОК И ИХ
ВЫДАЧА СО СКЛАДА (продолжение)**

ПРИМЕР: Выданный контрольный бланк на этикетки

НАИМЕНОВАНИЕ ПРЕПАРАТА: _____

КОНТРОЛЬНЫЙ НОМЕР ПРЕПАРАТА: _____ НОМЕР СЕРИИ ПРЕПАРАТА: _____

СРОК ГОДНОСТИ ПРЕПАРАТА: _____

Отдел выдачи со склада	Отдел этикетирования/упаковки
Этикетки выданы (кем): _____ Дата: _____ Этикетки проверены (кем): _____ Дата: _____ Контрольный номер: _____	Полученное количество: _____ Получено (кем): _____ Дата: _____ Дополнительно получено: _____ Получено (кем): _____ Дата: _____
Всего выдано: _____ Дополнительно выдано: _____	Использовано (сколько): _____ Для протокола сопровождения партии препарата: _____ для готовых упаковок _____ для коробок _____ Дополнит. использовано (сколько): _____ Для протокола сопровождения партии препарата: _____ для готовых упаковок _____ для коробок _____
Всего выдано: _____ Возвращено (сколько): _____ Возврат пересчитан (кем): _____ Дата: _____ Уничтожено (сколько): _____ Уничтожено (кем): _____ Дата: _____	Возвращено (сколько): _____ Повреждено (сколько): _____ Возвращено (кем): _____ Дата: _____

(23)

**(v) СПД: КОНТРОЛЬ ЗА ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭТИКЕТОК И ИХ
ВЫДАЧА СО СКЛАДА (продолжение)**

Сличительная ведомость по расходу этикеток

НАИМЕНОВАНИЕ ПРЕПАРАТА: _____

РАЗМЕР ЭТИКЕТКИ: _____

ПОСТАВЩИК: _____ П.Я.№: _____

ШИФР КОМПАНИИ №: _____

ПРИЕМКА №: _____

ЗАКАЗАННОЕ КОЛ-ВО: _____ ПОЛУЧЕННОЕ КОЛ-ВО: _____ ДАТА: _____

ДАТА ВЫПУСКА ОТДЕЛОМ QC: _____

ИНВЕНТАРИЗОВАНО (КЕМ): _____ ДАТА: _____

ПРОВЕРЕНО (КЕМ): _____ ДАТА: _____

Исходное кол-во	Отпущено (кол-во)	Остаток	Изъято (кем)	Дата	Проверено (кем)	Дата

(24)

(vi) СПД: УБОРКА

ПРИМЕР: Общие требования к СПД, разработанному для любого процесса, о котором говорится ниже:

Уборка помещения: полы, стены, потолки, рабочие поверхности и поверхность аппаратуры и т.п.

Содержание оборудования в чистоте и его санитарная обработка: санитарная очистка на месте (CIP), санитарная очистка снаружи (COP), стерилизация на месте (SIP), мойка внутренней части смесителей, фильтров, резервуаров и т.д.

Мойка стеклянной посуды общего назначения и лабораторной посуды: вручную или в посудомоечной машине и т.п.

СПД ____ : Порядок действий при уборке

1. Цель

Дать подробные инструкции о соблюдении конкретных требований, предъявляемых к чистоте.

2. Предназначение

Уточнить, на какие помещения распространяется данный порядок действий (в пределах регулируемого участка или участка общего назначения, в отношении конкретного оборудования или в отдельном помещении и т.д.).

Указать, когда именно и с какой периодичностью следует выполнять данную процедуру. (Ежедневно в 14.00, раз в неделю и т.д.).

3. Обязанности

Определить, на кого возлагается ответственность за выполнение данной процедуры – персонал предприятия, работающих по найму уборщиков, уборщиков служебных помещений и т.д.

Назвать должность руководителя, на которого возложена ответственность за выполнение этих работ.

4. Материалы и оборудование

Составить список материалов, необходимых для выполнения данной процедуры, включая всевозможные расходные материалы, оборудование и другие приспособления. Ниже приводится ряд конкретных позиций, которые можно включить в такой список:

- моющие или дезинфицирующие средства;
- щетки, тряпки для уборки, швабры, ведра, шланги и т.п.;
- пылесос;
- посудомоечная машина.

5. Порядок действий:

- a) подготовка чистящих или моющих средств для использования, например, в виде раствора, чередование этих средств и т.д.;
- b) соблюдение мер предосторожности при использовании токсичных веществ;
- c) разработка свода требований к рабочей одежде;
- d) разработка четких и точных поэтапных инструкций по всей процедуре уборки и мойки с указанием количества раз мойки, количества полосканий, метода сушки, порядка удаления или восстановления свойств уборочных материалов.

(vi) СПД: УБОРКА

6. Отчетность

Уточнить, какая информация подлежит документированию до, во время или после процедуры уборки, и куда она должна быть внесена. См. ниже образец учетной формы по уборке.

7. Справочные документы

Ссылка на другие варианты СПД, которые необходимо соблюдать при проведении мероприятий по уборке.

Например:

СПД по хранению чистящих средств.

СПД по смене одежды.

СПД по вносу оборудования в чистую или асептическую зону и его выносу оттуда.

СПД по эксплуатации посудомоечной машины или пылесоса.

(vii) СПД: ФОРМУЛЯРЫ ТЕХНИЧЕСКИХ УСЛОВИЙ НА ИСХОДНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

ПРИМЕР: Реестр технических условий по каждому типу сырья или компоненту, который подлежит использованию в производстве или в процессе тестирования в целях контроля качества препарата.

СПД ____ : Формуляры технических условий на исходные материалы

1. Цель

Изложить требования, предъявляемые к разработке формуляра технических условий на исходные материалы.

2. Предназначение

Необходимо разработать технические условия на каждый тип исходного материала (химическое вещество или биологический препарат), компонент упаковки (флаконы, пробки, средства укупоривания, этикетки, листки-вкладыши) или на любой другой материал, который контактирует с лекарственным препаратом в процессе его изготовления (шланги, резервуары, бутылочки для центрифугирования, емкости для хранения, фильтры, задвижки трубопроводов, шприцы, сменные колпачки и т.п.).

3. Обязанности

- a) Ответственность за разработку технических условий возлагается на структурное подразделение, для работы которого необходим тот или иной материал.
- b) Отдел QA несет ответственность за утверждение технических условий и дает согласие на поставку материала одобренными поставщиками.
- c) Отдел QC отвечает за тестирование или оценку каждого материала в соответствии с установленными техническими требованиями до того, как его можно будет использовать в процессе производства, упаковки или при проведении испытаний в целях QC.
- d) Отдел QA обязан присвоить внутрифирменный шифр каждому типу материала.

4. Материалы и оборудование: не требуются

5. Порядок действий:

На основании полученных данных разработайте формуляр технических условий на каждый тип исходного материала с учетом следующих сведений:

- a) одобренное наименование изделия (в соответствующих случаях – общепринятое название по химическому составу), альтернативное наименование и его внутрифирменный шифр;
- b) химический состав, формула, вес, класс крупности или другие соответствующие параметры;
- c) качество или марка/сорт изделия;
- d) конкретные тестируемые параметры, в том числе технические требования;
- e) варианты СПД по методу(методам) проведения рекомендуемых испытаний, чтобы убедиться в соответствии материала техническим условиям;
- f) список основного и вспомогательных поставщиков, номер по каталогу или другой конкретный идентификационный номер.

(vii) СПД: ФОРМУЛЯРЫ ТЕХНИЧЕСКИХ УСЛОВИЙ НА ИСХОДНЫЕ МАТЕРИАЛЫ (продолжение)

6. Отчетность

Передача в Отдел закупок/приемки реестра технических условий на исходные материалы в целях размещения заказов на материалы соответствующего качества через утвержденных поставщиков, а также надлежащего карантинного хранения поступающих материалов до оформления разрешения Отделом QC на их отпуск со склада.

7. Справочные документы

СПД __: Аудиторская проверка и утверждение поставщиков.
Ссылки на общепринятые стандартные методы (например, на:
Фармакопеи,
Руководства ВОЗ).

(vii) СПД: ФОРМУЛЯРЫ ТЕХНИЧЕСКИХ УСЛОВИЙ НА ИСХОДНЫЕ МАТЕРИАЛЫ (продолжение)

Формуляр технических условий на исходный материал

А:

Одобренное наименование: _____ Внутрифирменный шифр: _____

Альтернативное наименование: _____

Формула: _____ Вес: _____ Класс крупности: _____

Качество или сорт/марка _____

Описание:

Условия хранения на складе: _____

Утвержденные поставщики и номер изделия по каталогу

_____ № _____
_____ № _____
_____ № _____

В:

Характеристика	Спецификация	Методика испытаний (СПД № или другой стандарт)
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

10. Производственный регламент

Инструкции по технологии изготовления также представляют собой формализованный порядок действий, но не носят названия СПД. Полное описание порядка действий подробно изложено в производственном регламенте (ПР), где во всех деталях представлены подготовительные работы, используемое оборудование и технология производства. Во всех рекомендованных ВОЗ и другими странами документах по GMP разработка и утверждение производственного регламента считаются обязательными по каждой крупной партии любого выпускаемого препарата. В производственном регламенте даются детальные инструкции по изготовлению конкретной партии препарата.

В ПР подробно излагаются поэтапные инструкции по организации производственного процесса, в частности обстоятельно говорится о следующем: конкретных типах и количественных параметрах компонентов и исходных материалов; параметрах технологического процесса; необходимых механизмах контроля качества технологического процесса; технических условиях на промежуточные продукты; мониторинге и контроле внешней среды. В тексте ПР после каждого пункта оставлено место, где фиксируются данные или описательная информация в целях документального подтверждения выполнения технологических операций в соответствии с инструкцией. В связи с некоторыми технологическими операциями в ПР могут быть ссылки на тот или иной СПД, где дано описание конкретного раздела производственного процесса.

В различных документах по GMP варианты толкования термина «производственный регламент» несколько отличаются друг от друга. В практике ВОЗ и в Канаде используется термин «производственный регламент» (*master formulae*); в США в правилах GMP это понятие трактуется как «основной производственный и контрольный протокол» (*master production and control record*); в требованиях GMP, принятых странами ЕС, этот термин звучит как «технологический регламент и производственные инструкции» (*manufacturing formulae and processing instructions*), а в австралийском варианте правил GMP это понятие дается как «производственный регламент и инструкции по изготовлению» (*master formulae and processing instructions*). Однако, независимо от используемой терминологии содержательная часть информации, которая изложена в документах GMP, в сущности, остается неизменной.

Производственный регламент (ПР) представляет собой документ, где приводится подробное описание этапов действующей на предприятии технологии производства партии препарата. ПР может быть разработан в виде набора следующих документов: по одному документу на каждый участок всего технологического процесса (например, по выпуску такого промежуточного продукта, как партия биомассы, или по изготовлению партии полуфабриката/розливу готового препарата) или в виде единого комплексного документа, состоящего из самостоятельных разделов с описанием отдельных партий полуфабриката, которые в общей сложности составляют весь технологический процесс, начиная от исходных материалов и заканчивая ампулированным готовым препаратом. Если речь идет о разработке вариантов ПР на изготовление партий промежуточного продукта, то необходимо иметь несколько документов, в полном перечне которых представлен весь технологический процесс выпуска конкретного препарата от начала и до

конца. Если в ПР изложен весь процесс, то в его разделах будет дано описание технологии выпуска промежуточного продукта.

Разделы, из которых состоит ПР, должны соответствовать хронологической последовательности операций с распределением по основным технологическим этапам. Первый раздел этого документа следует посвятить вопросам проведения необходимой подготовительной работы, в том числе таким процессам, как санитарная очистка, подготовка оборудования к работе, подготовка исходных материалов и т.д. (Для удобства пользования допускается разбивка этих разделов в зависимости от специфики повседневных операций). В этом документе должно быть оставлено место для проставления инициалов ответственного лица, резолюция которого подтверждает правильность прохождения каждого этапа, а возможные случаи отклонений от установленной процедуры должны обязательно фиксироваться на полях сразу после того, как они имели место. По важнейшим технологическим процессам могут понадобиться подтверждающие подписи или инициалы другого оператора, поэтому рядом с описанием таких этапов следует предусмотреть незаполненные места. Следует также оставить место, где бы цеховой руководитель дал свое заключение. Все препараты, оборудование и производственные участки, перечисленные в ПР, должны иметь соответствующие учетные номера в целях обеспечения оперативного контроля.

По формату ПР должен быть составлен как официальный документ с указанием названия компании, наименования препарата, объема его партии, местонахождения производственной базы, основного номера документа с номером его пересмотренного варианта, а также с подписями должностных лиц, включая даты утверждения документа. Все страницы должны быть пронумерованы и оставлены места как для внесения серийного номера партии препарата, так и для проставления подписей должностных лиц.

ПР и его пересмотренные варианты подлежат официальному утверждению при наличии дат и подписей ответственных сотрудников не только Производственного отдела, но и Отдела QA. Оригинал этого документа должен храниться в надежном месте, а его утвержденные копии должны быть отпечатаны по каждому производственному циклу. Серийный номер партии препарата проставляют на каждой странице, а необходимая информация, в том числе подписи официальных лиц на документах, приводится по мере необходимости и рассылается для использования по каждому заказу на изготовление продукции.

Следует разрабатывать отдельный СПД по составлению, процедуре утверждения, рассылке и использованию ПР.

В Приложении 6 дан образец производственного регламента по гипотетическому биологическому препарату.

Протокол переработки партии препарата

Протокол переработки партии препарата составляется путем заполнения свободного места на утвержденных формулярах производственного регламента. По каждому серийному выпуску партии препарата заявку на получение утвержденной копии ПР оформляет Производственный отдел. Набор документов, входящих в протокол переработки партии препарата, подлежит верификации Отделом QA или QC в виде точной копии действующего ПР до того момента, как последний будет разрешен для использования в целях серийного выпуска партии препарата. Идеальным представляется протокол переработки партии препарата с разбивкой по рабочим дням (см. формат в представленном ниже разделе данного Руководства), чтобы по каждому дню

производственного цикла можно было приносить с собой на производственный участок только нужные незаполненные страницы из протокола переработки партии препарата.

Партия продукта

Под партией продукта имеется в виду определенное количество лекарственного средства или материала, выпущенное за один этап производственного процесса, который характеризуется своей однородностью и неизменным уровнем качества и удовлетворяет установленным техническим требованиям. В зависимости от технологии производства материала выпуск партии продукта либо является результатом непрерывного производственного процесса изготовления лекарственного препарата, либо соответствует заданному этапу производственного процесса. Например, партией можно считать выпуск сырой бактериальной или вирусной массы для получения вакцины по окончании ферментативного цикла; или это может быть очищенный полуфабрикат, полученный из сырья или из сырой биомассы; или она может представлять собой партию конечного полуфабриката или ампулированного готового препарата. В каждом из этих конкретных примеров термин «партия» означает результат ведения технологического процесса, у которого есть своя начальная и конечная точка и, как правило, бывает свой период хранения как в начале, так и в конце ее переработки. На каждое из этих событий, связанных с производством, должен быть оформлен отдельный протокол сопровождения партии препарата, в котором документально оформляются технологические операции и достигнутые параметры производственного процесса.

Обзор протокола переработки партии препарата

Досье на препарат формируется из протоколов переработки партии препарата, протокола лиофилизации, формуляров регистрации данных мониторинга внешней среды, отчетов о результатах приемочного контроля, заключений о результатах контрольных проверок, протоколов стерилизации, журналов учета мероприятий по контролю качества и т.д. Окончательный выпуск серии препарата возможен лишь тогда, когда все досье на препарат просмотрено и одобрено начальником Производственного отдела, а также Отделами QC и QA в соответствии с требованиями СПД по обзору и утверждению протокола переработки партии препарата.

Формат производственного регламента

Титульный лист

Наименование предприятия: <u>Компания по производству вакцин «АВС»</u>	стр. 1 из 8
Производственный регламент: <u>Документ № 888</u> Номер пересмотра: <u>2</u>	
Наименование препарата: _____ Шифр препарата: _____ Объем партии: _____	
Составлен (кем): _____ Отредактирован (кем): _____	
Разрешил (подпись): _____ Отдел (QA/QC): _____ Дата: _____	
Дата вступления в силу: _____ Вместо: <u>Пересмотр 1.</u>	

Раздел 1: Ферментация

Объем партии: _____ Серия ферментации №: _____
Теоретический выход готовой продукции _____

Дата (начало): _____ Операторы: _____

Дата (окончание): _____ _____

День 1: Подготовка

В текущем разделе должны быть перечислены все подготовительные работы и проверки, которые необходимо выполнить до начала данной технологической операции. Этот раздел включает в себя контрольные перечни по следующим вопросам: подготовка производственной базы; местоположение производственного участка; подготовка оборудования к работе; подготовка реактивов; подготовка и доставка поступивших расходных материалов, которые потребуются в производственном цикле на этот день. В названных перечнях должны быть ссылки на номера СПД, которыми следует руководствоваться на подготовительном этапе, а также указаны, если потребуется, сроки годности реактивов, даты сертификации Отделом QC исходных материалов, сырья, расходных материалов и реактивов и приведены даты санитарной очистки и калибровки оборудования.

День 1: Производственные инструкции

В этом разделе даны поэтапные инструкции по технологическому процессу, проводимому в определенной последовательности в День 1. В документе должно быть оставлено место для внесения всей необходимой информации и данных, а также для проставления подписей, инициалов и дат. Должны быть включены все этапы, в том числе забор проб на анализ в целях контроля качества. Выполнение многих технологических операций будет зафиксировано путем отметки соответствующего пункта в контрольном перечне, что явится подтверждением прохождения очередного этапа. Рядом с описанием рассчитанных по времени технологических операций должно быть оставлено место, чтобы отмечать начало и конец процедуры. Рядом с позициями, связанными со взвешиванием, должны оставаться свободные окошки для регистрации массы брутто и чистого веса. Все математические расчеты следует представить в виде формулы с незаполненными окошками для последующего заполнения. Рядом с изложением всех важнейших этапов и с незаполненными информационными полями для указания времени, веса и любых математических расчетов должно быть оставлено дополнительное место для написания инициалов второго оператора, подтверждающего правильность цифровых данных или расчетов. Если же измерительная аппаратура выдает готовую распечатку данных, то наличие подтверждающей подписи необязательно, однако к рабочему протоколу следует приложить полученную распечатку данных и внести результат измерения в соответствующее свободное окошко в документе.

День 1: Уборка

Подлежит заполнению контрольный перечень с поэтапными инструкциями по проведению уборки к концу этого дня производственного цикла, куда включены следующие виды работ: удаление отходов, вынос реактивов, хранение промежуточных продуктов при наличии таковых, определение состояния оборудования, выполнение санитарной очистки до ухода с участка. В данном контрольном перечне также предусмотрены окошки для пометок и свободное место для проставления подписей, инициалов и дат.

День 1: Отчетность	
В конце дня ежедневный протокол ведения технологического процесса передают начальнику Производственного отдела. Начальник Производственного отдела просматривает и подписывает каждую страницу протокола.	
Док. ПР: 888 Пересмотр: 2 Наименование предприятия: <u>Компания по</u> стр. 3 из 8 <u>производству вакцин «АВС»</u> Наименование препарата: _____ Шифр № _____	
Раздел 1: Ферментация (продолжение)	Дата: _____ Серия №: _____
День 2: Подготовка	
Информация о подготовительных этапах продолжения процесса ферментации, запланированного на второй день, должна быть приведена в контрольном перечне с указанием всех необходимых сведений (см. День 1).	
В контрольный перечень необходимо включить позиции по расходным материалам и реактивам для использования в течение второго дня, а также предусмотренные на этот день мероприятия по калибровке оборудования, его очистке и подготовке к работе.	
День 2: Производственные инструкции	
Дальнейшие поэтапные инструкции по всем ступеням технологического процесса, запланированным на второй день; наличие информационных полей и окошек для записи данных, а также свободного места для проставления подписей, инициалов и дат.	
День 2: Уборка	
Подлежит заполнению контрольный перечень с поэтапными инструкциями по проведению уборки к концу этого дня производственного цикла, куда включены следующие виды работ: удаление отходов, вынос реактивов, хранение промежуточных продуктов при наличии таковых, определение состояния оборудования, выполнение санитарной очистки до ухода с участка. В данном контрольном перечне также предусмотрены окошки для пометок и свободное место для проставления подписей, инициалов и дат.	
День 2: Отчетность	
В конце дня ежедневный протокол ведения технологического процесса передают начальнику Производственного отдела.	
Начальник Производственного отдела просматривает и подписывает каждую страницу протокола в оставленном для этого месте.	

Настоящий формат сохраняется в течение всех дней, которые уходят на этап ферментации в процессе производства. Партия продукта, предназначенного для ферментации, будет считаться доработанной к моменту готовности единой серии или составной партии биомассы для хранения, что будет зависеть от типа используемой технологии.

Док. ПР: 888 Пересмотр: 2 Наименование предприятия: Компания по стр. 4 из 8
производству вакцин «АВС» Наименование препарата: _____ Шифр № _____

Раздел 1: Ферментация (продолжение)

Дата: _____ Серия №: _____

День X: Подготовка

Необходимо представить информацию о подготовительных этапах продолжения процесса ферментации, запланированного на последний день.

В контрольный перечень необходимо включить позиции по расходным материалам и реактивам для использования в течение последнего дня, а также предусмотренные на этот день мероприятия по калибровке оборудования, его санитарной очистке и подготовке к работе.

День X: Производственные инструкции

Аналогичные поэтапные инструкции по технологическому процессу, запланированному на последний день; наличие информационных полей и окошек для записи данных, а также свободного места для проставления подписей, инициалов и дат.

На завершающем этапе предстоит взять пробный образец партии для отправки на анализ в Отдел QC и дать инструкции по этикетированию и карантинному хранению партии конечного продукта ферментации (к моменту готовности единой или составной партии биомассы).

День X: Уборка

Подлежит заполнению контрольный перечень с поэтапными инструкциями по проведению уборки к концу этого дня производственного цикла, куда включены следующие виды работ: удаление отходов, вынос реактивов, хранение промежуточных продуктов при наличии таковых, определение состояния оборудования, выполнение санитарной очистки до ухода с участка. В данном контрольном перечне также предусмотрены окошки для пометок и свободное место для проставления подписей, инициалов и дат.

День X: Отчетность

В конце дня ежедневный протокол ведения технологического процесса передают начальнику Производственного отдела. Начальник Производственного отдела просматривает и подписывает каждую страницу протокола.

Приведенные выше страницы должны быть сформатированы таким образом, чтобы изложение инструкций на каждый очередной день начиналось с новой страницы. Это позволит уменьшить количество страниц, которые нужно будет ежедневно приносить с собой на производственный участок.

Подробное описание производственных этапов по выпуску партии биомассы будет считаться завершенным после оформления протокола ведения партии препарата, который подлежит заполнению на производственном участке. Однако, в дальнейшем необходимо провести обзор производственного процесса и проанализировать выход готового продукта и результаты испытаний в целях контроля качества, а Отделу QC или QA –

проанализировать и утвердить протокол сопровождения партии препарата и оформить выпуск препарата после карантинного хранения для хранения на складе в качестве одобренного исходного материала, готового для дальнейшей переработки в рамках производственного процесса.

Док. ПР: 888 Пересмотр: 2 Наименование предприятия: Компания по производству вакцин «АВС» Наименование препарата: Шифр № **стр. 5 из 8**

Раздел 2: Процесс очистки

Объем партии: _____ Серия очищенного полуфабриката №: _____
Теоретический выход готовой продукции: _____
Серии используемой биомассы: _____

Дата (начало): _____ Операторы: _____

Дата (окончание): _____

В связи с процессом очистки составляют однотипные инструкции на каждый день работы по подготовительному и поэтапному технологическому процессу и уборке – от получения биомассы до очищенной партии полуфабриката.

С этого момента исходным материалом для включения в перечень подготовительных работ, намеченных на первый день процесса очистки, является единая серия или составная партия биомассы.

До того, как приступить к дальнейшей переработке продукции, Отдел QC должен оформить выпуск серии(й) биомассы. В разделе этого протокола, где говорится о подготовительных мероприятиях, должно быть оставлено место для проставления даты получения продукции и даты согласования с Отделом QC.

Данный формат сохраняется в течение всех дней прохождения очистки в рамках технологического процесса.

Партия продукта, предназначенного для очистки, будет считаться доработанной к началу хранения очищенного полуфабриката.

Предстоит отследить отдельные технологические этапы путем обзора производственного процесса и анализа выхода готового продукта, результатов испытаний в целях контроля качества, причем Отделу QC или QA необходимо проанализировать и утвердить протокол сопровождения партии препарата и оформить выпуск препарата после карантинного хранения для хранения на складе в качестве одобренного исходного материала, готового для дальнейшей переработки в рамках производственного процесса.

Раздел 3: Получение конечного полуфабриката

Объем партии: _____ Серия очищенного полуфабриката №: _____
Теоретический выход готовой продукции: _____
Серии используемой биомассы: _____

Дата (начало): _____ Операторы: _____

Дата (окончание): _____ _____

Как и в предыдущем случае, в связи с получением конечного полуфабриката составляют однотипные инструкции на каждый день работы по подготовительному и поэтапному технологическому процессу и уборке – от очищенной партии полуфабриката до получения конечного полуфабриката.

С этого момента исходным материалом для включения в перечень подготовительных работ, намеченных на первый день процесса изготовления конечного полуфабриката, является серия его очищенной партии.

До того, как приступить к дальнейшей переработке продукции, Отдел QC должен оформить выпуск серии очищенного полуфабриката. В разделе этого протокола, где говорится о подготовительных мероприятиях, должно быть оставлено место для проставления даты получения продукции и даты согласования с Отделом QC.

На завершающей стадии данного процесса производства будет, как и прежде, сделан забор пробы конечной партии полуфабриката для ее анализа Отделом QC, последующего этикетирования и передачи на карантинное хранение.

Данный формат сохраняется в течение всех дней изготовления серии конечного полуфабриката в рамках технологического процесса.

Партия продукта, предназначенного для получения конечного полуфабриката, будет считаться доработанной к началу хранения серии конечного полуфабриката.

Предстоит отследить отдельные технологические этапы путем обзора производственного процесса и анализа выхода готового продукта, результатов испытаний в целях контроля качества, причем Отделу QC или QA необходимо проанализировать и утвердить протокол сопровождения партии препарата и оформить выпуск препарата после карантинного хранения для хранения на складе в качестве одобренного исходного материала, готового для дальнейшей переработки в рамках производственного процесса.

Док. ПР: 888 Пересмотр: 2 Наименование предприятия: Компания по стр. 7 из 8
производству вакцин «АВС» Наименование препарата: _____ Шифр № _____

Раздел 4: Розлив/лиофилизация/укупоривание ампул *или*
Розлив во флаконы/лиофилизация *или*
Розлив/укупоривание флаконов (с жидким препаратом)
пробками/колпачками *и*
Приемочный контроль

Объем партии: _____ Серия готового препарата №: _____
Теоретический выход готовой продукции: _____
Серия готового полуфабриката: _____

Дата (начало): _____ Операторы: _____

Дата (окончание): _____

Как и в предыдущем случае, в связи с розливом или розливом/лиофилизацией готового препарата составляют однотипные инструкции на каждый день работы по подготовительному и поэтапному технологическому процессу и уборке – от получения партии конечного полуфабриката до розлива готового препарата. Необходимо проводить внешний осмотр 100 % флаконов и вести учет количества отбракованных флаконов и причин их выбраковки. В ПР должен быть перечень дефектов, на которые следует обращать внимание (трещины, включения в виде частиц, изменение цвета, помутнение, искривленные пробки, некачественные средства укупоривания и т.п.).

С этого момента исходным материалом для включения в перечень подготовительных работ, намеченных на первый день процесса розлива или розлива/лиофилизации готового препарата, является серия готового полуфабриката.

До того, как приступить к дальнейшей переработке продукции, Отдел QC должен оформить выпуск серии готового полуфабриката. В разделе этого протокола, где говорится о подготовительных мероприятиях, должно быть оставлено место для проставления даты получения продукции и даты согласования с Отделом QC.

До начала данного этапа производства оформляется заявка на выполнение розлива и передается в Отдел розлива.

Данный формат сохраняется в течение всех дней процесса розлива или розлива/лиофилизации готового препарата в рамках технологического процесса.

На завершающем этапе данного процесса производства будет проведен приемочный контроль серии ампулированного препарата, наклеены карантинные самоклеящиеся этикетки, обеспечена доставка препарата на склад карантинного хранения, а Отдел QC будет информирован о завершении процесса розлива и готовности серии ампулированного препарата для выборочного контроля.

Предстоит отследить отдельные технологические этапы путем обзора производственного процесса и анализа выхода готового продукта, результатов испытаний в целях контроля качества, причем Отделу QC или QA необходимо проанализировать и утвердить протокол

сопровождения партии препарата и оформить выпуск препарата после карантинного хранения для хранения на складе в качестве одобренного исходного материала, готового для дальнейшей переработки в рамках производственного процесса.

Док. ПР: 888 Пересмотр: 2 Наименование предприятия: Компания по стр. 8 из 8
производству вакцин «АВС» Наименование препарата: _____ Шифр № _____

Раздел 5: Эtiquетирование и упаковка

Объем партии: _____ Серия готового препарата №: _____

Дата (начало): _____ Операторы: _____

Дата (окончание): _____ _____

Как и в предыдущем случае, в связи с процессом этикетирования и упаковки готового препарата составляют однотипные инструкции по подготовительному и поэтапному технологическому процессу и уборке – от не этикетированной до этикетированной/упакованной серии готового препарата.

С этого момента исходным материалом для включения в перечень подготовительных работ, намеченных на первый день процесса этикетирования, является не этикетированная серия готового препарата.

До того, как приступить к дальнейшей переработке продукции, Отдел QC должен оформить выпуск не этикетированной серии ампулированного препарата. В разделе этого протокола, где говорится о подготовительных мероприятиях, должно быть оставлено место для проставления даты согласования с Отделом QC.

На завершающем этапе данного процесса производства будут взяты пробные образцы этикетированных флаконов из серии готового препарата в целях анализа Отделом QC на идентичность полученной продукции и последующей доставки препарата на склад карантинного хранения до оформления его выпуска Отделом QC.

До того, как приступить к дальнейшей переработке продукции, необходимо подготовить заявку на этикетирование и передать ее в Отдел этикетирования/упаковки.

Серия готового препарата, подлежащая этикетированию/упаковке, будет считаться доработанной с истечением срока карантинного хранения этикетированной серии ампулированного препарата.

Предстоит отследить отдельные технологические этапы путем обзора производственного процесса и анализа выхода готового продукта, результатов испытаний в целях контроля качества, причем Отделу QC или QA необходимо проанализировать и утвердить протокол сопровождения партии препарата и оформить выпуск препарата после карантинного хранения для хранения на складе и последующей отгрузки.

11. Приоритетные аспекты при оформлении СПД и производственного регламента

Из Рекомендаций ВОЗ по надлежащей практике организации производства (поз. 21, 27), равно как и из всех других национальных и международных Правил и Руководств по GMP (поз. 3, 5, 7, 11, 18, 19), ясно следует, что необходимо разработать формализованный порядок действий и руководствоваться им с тем, чтобы соответствовать нормам GMP. Слово «формализованный» встречается неоднократно и касается всевозможных производственных, контрольных и административных процедур.

Каждая фирма-изготовитель обязана провести оценку текущего положения дел с внутрифирменной системой ведения документации и подготовить перечень вариантов СПД, стандартных форм и других документов, чтобы соответствовать предлагаемым ВОЗ Правилам GMP. При необходимости разработать целую серию документов наиболее продуктивной представляется такая форма работы, когда первоначальный проект документа делают сотрудники, непосредственно выполняющие ту или иную технологическую операцию, обзором и редактированием проекта занимаются другие операторы или цеховой руководитель, а утверждением окончательного варианта – начальник отдела. Специалисты, выполняющие конкретный объем работы, как правило, знают ее лучше других, к тому же цеховому руководителю проще отредактировать несколько вариантов СПД, чем лично заниматься их составлением. Для окончательного одобрения документов такого рода необходимо, чтобы в соответствующих случаях они были подписаны сотрудниками Отдела QC или QA. Составление отдельного СПД по процедуре обзора и согласования вариантов СПД для работы каждого структурного подразделения должно представлять собой одну из первейших административных процедур, которая подлежит разработке.

В большинстве случаев в связи с ныне выпускаемыми традиционными вакцинами для Отдела QC можно довольно легко разработать формализованную процедуру по тестированию сырья, технологических промежуточных продуктов и готового препарата. Большинство этих испытаний обстоятельно изложены в серии технических докладов ВОЗ (поз. 24-26) и учебных пособиях (поз. 22, 23, 28-31). Описание многих химических и биохимических анализов дается в фармакопеях, рекомендуемых химическими обществами стандартах и других источниках, причем все они являются международно-признанными стандартизованными методами проведения испытаний. Любое такое лабораторное исследование можно изложить в формате, в соответствии с которым составлено данное Руководство, или в другом подходящем формате, принятом фирмой-изготовителем. Такие стандартные процедуры следует предусмотреть в формате СПД, который имеет статус официального документа фирмы-изготовителя.

Кроме того, не должно быть особых сложностей при разработке производственного регламента, касающегося инструкций по выпуску современных вакцин фирмами-изготовителями. Требуется четко охарактеризовать все этапы производственного процесса, установленное оборудование и используемые материалы, а также уточнить время, необходимое для изготовления продукции.

Можно также довольно быстро разработать варианты СПД по эксплуатации оборудования, его техническому обслуживанию, ремонту и калибровке, поскольку очень часто в технических руководствах приводятся все необходимые подробности.

Однако, задача составления формализованного порядка действий не ограничивается технологией производства, эксплуатацией оборудования и методами тестирования. Дополнительные трудности при составлении СПД возникают тогда, когда требуется описание следующих процессов: контроль переработки материалов на каждом этапе, мониторинг условий хранения, соблюдение требований раздельного хранения на складе; при разработке таких вариантов СПД, как: переодевание в спецодежду, проведение уборки, фумигация производственных помещений, мониторинг оборудования, мониторинг состояния воздушной среды и поверхности объектов на территории предприятия; внос материалов в чистую или асептическую зону и их вынос оттуда; охрана здоровья персонала и правила личной гигиены; уход за лабораторными животными (содержание, кормление, порядок обращения, лечение, содержание в чистоте и техническое обслуживание помещений для животных, мойка клеток, нахождение животных в карантинном отделении и т.д.); тестирование характеристик клеточных культур, штаммов вирусов и бактерий; проверка свежести яиц на свет; внутренний надзор и аудит; выборочный контроль; и даже при оформлении СПД по составлению и редактированию всевозможных вариантов СПД, в том числе отдельного СПД по контролю за распространением всех остальных вариантов СПД. (По каждому СПД в целях строгого документального учета следует разработать соответствующие стандартные учетные формы данных или информации, полученной в процессе реализации вышеперечисленных действий).

Все указанные процедуры влияют на качество препарата, поскольку каждая призвана отслеживать качество поступающих материалов, условия эксплуатации и чистоту производственных помещений и технологического оборудования, отбираемых в опыт лабораторных животных или биологических материалов, используемых в производстве или тестировании препарата.

Три фирмы-производителя вакцин представили свой список наименований вариантов СПД. Эти перечни приведены в Приложении 2, и ими может воспользоваться любое предприятие по производству вакцин в качестве справочных при оценке своих потребностей в СПД.

Приложение 1:

Перечень требований, предъявляемых к оформлению документов

Стандартный порядок действий

Сырье	Технические условия/код изделия Сертификация поставщика Приемка и хранение Порядок проведения выборочного контроля Тестирование, надзор, карантинное хранение, выдача со склада и оформление разрешений в рамках системы QC
Биологические исходные материалы (например, клеточные культуры, куриные яйца, лабораторные животные, вирусы, бактерии)	Технические условия Источник, наименование, характеристика, цикл развития Система посевного материала и условия его хранения Тестирование перед использованием в производстве Поставщик (сертификация, размещение заказа и т.д.) Уход за лабораторными животными Обзор протокола условий содержания лабораторных животных
Производственная база	Эксплуатация, техническое обслуживание/ремонт и калибровка вспомогательных систем (например, HVAC*, водоснабжение, чистый пар) Уборка производственных помещений Мониторинг внешней среды Вход в чистые производственные помещения и выход из них Переодевание в спецодежду Направление потока продуктов Направление потока расходных материалов Маршрут движения персонала Направление воздушного потока Направление потока отходов производства и их удаление Санитарная очистка и стерилизация спецодежды Санитарная очистка и стерилизация стеклопосуды Дезинфектанты/фумигация Борьба с вредителями
Оборудование (производство и	Эксплуатация

* HVAC = системы отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха; CIP = санитарная очистка на месте; SIP = стерилизация на месте; COP = санитарная очистка снаружи.

QC)	<p>Санитарная очистка/стерилизация (поверхность объектов, SIP, SIP, COP)*</p> <p>Подготовка моющих растворов</p> <p>Загрязнения остаточным продуктом и чистящие средства</p> <p>Планово-предупредительное техническое обслуживание и ремонт</p> <p>Калибровка</p> <p>Мониторинг</p> <p>Калибровка контрольно-измерительных приборов, аттестованных NIST³</p>
Производство	<p>Производственный регламент</p> <p>Производственные испытания (выпуск продукции)</p> <p>Приготовление буферных и других растворов</p> <p>Взятие образцов субстратов внешней среды</p>
Этикетирование и упаковка	<p>Обзор и контроль практики этикетирования и упаковки</p> <p>Технические условия</p> <p>Сличительная практика учета расхода этикеток</p> <p>Сроки годности</p>
Контроль качества	<p>Тестирование и оформление выпуска серии готового препарата</p> <p>Тестирование и оформление выпуска партии промежуточного продукта/полуфабриката</p> <p>Аналитические испытания</p> <p>Пробные образцы: анализ и хранение</p> <p>Сводный протокол результатов испытаний в целях QC</p> <p>Испытания на стабильность</p> <p>Вторичный эталон и контроль (сохранение пригодности и тестирование)</p> <p>Переосвидетельствование/повторная калибровка оборудования, используемого для QC</p> <p>Подготовка реактивов и материалов для проведения испытаний в целях QC</p>
Обеспечение качества	<p>Обзор протокола сопровождения партии препарата</p> <p>Надзор/внутренние аудиторские проверки</p> <p>Утверждение протоколов валидации</p> <p>Отзыв препарата</p> <p>Рассмотрение жалоб на препарат</p> <p>Аудиторская проверка подрядчика</p> <p>Аудиторская проверка поставщика</p> <p>Контроль, пересмотр и распространение технической документации (контроль за внесением изменений)</p> <p>Личные дела и медицинские карты сотрудников</p> <p>Подготовка и обучение персонала (по техническим вопросам и GMP)</p> <p>Составление и утверждение СПД</p> <p>Сообщения о побочных реакциях</p> <p>Контроль за внесением изменений</p> <p>Мониторинг температуры хранения</p> <p>Порядок размещения продуктов</p> <p>Ведение учета размещения материалов</p>

³ Прим. переводчика:

NIST (National Institute of Science and Technology) – Национальный институт науки и техники.

Приложение 2: Список наименований СПД, принятых тремя фирмами-изготовителями вакцин

Наименования СПД, перечисленные на нижеследующих страницах, были предоставлены организациями, сотрудничающими по данному проекту. Списки воспроизведены в виде Приложения к настоящему Руководству по СПД и служат наглядным примером множества всевозможных вариантов СПД, необходимых при производстве и испытаниях вакцин. Они даны в той последовательности, в какой были представлены составителями этих материалов.

Массачусетские санитарно-бактериологические лаборатории (MRHBL), Джамейка-Плейн, штат Массачусетс

Варианты СПД, связанные с производством вакцины АКДС

Наименование СПД

Маркировка лабораторных животных, снятых с опыта
Контроль и документирование ветеринарных препаратов, предназначенных для вивария
Ежегодный обзор СПД по вопросам содержания вивариев
Итоговый обзор побочных реакций с распределением по серии препарата
Получение списка рассылки извещений об отзыве препарата и его этикетирование
Составление еженедельных сводок о распределении вакцинных препаратов
Составление еженедельных сводок с распределением по типу и серии препарата
Приемка и учет продуктов, поступающих от поставщиков
Управление запасами продуктов
Составление сличительной ведомости по сериям препарата
Составление ежемесячных сводок по распределению биологических материалов
Составление ежемесячной распределительной гистограммы
Порядок использования формуляров технического обслуживания, состоящих из трех разделов
Журнал учета ремонтных работ холодильного оборудования и установок кондиционирования воздуха
Требования к документальному оформлению процесса восстановления фракционирования
Документальное оформление стандартного порядка действий
Проверка вариантов стандартного порядка действий на уровне цехового руководителя
Принципы номерного обозначения серии препарата при розливе
Создание «биографического» досье на серию препарата
СПД и форма технологического контроля за внесением изменений
Стандартный порядок действий и автоматизированная система архивного хранения формуляров ведения технологического процесса
СПД по пересмотру документов

Подготовка документов к сдаче в типографский набор
Метод исправления записей во всех рабочих документах
Ежегодный обзор вариантов стандартного порядка действий
Проблемы, связанные с отчетностью поставщиков
Отчетность о технологических сбоях/отклонениях от установленной процедуры и предпринятых мерах
Ежегодный обзор вариантов СПД и формуляров ведения технологического процесса
Использование редактора макро/шаблона программы «WordPerfect»
Использование шаблона «Lotus» при составлении формуляров ведения технологического процесса
Ежегодный обзор документации по QA
Отзыв препаратов
Рассмотрение жалоб на препарат
Подготовка отчетов о бактериологических лабораторных исследованиях
Проверка Отделом QA протокола сопровождения партии препарата
Контроль за внесением изменений
Анализ данных по новой версии VAERS
Выпуск документов для справочных руководств
Обзор и одобрение вариантов СПД, представленных подрядными организациями
Сохранение культуральных свойств штаммов *B.pertussis*
Лиофилизация биомассы возбудителей коклюша
Выращивание антигенной культуры для проверки инфекционной активности возбудителей коклюша
Подготовка 10% раствора хлорида алюминия
Подготовка высокофосфатного буферного раствора (НРВ)
Подготовка 5N-раствора уксусной кислоты
Подготовка 1.12 М-раствора фосфатного концентрата
Подготовка раствора $AlCl_3$ и тригидрата натрия
Подготовка 0.29 М-раствора $Na_3PO_4 \cdot 12H_2O$
Подготовка трипсинизированного соевого бульона
Подготовка питательной среды для получения дифтерийного токсина
Сертификация реактивов, используемых в среде для выращивания дифтерийной культуры
Подготовка жидкой среды Wadsworth
Подготовка 1% пептонного раствора
Подготовка вспомогательного металлосодержащего раствора
Обработка силиконом лотков для флаконов
Расчет выхода готового продукта в условиях асептического розлива
Определение чистоты культуры штаммов столбняка: промышленные серии
Изготовление вакцины против коклюша
Фильтрация силиконовой эмульсии 365 фирмы «Доу»
Фильтрация суспензии возбудителя столбняка
Фильтрация сырой биомассы столбнячного токсина
Стерилизация флаконных пробок с буртиком и разъемных пробок на 13 мм и 20 мм
Апирогенизация флаконов с использованием канальной сушильной печи с диспетчерским управлением
Настройка и стерилизация одинарного шприца DUS-10
Детоксикация столбнячного токсина
Деконтаминация оборудования и стеклопосуды, задействованных в производстве столбнячного компонента
Определение оптимальной концентрации сульфата аммония для высокой степени очистки анатоксина или токсина
Конечные пулы дифтерийного компонента или столбнячного анатоксина
Очистка дифтерийного анатоксина с использованием сульфата аммония
Очистка дифтерийного анатоксина путем периодической аффинной обработки с использованием Sephadex DEAE A-50
Внутрикожный тест на токсичность в связи с детоксикацией дифтерийного токсина
Тест на соответствие минимальным требованиям токсичности столбняка

Определение минимальной летальной дозы (МЛД) по столбнячному токсину в серийном производстве
Анализ на ревертантный столбнячный анатоксин
Тест на реверсивность дифтерийного анатоксина
Формуляры пассивационных характеристик и испытания сварных швов впервые смонтированных систем
Тестирование целостности фильтров и их стерилизация
Визуальный контроль Отделом QA отбракованных флаконов с готовым препаратом
Уборка полов (помещения для содержания лабораторных животных и коридоры)
Еженедельная уборка помещений для содержания лабораторных животных
Мойка стен в галереях
Замена клейких подстилок в помещениях для содержания лабораторных животных
Еженедельный обход вивария
Чистка дренажной системы
Соблюдение ограничительных мер в помещении с локализацией потенциальной биологической опасности и классом чистоты 2
Условия работы в помещении вивария, которое отвечает требованиям уровня 2 по локализации потенциальной биологической опасности
Соблюдение ограничительных мер на территории вивария
Текущий мелкий ремонт полов в помещениях вивария
Сбор, автоклавирование и упаковка контейнеров для хранения острых предметов
Метод чередования дезинфектантов
Спецодежда для работы на линии асептического розлива
Требования к спецодежде для работы на участке розлива и распределения
Подготовка участка асептического розлива для работы уборщиков помещений
Уборка участка розлива BG-34 уборщиками помещений
Спецодежда операторов для работы на линии асептического выпуска конечного полуфабриката
Порядок санитарной очистки на участке составления рецептуры
Калибровка термопар моечных аппаратов для клеток вивария
Калибровка гидрометров
Калибровка датчиков санитарного состояния
Калибровка RCS-воздухопробозаборника (Биотеста) для жизнеспособных атмосферных частиц
Ежегодная стандартизация дифтерийного флокулирующего антитоксина
Аутопсия/взятие секционных материалов при вскрытии умирающих или умерших животных
Порядок проведения асептических, сохраняющих жизнь хирургических вмешательств на грызунах
Сердечная пункция у морских свинок
Забор проб крови у мышей через хвостовой надрез
И/п (интраперитонеальные) инъекции для морских свинок
Лекарственное обеспечение вивария
В/м (внутримышечные) инъекции для мышей, морских свинок и кроликов
Ретроорбитальное кровоизлияние у мышей под анестезией
Сердечная пункция у кроликов
Ретроорбитальное кровоизлияние у мышей
Сердечная пункция у мышей
Порядок оформления заказов на поставку животных
Введение данных в компьютер для оформления автоматизированных заказов на поставку биологических препаратов
Распечатка упаковочных прокладочных листов и почтовых этикеток для автоматизированных заказов
Порядок действий при укусе лабораторным животным
Уведомление во вне рабочее время о срабатывании сигнализации при изменении температуры выше/ниже нормы
Оформление свидетельства на протокол функционирования вивария
Мониторинг обучения персонала МРНВЛ по вопросам GMP
Программа профессиональной подготовки персонала МРНВЛ
Аттестация операторов по СПД

Считывание данных РСК (реакции связывания комплимента) персоналом бактериологической лаборатории

Программа подготовки специалистов по вопросам составления рецептуры

Ликвидация возвращенных препаратов

Проверочные испытания жидкой среды, предназначенной для системы «Milliflex»

Планово-предупредительный ремонт воздушных компрессоров фирмы «Ingersoll-Rand»

Планово-предупредительный ремонт воздушных компрессоров фирмы «Sullair»

Планово-предупредительный ремонт канальной сушильной печи фирмы «Van-Air»

Планово-предупредительный ремонт и техническое обслуживание автоклавов

Планово-предупредительный ремонт фильтровальной системы вивария

Эксплуатация, техническое обслуживание и ремонт систем HVAC и холодильных камер

Системы подачи регулируемого по ВЧ сжатого воздуха фирмы «Kaeser»

Программа планово-предупредительного ремонта

Замена шлангов в каналах WFI на участке розлива

Мониторинг холодильных камер на участке розлива

Отгрузка/приемка резервуаров с полуфабрикатом

Мониторинг оборудования на участке обработки дифтерийного компонента

Санитарная очистка и настройка оборудования на участке стерильного розлива (помещение ВГ-34) перед ампулированием

Первичная регулировка и эксплуатация метроматического моечного аппарата для флаконов

Подготовка емкостей с полуфабрикатом для асептического розлива

Маркировка основного оборудования

Подготовка упаковочных мешков «Tyvek» для лиофилизированного ампулированного препарата

Подготовка защитных очков для асептического розлива

Настройка и эксплуатация ультрафильтрующей системы

Подготовка резиновых пробок

Составление рецептуры препаратов и компоновка

Порядок сборки емкостей, предназначенных для получения готовой вакцины и розлива полуфабриката

Порядок подготовки и сборки перекачивающего аппарата (ПА) / сифонных разливочных машин

Порядок подготовки и сборки перекачивающего градуированного цилиндра

Подготовка упаковок с комплектом спецодежды для работы на участке получения готовой вакцины

Регулировка и эксплуатация счетчика атмосферных частиц HIAC/ROYCO, модель 5250

Эксплуатация автоклава на участке розлива

Эксплуатация турбоматика 3000 для санитарной очистки стеклопосуды

Использование высокоскоростной холодильной центрифуги Jouan KR22i

Эксплуатация центрифуги Sorvall (для высокой степени очистки анатоксина)

Эксплуатация RCS-воздухопробозаборника Биотеста

Порядок уборки клеток для мышей

Порядок уборки клеток и мисок для морских свинок и кроликов

Порядок мойки клеток для лабораторных животных

Порядок уборки стеллажей клеток вивария

Очистка печи для сжигания отходов

Порядок кислотной промывки мисок из нержавеющей стали

Калибровка весов, используемых в виварии

Порядок очистки аппарата для мойки клеток вивария

Эксплуатация аппарата для мойки клеток вивария

Порядок уборки навеса для подстилочного материала

Очистка деталей шприцев фирмы «Dus» и разливочной машины фирмы «Chase» (M-3)

Очистка флаконов метроматического моечного аппарата для флаконов

Регулярная калибровка весов фирмы «Fairbanks-Morse» (заводской № 6269896)

Калибровка весов для взвешивания массы мозга OHAUS B3000D

Номенклатура дифтерийных токсинов и анатоксинов

Порядок очистки фильтродержателей и стаканов давления

Лабораторные испытания – производство дифтерийного компонента

Подготовка чашки с трипсинизированным соевым агаром для щелевого пробоотборника

Варианты СПД и формуляры ведения технологического процесса: организация и распространение
Отправка препаратов для параллельного тестирования
Процедура сертификации результатов выборочного контроля партии полуфабриката /
формирование полного досье на препарат
Методические рекомендации по подготовке рабочих документов
Проверка соблюдения общих требований техники безопасности
Тестирование на стерильность с использованием прямой инокуляции
Количество флаконов с готовым препаратом, необходимых для проведения анализов в целях QC и
создания резерва
Функциональные обязанности сотрудников Отдела QC
Тестирование на стерильность с использованием мембранных фильтров
Определение тимерозала
Профессиональная подготовка персонала по вопросам QC
Элементы успешной программы обучения и подготовки персонала
Контрольные испытания тиогликолевой питательной среды и среды на трипсинизированном
соевом бульоне для проведения анализов на стерильность путем мембранного фильтрования
Требования к спецодежде для работы в стерильном помещении (BG9A)
Распределение выборки по результатам контроля ампулированного препарата, полуфабриката и
пробных образцов на стабильность
Ежегодный обзор вариантов СПД
Контроль чистоты биологических индикаторов
Визуальный осмотр флаконов с готовой вакциной
Ростостимулирующая способность жидкой среды, предназначенной для анализов на стерильность
с использованием системы «Steritest» или прямого мембранного фильтрования
Ростостимулирующая способность жидкой среды, предназначенной для анализов на стерильность
с использованием прямой инокуляции
Ростостимулирующая способность серийной жидкой среды, предназначенной для анализов на
стерильность с использованием прямой инокуляции (герметизированная упаковка с препаратом)
Подготовка тиогликолевой жидкой среды (для анализов на стерильность)
Трипсинизированный соевый бульон (для анализов на стерильность)
Порядок этикетирования карантинных и выпущенных серий препарата и порядок их оформления
для реализации
Дата изготовления, период датировки, период хранения препаратов крови и вакцин
Резервные образцы упаковок с готовым препаратом
Выявление и определение количества остаточного тетранитрометана в коклюшных анатоксинах
Автоматизированная программа определения специфической активности коклюшного компонента
АКДС
Использование и функционирование аппарата для промывания культуры клеток IEC Centra-W
Использование и функционирование автоматической центрифуги фирмы «Dade» II (DAC II)
Эксплуатация системы «Milliflex-100»
Оборудование NIST
Анализ на специфическую активность осажденной или адсорбированной фракции столбнячного
анатоксина (АКДС, АДС, АДС-м и АС)
Анализ на специфическую активность осажденной или адсорбированной фракции дифтерийного
анатоксина (АКДС, АДС, АДС-м и компонента АК в составе АДС-м)
Порядок анализа на специфическую активность вакцины против коклюша
Флокуляционный тест на дифтерийный анатоксин в составе столбнячно-дифтерийных
анатоксинов для взрослых
Тест на токсичность АКДС на мышах
Определение азота в компонентах вакцины по реакции Брэдфорда
Валидация процессов санитарной очистки по результатам анализа смывов
Нефелометрия с использованием турбидиметра фирмы «Hach»
Анализ на остаточный формалин в составе анатоксина
Парарозанилиновый метод определения свободного формальдегида в составе вакцин
Тестирование идентичности биологических препаратов
Контроль вакцины АКДС на светопропускание
Определение содержания остаточного холата натрия в бесклеточных анатоксинах *B. Pertussis*

Подготовительные мероприятия к составлению рецептуры
Программа гарантии стабильности всех препаратов МРНВЛ
Тестирование бактериальных вакцин на стабильность
Подготовка и составление графика использования моющих/дезинфицирующих растворов
График санитарной очистки и мониторинга стерильного помещения (BG9A)
Порядок сертификации термометров
Оценка новых чистящих средств
Мониторинг персонала QC
Калибровка денситометра «Cliniscan II»
Сертификация пипеток
Тестирование силиката
Ежеквартальный микробиологический мониторинг водопроводной воды
Ежегодный мониторинг внешней среды на наличие жизнеспособных микроорганизмов в пределах производственных участков бактериологических лабораторий
Тестирование качества воды
Мониторинг микробного обсеменения внешней среды в процессе розлива
Использование чашек для микробиологического мониторинга при составлении рецептуры
Ежеквартальная калибровка холодильных камер, термостатов и водяных бань
Карантинное хранение и выпуск партии полуфабриката (препарата крови, бактериальной вакцины, плацебо)
Использование бланка требования Отдела QC для проведения испытаний
Реактивы, предназначенные для подготовки культуры дифтерийного токсина
Калибровка манометров
Подготовка 20% раствора цистеина
Мониторинг бактерицидных ультрафиолетовых ламп
Жидкостной хроматограф высокого разрешения (ЖХВР) фирмы «Waters», модель 840
«Ohaus Galaxy», модель 160
«Ohaus», модель В 1500 D
Калибровка и эксплуатация аппарата «Mettler», модель AE 200 и 50
Тестирование Отделом QC трипсинизированной питательной среды на соевом бульоне для валидации розлива жидкой среды
Порядок калибровки газового хроматографа 8310 фирмы «Perkins Elmer»
Калибровка спектрофотометра «Хитачи U-2000»
Тестирование поставляемых материалов: флаконов, средств укупоривания и пробок
Тестирование поставляемых материалов: капельниц для в/в инфузий фирмы «Venusa» (Красный Крест)
Тестирование различных поставляемых материалов: уплотнений, переходников, уплотнительных колец и т.п.
Контрольное тестирование 0.1% раствора пептона, предназначенного для анализа на стерильность (RQC пептона)
Тестирование поставляемых материалов: упаковочных мешков, апиrogenных шлангов, целита (SuperCel)
Тестирование поставляемых материалов: шланги
Контрольное тестирование чашек «Rodac», осадочных планшетов, чашек с трипсинизированным соевым агаром (TCA) и индикаторных полосок RCS
Контрольное тестирование реактивов
Контрольное тестирование 0.1% раствора пептона, предназначенного для анализа на стерильность
Контроль степени чистоты ниацина, витамина В1, витамина В6 и урацила с использованием ЖХВР
Уксусная кислота
Тест на идентичность борной кислоты
Тест на идентичность бромокрезоло зеленого
Хлорид кальция
Пантотенат кальция
Казаминовая кислота (техническая)
Реакционная камера N-Z, сертифицированные казаминовые кислоты
Тест на идентичность лимонной кислоты

Тест на идентичность кварца фиолетового
Тест на идентичность сульфата меди
Цианокобаламин
Тест на идентичность оксалата аммония
Тест на идентичность/степень чистоты циклодекстрина В
L-цистеин
Цистеин
Тест на идентичность DEAE-SEPHADEX (анионитового фильтра)
Декстроза
Тест на идентичность/степень чистоты дитиотреита
Тест на идентичность/степень чистоты этаноламина
Хлорид железа
Тест на идентичность N-ацетил DL триптофана с использованием УФ-спектрофотометрии
Идентичность гептагидрата сульфата железа
Идентификация формальдегида
Тест на идентичность фетуина
Тест на идентичность/степень чистоты глутаминовой кислоты
Тесты на идентичность/степень чистоты мононатрия-глутамата
Идентичность глутатиона
Идентификация глицерина
Тест на идентичность глицина
Соляная кислота
Йод
Идентичность сульфата канамицина
Хлорид марганца
Тест на идентичность агара
Сульфат магния
Мальтоза
Хлорид магния
Тест на идентичность сульфата ртути
Тест на идентичность метила красного
Обезжиренное сухое молоко – киноварь
Ниацин
Идентификация фенола
Идентификация пимелиновой кислоты
Идентификация хлорида калия
Тест на идентичность хлорида алюминия
Йодид калия
Идентификация двухосновного фосфата калия
Идентификация одноосновного фосфата калия
Тест на идентичность сульфата калия
Тест на идентичность тиоцианата калия
Тесты на идентичность/степень чистоты пролина
Идентификация протеозопептона
Идентификация гидрохлорида пиридоксина
Тест на идентичность рибофлавина
Нитрат серебра
В-аланин
Тест на идентичность о-сафранина
Тест на идентичность силикона 365 фирмы «Доу Корнинг»
Идентификация ацетата натрия
Бикарбонат натрия
Борнокислый натрий
Тест на идентичность карбоната натрия
Тест на идентичность каприлата натрия
Холат натрия
Хлорид натрия

Тест на идентичность гидроокиси натрия
Тест на идентичность сульфата алюминия
Лактат натрия
Двухосновный безводный фосфат натрия
Одноосновный моногидрат фосфата натрия
12-гидроокись тринатрия фосфата
Тест на идентичность тиосульфата натрия
Крахмал
Сахароза
Тест на идентичность/степень чистоты тетранитрометана (ТНМ)
Идентичность хлоргидрата тиамин
Тимерозаль
Тест на идентичность серной кислоты
Тест на идентичность хлорида бария
Тиогликолевая кислота
Идентичность/степень чистоты трисаминометана (оксиметила)
Урацил
Тест на идентичность дрожжевого экстракта
Сульфат цинка
Тест на идентичность фосфорной кислоты
Тест на идентичность противовспенивающей присадки
Тест на идентичность аскорбиновой кислоты
Тесты на идентичность/степень чистоты хлороформа (СНС 13)
Тест на идентичность и определение степени чистоты мочевины
Тест на идентичность биотина
Идентичность фосфорной кислоты (кислотного дезинфектанта)
Идентичность каустического хлорированного очистительного средства для санитарной очистки на месте (СІР)
Цианоген (бромид)
Идентификация гидроокиси калия
Тест на идентичность высокоскоростного потока ALD-актигеля и сопрягающих растворов
Тест на идентичность сефарозы
Цианоборогидрид натрия
7-гидроокись двухосновного фосфата натрия
Определение степени чистоты и относительной плотности 95% этилового спирта
Эксплуатация аппарата FTIR, модель 1620, для определения идентичности и проверки степени чистоты химических веществ
Тестирование Отделом QC поступающих компонентов сырья
Тестирование поступающих материалов: фильтры
Тестирование поступающих материалов: листов-вкладышей, рекламных проспектов и этикеток
Фильтрация обработанного формальдегидом столбнячного токсина
Производство столбнячного токсина/анатоксина: блоксхема
Центрифугирование пробных образцов
Сертификация токсинопроизводящей способности казеиновых гидролизатов
Определение кальция в казеиновых гидролизатах, предназначенных для столбнячной культуры
Санитарная очистка стеклосуды и валидация качества очистки
Микробиологический мониторинг биобезопасных вытяжных шкафов (BSC) для работы со столбнячной культурой
Калибровка весов с верхней загрузкой «Ohaus 4000D»
Использование и калибровка рН-метра «Орион № 501»
Мониторинг рабочих параметров термостатов, холодильных камер, морозильников и холодильников
Стандартизация термометров

Biomanguinhos/FIOCRUZ, Предприятие по изготовлению вакцины против желтой лихорадки (Бразилия)

Варианты СПД, связанные с производством вакцины против желтой лихорадки

Перечень А:

Эксплуатация автоклавов
Контроль за работой автоклавов с использованием биологических индикаторов
Стандартизация символических обозначений биобезопасности
Эксплуатация стиральной машины для одежды
Верификация цветности вакцины против желтой лихорадки
Контроль и ведение учета протоколов на растворители и вакцины
Контроль и ведение учета руководств по эксплуатации оборудования и контрольно-измерительных приборов
Ежедневный контроль температуры
Просвечивание куриных яиц, тип SPF⁴
Отбор куриных яиц, тип SPF
Инкубация куриных яиц, тип SPF
Разработка и применение контрольных карт для фракций с дефектом
Замораживание и хранение эмбриональной пульпы
Размораживание эмбриональной пульпы
Процесс розлива вакцины против желтой лихорадки
Калибровка прецизионных весов
Эксплуатация прецизионных весов
Поставка лабораторных животных, продуктов животного происхождения и сырья
Методические рекомендации, регламентирующие доступ персонала на производственные участки предприятия «Bio-Manguinhos»
Методические рекомендации по размещению заказов на импортные материалы
Порядок выполнения транспортных операций с материалами и их хранение
Эксплуатация канальных сушильных печей
Контроль влажности
Инокуляция куриных яиц, тип SPF
Подготовка и проведение внутренних аудиторских проверок
Этикетирование эталонных материалов, используемых в рамках СПД
Приемка материалов
Верификация термометров по максимальной и минимальной температуре
Сообщения о случаях отклонения от установленных требований и корректирующие меры
Счетчик атмосферных частиц и измерение скорости воздушного потока в вытяжных ламинарных шкафах
Определение рН вакцины против желтой лихорадки
Калибровка рН-метров

⁴ Прим. переводчика:

От англ. «specified pathogen-free animal» (SPF) – экспериментальное животное, свободное от патогенных микробов; гнотобиот.

Эксплуатация аппарата для розлива
Сбор эмбрионов после введения инокулята и подготовка эмбриональной пульпы
Подготовка материала для стерилизации в автоклавах
Подготовка материала для стерилизации в канальных сушильных печах
Калибровка манометров
Кодификация препарата
План калибровки вторичных эталонов
Определение остаточной влажности в вакцине против желтой лихорадки
Стандартизация порядка уборки и дезинфекции помещений
Эксплуатация термометра RTD
Технические требования к оборудованию, предназначенному для экспериментальных животных, которые не содержат патогенных микроорганизмов
Технические условия на вакцину против желтой лихорадки
Технические условия на растворитель к вакцине против желтой лихорадки
Проведение процесса стерилизации в автоклаве
Проведение процесса стерилизации в канальной сушильной печи
Процесс разработки вариантов СПД и их форматирование
Верификация, согласование и выпуск отредактированных вариантов СПД
Система кодификации СПД
Контроль выполнения СПД
Рейтинг поставщиков и их аудиторские проверки на соответствие установленным требованиям
Стандартизация рабочей одежды
Контроль за использованием ярлыков, предназначенных для маркировки этапа калибровки контрольно-измерительных приборов
Визуальный осмотр вакцины против желтой лихорадки
Процесс мониторинга системы очистки воды

Перечень В:

Определение содержания аммиака в составе растворителя к вакцине против желтой лихорадки и кори
Архивное хранение выпущенных иммунобиологических препаратов
Аспирация эмбриональной пульпы
Аспирация вирусной суспензии
Эксплуатация автоклавов
Эксплуатация автоматической упаковочной линии
Технические условия на бутиловые резиновые пробки
Центрифугирование эмбриональной пульпы
Определение содержания хлорида в составе растворителя к вакцине против желтой лихорадки и кори
Укупоривание вакцины против желтой лихорадки
Отбор проб дистиллированной воды на химический анализ
Определение теплопроводности растворителя к 5-дозному флакону с вакциной против желтой лихорадки и кори
Процесс стерилизации культуральных сред
Отправка грузов с вакциной против желтой лихорадки
Составление рецептуры вакцины против желтой лихорадки
Розлив серии вакцины против желтой лихорадки
Лиофилизация вакцины против желтой лихорадки
Технические условия на стеклянные флаконы для парентеральных препаратов
Тест на идентичность вакцины против желтой лихорадки
Процесс стерилизации инфекционных материалов
Процесс стерилизации материалов, предназначенных для инокуляции
Эксплуатация печатного станка для этикеток
Эксплуатация линии ручной упаковки
Определение среднего объема растворителя к вакцине против желтой лихорадки и кори
Определение среднего веса вакцины против желтой лихорадки

Техническое обслуживание игл
Эксплуатация печей
Хранение упакованных иммунобиологических препаратов
Подготовка упаковочных материалов и контроль за их использованием
Определение рН растворителя к вакцине против желтой лихорадки и кори
Определение специфической активности эмбриональной пульпы для вакцины против желтой лихорадки
Определение специфической активности вакцины против желтой лихорадки
Подготовка раствора «Beaker» для дезинфекции асептического участка
Подготовка дезинфектанта для использования на асептическом участке
Подготовка 70% раствора спирта для использования на асептическом участке
Подготовка раствора формалина для фумигации
Подготовка игольных амортизаторов для защиты стекла
Подготовка материала для отбора
Подготовка материала для инокуляции
Подготовка материала для производства вакцин
Подготовка защитного колпачка пластмассовой пробки для бутылочек на 1000 мл
Подготовка защитного колпачка резиновой пробки для бутылочек на 1000 мл
Подготовка пробок для тубиков с культуральными средами
Подготовка пробок для емкостей «Erlenmeyer»
Подготовка пробок для измерительных цилиндров
Подготовка сульфохроматного раствора
Подготовка йодированного спиртового раствора
Процесс производства растворителя к вакцине против желтой лихорадки
Подготовка и проведение внутренних аудиторских проверок
Получение и хранение предназначенных для упаковки иммунобиологических препаратов
Получение, осмотр и этикетирование материалов на территории склада
Порядок отчетности и принятие корректирующих мер на случай несоответствия полученных или готовых препаратов установленным требованиям
План выборочного контроля при поступлении материалов, их технологической переработке и при визуальном осмотре готовой продукции
Подготовка выпущенной серии иммунобиологического препарата для отправки заказчику
Обработка силиконовым составом резиновых пробок к флаконам на 3 мл
Процесс стерилизации материалов, предназначенных для отбора
Процесс стерилизации материалов, предназначенных для производства вакцины
Хранение вакцины против желтой лихорадки
Определение термоустойчивости вакцины против желтой лихорадки
Мойка резиновых пробок для бутылочек на 1000 мл
Мойка резиновых пробок для флаконов на 3 мл
Процесс мойки материала для инкубации и отбора, а также для производства вакцины
Получение дистиллированной воды

Gerencia General de Biologicos y Reactivos, Мехико (Мексика)

СПД по производству вакцины АКДС

- Выборочный контроль сырья
- Тестирование сырья
- Уборка и санитарная очистка чистых производственных помещений
- Мойка стеклопосуды
- Стерилизация стеклопосуды
- Подготовка культуральных сред
- Подготовка и стерилизация чистой спецодежды
- Подготовка системы посевной серии
- Введение инокулята в ферментёры
- Получение клеток из культуры
- Детоксикация культур и токсинов
- Сепарация клеток
- Процесс очистки анатоксинов
- Асептическое фильтрование анатоксинов
- Выборочный контроль препаратов в процессе их технологической переработки и при выпуске готовой продукции
- Подготовка адьюванта
- Смешивание
- Розлив, укупоривание пробками и герметизация
- Приемочный контроль
- Эtiquetирование
- Стерилизация в печах и автоклавах

Контроль качества

Контроль единичных серий выращенной биомассы

- Рост популяции бактерий: интенсивность размножения, мутность, рН и скорость токсинообразования
- Чистота культуры
- Очистка

Контроль анатоксинов в очищенной партии полуфабриката

- Стерильность
- Специфическая токсичность
- Реверсия токсичности
- Степень чистоты антигена
- Содержание формалина

Контроль готового полуфабриката

- Содержание консерванта
- Содержание адьюванта
- Стерильность
- Специфическая токсичность
- Специфическая активность
- рН

Контроль ампулированного препарата

- Идентичность
- Стерильность
- Специфическая активность
- Безвредность
- Содержание адьюванта
- Содержание консервантов
- рН
- Приемочный контроль
- Стабильность

Прочее

- Подготовка и обучение персонала
- Порядок проведения контроля за внесением изменений
- Форматы документов
- Отчетные материалы
- Приложения

Приложение 3:

Библиографический перечень научных статей и публикаций

- (1) American Association for the Accreditation of Laboratory Animal Care. Outline for Description of Institutional Animal Care and Use Program, (with reference to Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. DHHS Publication, Revised 1985), 1992
- (2) Austin P.R., Design and Operation of Pharmaceutical Bio-cleanrooms and Aseptic Areas. Contamination Control Seminars, Michigan, 1994
- (3) Australia. Therapeutic Goods Administration, Australian Code of Good Manufacturing Practice For Therapeutic Goods-Medicinal Products, August 1990
- (4) Canada, Drugs Directorate Guidelines. Acceptable Methods. Health Protection Branch, Health Canada, 1994
- (5) Canada, Drugs Directorate Guidelines. Good Manufacturing Practices (GMP) Guidelines, Consultation Draft Fourth Edition. Health Protection Branch, Health Canada, 1995
- (6) Chapman K.G., Fields T.J., Smith B.C., "Q.C." Pharmaceutical Technology, January 1996, pp. 74-79
- (7) Commission of the European Communities. Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products. The Rules Governing Medicinal Products in the European Community, Volume IV, Jan 1992
- (8) Commission of the European Communities. Stability Tests on Active Ingredients and Finished Products (July 1988). Guidelines on the Quality, Safety and Efficacy of Medicinal Products for Human Use, The Rules Governing Medicinal Products in the European Community, Volume III, 1988
- (9) DeSain C., Documentation Basics That Support Good Manufacturing Practices. Advanstar Communications, OH, 1993
- (10) DeSain C., Standard Operating Procedures and Data Collection Forms, Documentation Basics, BioPharm, October 1991, pp. 22-29
- (11) Guideline for Good Manufacturing Practice in Egypt, Faculty of Pharmacy, Cairo University, Central Administration of Pharmacy, WHO, 1994
- (12) IES. Microorganisms in Cleanrooms, Contamination Control Division Recommended Practice 023.1. IES-RP-CC023.1, Institute of Environmental Sciences
- (13) IES. Testing Cleanrooms, Contamination Control Recommended Practice 006.2, IES-RP-CC006.2, Institute of Environmental Sciences
- (14) International Organization for Standardization. Quality Systems: ISO 9000-1, ISO 9001, ISO 9002, ISO 9003, ISO 9004-1, Geneva, 1994
- (15) Lanese J., A Model Standard Operating Procedure for Validation, The Documentation Department. Vol 1, Number 4, Journal of Validation Technology, August 1995, pp.60-77
- (16) Peine I.C., Quality Assurance Compliance, Procedures for Pharmaceutical and Biotechnology Manufacturers. Interpharm Press, IL, 1994
- (17) The Gold Sheet, FDA's Inspection Concern for Bulk Pharmaceutical Chemical Firms,

- Quality Control Reports, The Gold Sheet, FDC Reports Inc., 1995
- (18) U.S. Code of Federal Regulations, Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals (Part 211), Food and Drug Administration, DHHS, 21 CFR CH.1, 4-1-95 Edition
 - (19) U.S. Code of Federal Regulations, Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing, Processing, Packing or Holding of Drugs; General (Part 210), Food and Drug Administration, DHHS, 21 CFR CH.1, 4-1-95 Edition
 - (20) USP. Microbiological Evaluation of Clean Rooms and Other Controlled Environments <1116>, In-Process Revision, Pharmacopoeial Forum, The United States Pharmacopoeial Convention, Inc., Volume 21, Number 2, March-April 1995
 - (21) WHO Expert Committee on Biological Standardization, Good Manufacturing Practices for Biological Products. Technical Report Series No. 822 Annex 1, WHO Geneva, 1992
 - (22) WHO Expert Committee on Biological Standardization. Guidelines for Performing One-Dilution Tests for Ensuring that Potencies of Diphtheria and Tetanus Toxoid Containing Vaccines are Above the Minimum Required by WHO, WHO Geneva, BS/89.1618,1989
 - (23) WHO Expert Committee on Biological Standardization. Potency Determination in Mice of Diphtheria Toxoid in Vaccines by Serum Neutralization of Diphtheria Toxin in Vero Cell Cultures, WHO Geneva, BS/89.1613 Rev. 1, 1990
 - (24) WHO Expert Committee on Biological Standardization. Requirements for Diphtheria, Tetanus, Pertussis and Combined Vaccines. Technical Report Series No. 800 Annex 2, WHO Geneva, 1990
 - (25) WHO Expert Committee on Biological Standardization. Requirements for Poliomyelitis Vaccine (oral). Technical Report Series, No. 800 Annex 1, WHO Geneva, 1990
 - (26) WHO Expert Committee on Biological Standardization. Requirements for Yellow Fever Vaccine (and Addendum 1987), Technical Report Series No. 594, Annex 1, 1975, and Technical Report Series No.771 Annex 9, 1988, WHO Geneva
 - (27) WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products. Technical Report Series No. 823 Annex 1, WHO Geneva, 1992
 - (28) WHO Laboratory Methods for the Testing for Potency of Diphtheria (D), Tetanus (T), Pertussis (P) and Combined Vaccines, WHO, Geneva, Restricted Document, BLG/92.1
 - (29) WHO Laboratory Methods for the Titration of Live Virus Vaccines Using Cell Culture Techniques, For laboratories operating in support of the Expanded Programme on Immunization, Biologicals Unit, WHO, Geneva, Restricted Document, BLG/EPI/89.1
 - (30) WHO Manual of Laboratory Methods for Potency Testing of Vaccines used in the WHO Expanded Programme on Immunization. WHO/BLG/95.1
 - (31) WHO Production and Control of Tetanus Vaccine (Training Curriculum). WHO/VSQ/GEN/94.01- 94.11
 - (32) Whyte W, Donaldson N., How to Clean a Cleanroom. Microcontamination, November 1987

Включены дополнительно в процессе рецензирования и редактирования:

- (33) U.S. Current Manufacturing Practice: Proposed Amendment of Certain Requirements for Finished Pharmaceuticals, Food and Drug Administration, Federal Register, vol 61, No 87, May 1996.
- (34) Loftus B.T, Nash R.A. Pharmaceutical Process Validation. Marcel Dekker Inc., 1984, p 227.

Приложение 4: Глоссарий

(Номера ссылок в скобках соответствуют позициям из библиографического перечня в Приложении 3. Использовались предложенные ВОЗ определения при наличии таковых).

- Критерии приемлемости/приемки (acceptance criteria) – технические условия на изготовление изделия и критерии приемки/браковки, как например, приемлемый уровень качества и неприемлемый уровень качества наряду с соответствующим планом выборочного контроля, который необходим для принятия решения по поводу приемки или браковки серии или партии препарата (или любых других подходящих подгрупп единиц продукции). (19)
- Аварийные уровни (action levels) – уровни микробиологического загрязнения, которые регламентированы стандартным порядком действий, и при превышении которых начинается процесс расследования случая и принятия по результатам расследования корректирующих мер. (20)
- Воздухопробозаборник (air sampler) – приспособление или оборудование, обеспечивающее забор дозированного объема воздуха за определенное время для определения состояния атмосферного воздуха по взвешенным частицам или по микробному обсеменению в регулируемых условиях внешней среды. (20)
- Количество атмосферных частиц (airborne particulate count) (или общее количество взвешенных веществ, обнаруживаемых в атмосферном воздухе (total particulate count)) – частицы с диаметром 0.3 мкм, 0.5 мкм и более. При ограничении количества таких частиц используется понятие максимально допустимого количества частиц на кубический метр воздуха (или на кубический фут воздуха). (20)
- Количество воздушно-капельных жизнеспособных частиц (airborne viable particulate count) (или общее количество воздушно-капельных жизнеспособных микроорганизмов (total airborne aerobic microbial count)) – при ограничении численности популяции микроорганизмов это количество соответствует максимальному числу колониеобразующих единиц (КОЕ) на кубический метр воздуха (или на кубический фут воздуха), которое ассоциируется с Классом чистоты регулируемой среды на основании количества атмосферных частиц. (20)
- Воздушный шлюз (airlock) – закрытое пространство, которое ограничено с обеих сторон двумя или большим количеством дверей и находится между двумя или большим количеством помещений, например, с разными Классами чистоты, в целях контроля воздушного потока между этими помещениями тогда, когда необходимо в них пройти. Воздушный шлюз спроектирован с учетом нахождения в нем людей или предметов и для прохождения по нему людей или проноса предметов. (27)
- Сигнальные уровни (alert levels) – уровни микробной контаминации, которые регламентированы стандартным порядком действий, и при превышении которых должно начинаться расследование случая, чтобы обеспечить дальнейший контроль над ситуацией. В каждом конкретном случае сигнальные уровни будут зависеть от специфики работы предприятия и определяться на основании данных

предварительного обследования по программе мониторинга внешней среды. Установленные таким образом сигнальные уровни могут быть пересмотрены по данным анализа тренда в рамках программы мониторинга. Сигнальные уровни будут неизменно ниже аварийных. (20)

Асептическая технология (aseptic processing) – метод производства фармацевтических препаратов и продукции медицинского назначения, предполагающий отдельную стерилизацию препарата и упаковки (емкостей/укупорки или упаковочного материала для изделий медицинского назначения) и процесс расфасовки препарата в емкость и укупоривание последней в строго контролируемой по микробному обсеменению среде. (31)

Аудит (audit) – инспектирование предприятий, а также контрольная проверка правильности выполнения функций или ведения рабочей документации. (31)

Уполномоченное лицо (authorized person) – лицо, ответственное за выпуск партий готового продукта для реализации в торговой сети. В некоторых странах принято, чтобы комплект документов, на основании которых фирма-изготовитель выпустила партию готовой продукции, был подписан уполномоченным сотрудником производственного отдела, а результаты испытаний партии – уполномоченным сотрудником отдела контроля качества, ответственным за выпуск серии препарата. (27)

Партия (или серия) (batch (or lot)) – определенное количество сырья, упаковочных материалов или продукта, подвергшихся переработке за одну или целую серию технологических операций таким образом, чтобы в конечном итоге можно было получить однородную продукцию. В случае непрерывного производственного цикла партия препарата должна соответствовать определенному этапу производственного процесса, который характеризуется своей предполагаемой однородностью. Иногда возникает необходимость в том, чтобы поделить партию на несколько суб-партий, которые впоследствии объединяют для формирования окончательной однородной партии. (27)

Номер партии (или серии) (batch number (or lot number)) – определенным образом заданная комбинация цифр и/или буквенных обозначений, по которым можно идентифицировать конкретную партию препарата согласно информации на этикетках, в протоколах сопровождения партии или в актах о проведении анализа и т.п. (27)

Система нумерации партии препарата (batch numbering system) – стандартный порядок действий, в котором изложены подробные сведения о порядке номерного обозначения партии препарата. (27)

Протокол сопровождения партии препарата (ПСПП) (batch records) – весь комплект документов, на основании которых фирма-изготовитель выпустила партию полуфабриката или же готовой продукции. В этих документах содержатся все сведения по выпуску каждой партии препарата, а также дано описание всех обстоятельств, непосредственно повлиявших на качество готовой продукции. (27) (В публикации под № 27 подшивка документов, связанных с процессом производства, именуется «протоколом переработки партии препарата» (batch processing records), тогда как комплект документов, связанных с производством работ по упаковыванию, именуется «протоколом расфасовки партии препарата» (batch packaging records)).

Бремя бактериологической нагрузки (bioburden) – общее количество микроорганизмов,

обнаруженных внутри или на поверхности объекта непосредственно перед стерилизацией последнего. (20)

Биогенератор (biogenerator) – локализованная система, например ферментёр, куда вместе с другими материалами вносят биологические агенты с тем, чтобы создать условия для их размножения или продуцирования ими при реакции с другими материалами прочих субстанций. Как правило, биогенераторы снабжены устройствами для регулировки, контроля, подсоединения другой аппаратуры, добавления или удаления материала. (7) (также носит название «биореактор» (bioreactor))

Биологические агенты (biological agents) – микроорганизмы, в том числе полученные путем генной инженерии, клеточные культуры и эндопаразиты, будь то патогенные или непатогенные. (7)

Полуфабрикат (bulk product) – любой продукт, прошедший все стадии переработки вплоть до окончательной расфасовки, но не пройдя ее. (27)

Калибровка (calibration) – комплекс действий, посредством которых в контролируемых условиях устанавливается взаимосвязь между показаниями измерительного прибора или измерительной системы (особенно при взвешивании), включая системы регистрации и контроля, или между величинами, полученными при определении параметров материала, по результатам сравнения с соответствующими известными параметрами вторичного эталона. Должен существовать интервал значений, в пределах которого результаты измерений будут считаться приемлемыми. (27)

Банк клеток (cell bank):

система банка клеток (cell bank system) – система банка клеток представляет собой такую систему, при которой обеспечивается производство препарата из клеточной культуры, выращенной из одного и того же маточного банка клеток (с неизменной идентичностью и отсутствием контаминации). Обеспечивается посев определенного количества емкостей из маточного банка клеток для получения рабочего банка клеток. Система банка клеток проходит процесс валидации на уровень пассирования или число раз удвоения популяции сверх той, которая достигается в процессе серийного производства.

маточный банк клеток (master cell bank) – клеточная культура (с неизменной идентичностью), расфасованная в отдельные емкости за один присест, подвергнутая совместной обработке, чтобы сохранить однородность, и отсортированная таким образом, чтобы обеспечить стабильность. Маточный банк клеток обычно хранят при температуре -70 °C или ниже.

рабочий банк клеток (working cell bank) – клеточная культура, выращенная из маточного банка клеток и предназначенная для подготовки клеточных культур к серийному производству. Рабочий банк клеток обычно хранят при температуре -70 °C или ниже. (7)

Культура клеток (cell culture) – результат роста *in-vitro* вне всякой связи с многоклеточными микроорганизмами. (7)

Сертификация (certification) – документальное подтверждение, которое дают компетентные органы в том, что освидетельствование системы, калибровка, валидация или повторная валидация проводились должным образом, и полученные

результаты являются приемлемыми. (34)

Чистый (производственный) участок (clean area) – участок, где обеспечиваются определенные параметры контроля за состоянием внешней среды по взвешенным частицам и микробному обсеменению, причем его обустройство и режим эксплуатации позволяют уменьшить вероятность проникновения, образования и сохранения загрязнителей в границах участка. (27)

Чистое (производственное) помещение (clean room) – помещение, внутри которого обеспечивается регулирование концентрации воздушно-капельных частиц в соответствии с Классом чистоты по атмосферным частицам. Кроме того, внутри такого помещения контролируется концентрация микроорганизмов; также задан определенный Класс чистоты по уровню микробного обсеменения воздушной среды, поверхности объектов и рабочей одежды персонала. (20)

Чистый (производственный) участок/участок с локализацией потенциальной биологической опасности (clean/contained area) – участок, обустройство и режим эксплуатации которого позволяют одновременно обеспечить соблюдение требований, предъявляемых к чистому производственному участку и участкам с локализацией потенциальной биологической опасности. (7)

Компонент (component) – любые ингредиенты, используемые при производстве лекарственного препарата, в том числе и такие, которые могут не входить в состав данной лекарственной формы. (19)

Участок с локализацией потенциальной биологической опасности (contained area) – участок, обустройство и режим эксплуатации которого (равно как и дополнительное вентиляционное оборудование и установки фильтрации воздуха) позволяют предотвращать проникновение во внешнюю среду биологических агентов, находящихся внутри участка. (7)

Локализация потенциальной биологической опасности (контейнмент) (containment) – действие, цель которого заключается в локализации какого-либо биологического агента или иного фактора в пределах ограниченного пространства:

первичный контейнмент (primary containment) – система локализации потенциальной биологической опасности, которая позволяет предотвратить утечку биологического агента во внешнюю производственную среду. Система предполагает использование герметичных емкостей или вытяжных шкафов одновременно с обеспечением безопасности рабочих процедур.

вторичный контейнмент (secondary containment) – система локализации потенциальной биологической опасности, которая позволяет предотвратить утечку биологического агента во внешнюю среду или на другие производственные участки. Система предполагает использование помещений, оснащенных специальным вентиляционным оборудованием, наличие воздушных шлюзов и/или стерилизаторов для выпускаемых материалов, одновременно обеспечивая безопасность рабочих процедур. Во многих случаях она может способствовать повышению эффективности первичного контейнмента. (7)

Контроль (control) – органы контроля можно сравнить с чем-то, что не известно по составу, причем все они подлежат анализу в одни и те же сроки, при одних и тех же условиях проведения испытаний и с использованием одного и того же метода. Результаты таких испытаний служат для расчета среднего и среднеквадратического отклонения теста. Органы контроля предназначены для измерения точности. (4)

- Регулируемая среда (controlled environment) – любая рабочая зона на участке с асептическим производством, в пределах которой обеспечивается регулировка определенного уровня содержания атмосферных частиц и микроорганизмов в соответствии со спецификой мероприятий, проводимых в условиях такой среды. (20)
- Корректирующее действие (corrective action) – необходимые меры, перечисленные в стандартном порядке действий и предпринимаемые в случае превышения «Аварийных уровней» (Action levels). (20)
- Критический процесс (critical process) – процесс, который может вызвать отклонение в параметрах качества фармацевтического препарата. (27)
- Перекрестная контаминация (cross-contamination) – контаминация какого-либо исходного материала, промежуточного или готового продукта примесью другого исходного материала или продукта в процессе производства. (27)
- Изоляты объектов внешней среды (environmental isolates) – культуры микроорганизмов, изолированные из проб субстратов внешней среды в результате ее мониторинга и входящие в состав микрофлоры системы антисептической обработки. (20)
- Программа мониторинга внешней среды (environmental monitoring program) – программа, оформляемая документально и проводимая согласно стандартному порядку действий, в котором подробно изложены процедуры и методы мониторинга содержания атмосферных частиц и микроорганизмов в пределах регулируемой среды (в воздушной среде, на поверхности объектов и рабочей одежде персонала). Программа предполагает наличие мест забора проб, определенную периодичность взятия проб, а также проведение расследования и корректирующие действия, которые должны последовать в случае превышения «Сигнального или аварийного уровней» (Alert or Action levels). Здесь также приводится описание методологии по анализу тренда. (20)
- Готовый продукт (finished product) – продукт, прошедший все стадии производства, включая его окончательную расфасовку и этикетирование. (27)
- Технологический контроль (in-process control) – контрольные проверки, проводимые в процессе производства с тем, чтобы мониторить, а при необходимости и корректировать, производственный процесс в целях обеспечения соответствия продукта техническим условиям. Контроль за состоянием внешней среды или за работой оборудования можно также рассматривать как составную часть технологического контроля. (27)
- Промежуточный продукт (intermediate product) – частично переработанный материал, который должен пройти последующие технологические циклы прежде, чем стать полуфабрикатом. (27)
- Серия (lot) – (см. толкование терминов в связи с понятием «партия» (batch)). (27)
- Изготовление (manufacture) – все действия, связанные с закупкой материалов и продуктов, процессом производства, контролем качества, выпуском серии препарата и его хранением, отправкой готовой продукции и соответствующими органами контроля. (27)
- Производственный регламент (master formula) – документ или набор документов, где приводится подробное описание необходимых исходных материалов с указанием

их количества и вида упаковочных материалов, операций и правил техники безопасности, которые необходимо соблюдать при выпуске определенного количества конечного продукта, а также инструкции по переработке, в том числе порядок контроля качества продукции в процессе ее изготовления. (27)

Основное досье (master record) – документ или набор документов, лежащих в основе технической документации на партию препарата (формуляр протокола сопровождения партии препарата (blank batch record)). (27)

Поток материальных ресурсов (material flow) – поток материальных ресурсов и персонала в пределах регулируемой среды должен соответствовать конкретной и документально оформленной маршрутной схеме, которая составлена таким образом, чтобы снизить или свести к минимуму потенциальную вероятность загрязнения микроорганизмами выпускаемого продукта/его укупорки/емкости для расфасовки. Отклонение от предписанной маршрутной схемы может привести к повышению вероятности загрязнения микроорганизмами. Направление потока материальных ресурсов/персонала может быть изменено, однако последствия таких изменений, с точки зрения микробиологии, должны быть проанализированы ответственными руководителями, официально утверждены и документально оформлены. (20)

Стимулирование роста на питательных средах (media growth promotion) – процедура, непосредственно связанная со стимулированием роста при проведении тестов в стерильных условиях с тем, чтобы продемонстрировать, что питательные среды, используемые программой микробиологического мониторинга внешней среды или в серии испытаний пробных питательных сред, обеспечивают размножение индикаторных микроорганизмов и изолятов, выделенных из проб субстратов внешней среды в результате ее мониторинга. (20)

Упаковочный материал (packaging material) – любой материал, в том числе печатный, применяемый для упаковки фармацевтического препарата, за исключением наружной упаковки, предназначенной для транспортировки или отгрузки. Упаковочные материалы могут быть первичными или вторичными в зависимости от того, находятся ли они в непосредственном контакте с расфасованным продуктом или нет. (27)

Порядок действий (procedures) – описание необходимых процедур, мер предосторожности, а также прямых или косвенных действий в отношении производства медицинского препарата. (7)

Процесс (process) – совокупность взаимосвязанных технических ресурсов и технологических процессов, которые трансформируют вводимые ресурсы в выход готовой продукции. (14)

Инструкции по разработке технологического процесса (processing instructions), см. «Производственный регламент» (master formula). (27)

Зоны контакта с препаратом (product contact areas) – зоны и поверхности в регулируемой среде, непосредственно контактирующие с препаратами, емкостями для их расфасовки или с укупоркой, и микробиологический статус которых может обусловить потенциальную микробную контаминацию системы препарата/емкости/укупорки. После выявления таких зон их тестирование проводится с большей периодичностью, чем тестирование зон и поверхностей, не контактирующих с препаратами. (20)

Производство (production) – все процедуры, связанные с выпуском фармацевтического препарата, включая получение исходных материалов, ведение технологического процесса, расфасовку и получение готового продукта. (27)

Обеспечение качества (quality assurance) – понятие, имеющее широкий смысл и включающее все аспекты, которые в отдельности или совместно влияют на качество препарата. Это весь комплекс мероприятий, имеющих целью обеспечить выпуск фармацевтических препаратов такого качества, которое соответствует их назначению. (27)

Контроль качества (quality control) – раздел правил GMP, касающихся выборочного контроля, технических условий и тестирования, а также имеющих отношение к решению организационных вопросов, ведению рабочей документации и порядку оформления выпуска серии препарата, что гарантирует фактическое проведение необходимых и соответствующих испытаний, равно как и выпуск партии материалов для использования или выпуск серии препарата для реализации или поставок лишь при условии их соответствия удовлетворительному уровню качества. (27)

Управление качеством (quality management) – все мероприятия, связанные с общей функцией управления, благодаря которым определяется политика в отношении качества, соответствующие задачи, сфера ответственности и порядок выполнения таковых посредством таких видов деятельности, как планирование качества, контроль качества, обеспечение качества и улучшение качества в рамках системы обеспечения качества. (14)

Политика в области обеспечения качества (quality policy) – общие намерения и направления деятельности организации в отношении качества, которые официально озвучены высшим руководством. (14)

Качество (quality) – вся совокупность характеристик объекта, благодаря которым последний удовлетворяет как формально установленным, так и подразумеваемым потребностям. (27)

Карантин (quarantine) – статус исходных или упаковочных материалов, промежуточных продуктов или полуфабрикатов, или готовых препаратов, изолированных физически или другим эффективным способом на период принятия решения относительно их выпуска, отбраковки или переработки. (27)

Выверка/сличение (reconciliation) – сопоставление, уточнение допустимого диапазона нормальной вариации между количеством теоретически произведенного или использованного продукта или материалов и фактически произведенным или использованным количеством. (27)

Протокол сопровождения (record) – в этом документе содержатся все сведения по выпуску каждой партии препарата, включая его дальнейшее распределение, а также описание всех обстоятельств, непосредственно повлиявших на качество готовой продукции. (7)

Вторичный эталон (reference standard) – любой материал с известной идентичностью и степенью чистоты или специфической активностью. Официальным вторичным эталоном считается такой, который получен из официального источника,

например, из ВР или USP или от ВОЗ. Допускается получение внутрифирменного вторичного эталона посредством уточнения его параметров идентичности и степени чистоты или специфической активности в сравнении с официальным вторичным эталоном либо путем определения абсолютной степени чистоты с использованием других методов. В зависимости от предполагаемой области применения (в количественном или качественном отношении) и характера проводимого анализа большая или меньшая степень чистоты считается приемлемой. (4)

План выборочного контроля (*sampling plan*) – документально оформленный план с описанием конкретных действий и методов взятия пробных образцов субстратов из регулируемой среды. (20)

Места забора проб (*sampling sites*) – документально оформленные участки с обозначенными границами в пределах регулируемой среды, где осуществляется забор проб для оценки микробного загрязнения. Как правило, в основе выбора конкретных мест забора проб лежит их потенциальный контакт с выпускаемым продуктом/емкостью для расфасовки/укупоркой. (20)

Серия посевного материала (*seed lot*):

система посевной серии (seed lot system) – система посевной серии представляет собой такую систему, при которой обеспечивается производство последовательных партий препарата из одной и той же маточной посевной серии на заданном уровне пассирования. В целях серийного производства из маточной посевной серии готовят рабочую посевную серию. Конечный продукт получают из рабочей посевной серии, причем количество раз его пассирования из маточной посевной серии не превышает число серийных пассажей вакцины без ущерба для ее безопасности и эффективности, если судить по результатам клинических испытаний последней. Происхождение и весь процесс пассирования маточной и рабочей посевных серий подлежит документированию.

маточная посевная серия (master seed lot) – культура того или иного микроорганизма, расфасованная из одной и той же партии в отдельные емкости за один присест таким образом, чтобы обеспечить ее однородность, предотвратить контаминацию и сохранить стабильность. Маточную посевную серию в жидком виде обычно хранят при температуре $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ или ниже. Лиофилизированную маточную посевную серию следует хранить при температуре, гарантирующей сохранение ее стабильности.

рабочая посевная серия (working seed lot) – культура того или иного микроорганизма, взятая из маточной посевной серии и предназначенная для серийного производства. Рабочие посевные серии расфасовывают в отдельные емкости и хранят в тех же условиях, что и маточные посевные серии. (7)

Техническое требование (*specification*) – документ с подробным изложением требований, которым должны соответствовать продукты или материалы, используемые или полученные в процессе производства. Технические условия служат основой для проведения оценки качества. (27)

Стандартный порядок действия (СПД) (*standard operating procedure (SOP)*) – одобренные и изложенные в письменной форме указания по выполнению производственных операций, которые относятся не столько к выпуску конкретного препарата или материала, сколько к общим аспектам (например, к эксплуатации оборудования,

выполнению регламентных работ и содержанию оборудования в чистоте; валидации; поддержанию в чистоте производственных площадей и контролю за состоянием внешней среды; выборочному контролю и надзору). Определенные разделы СПД могут дополнять основное досье технической документации по конкретному препарату или партии полуфабрикатов. (27)

Стерильность (sterility) – приемлемый высокий уровень вероятности того, что препарат, прошедший переработку в асептических условиях, не содержит жизнеспособных микроорганизмов. (20)

Смывы (swabs) – приспособления, используемые для взятия проб со стандартных и нестандартных поверхностей для определения статуса микробного обсеменения. Таким приспособлением обычно является стержень с абсорбирующим тампоном на конце, который увлажняется непосредственно перед тем, как сделать смыв, и используется для взятия пробы с единицы площади определенной поверхности. Затем тампон промывают в стерильном физиологическом растворе или в другом пригодном для этого растворителе, а содержимое добавляют в чашку с агаровой питательной средой, чтобы получить ориентировочную оценку степени обсеменения данной поверхности жизнеспособными микробами. (20)

Система (system) – управляемая структура взаимодействующих видов деятельности и методик, которые объединены между собой в организованное целое. (27)

Теоретический выход (готовой продукции) (theoretical yield) – количество, которое можно произвести на любой соответствующей фазе изготовления, переработки или упаковывания конкретного лекарственного препарата на основании количества используемых для этого компонентов и при условии отсутствия каких-либо потерь или ошибок, допущенных в процессе выпуска продукции. (19)

Приложение 5: Варианты СПД, предоставленные фирмами- изготовителями вакцин

Массачусетские санитарно-бактериологические лаборатории

- 1) Визуальный контроль флаконов с готовой вакциной
- 2) Программа профессиональной подготовки персонала бактериологических лабораторий по действующим правилам GMP
- 3) Микробиологический мониторинг внешней среды в процессе розлива
- 4) Программа борьбы с вредителями
- 5) Анализ «ВСА» на белок. Тест на остаточное содержание препарата на оборудовании и поверхности объектов, прошедших санитарную очистку
- 6) Использование биобезопасных вытяжных шкафов (BSC) и ламинарных шкафов (LFH)

Biomanguinhos /FIOCRUZ (Бразилия)

Перевод на английский выполнен предприятием Biomanguinhos.

- 1) Контроль за соблюдением стандартного порядка действий
- 2) Эксплуатация автоклава с двойной створкой емкостью 4500 л

Gerencia General de Biologicos y Reactivos, Secretaria De Salud, Мехико (Мексика)

Оригиналы документов представлены Мексикой.

Перевод на английский выполнен фирмой GCL Bioconsult.

- 1) Общие правила санитарной очистки и дезинфекции на асептических участках
- 2) Порядок определения содержания (адьюванта) алюминия в вакцине АКДС и столбнячном анатоксине

Массачусетские санитарно-бактериологические лаборатории

1) Визуальный контроль флаконов с готовой вакциной

МАССАЧУСЕТСКИЕ САНИТАРНО-БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЕ ЛАБОРАТОРИИ СТАНДАРТНЫЙ ПОРЯДОК ДЕЙСТВИЙ

ОТДЕЛ: КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ПЕРЕСМОТР: Е СПД В4-В

СОСТАВЛЕН: К. SIMANI	ДАТА: 8/5/95	ВМЕСТО: 9/91
ОДОБРЕНО ОТДЕЛОМ:	ДАТА: 16/5/95	СТР. 1 ИЗ 3
ОДОБРЕНО ОТДЕЛОМ QA:	ДАТА: 16/5/95	ДАТА ВСТУПЛЕНИЯ В СИЛУ: 16.5.95
ПОРЯДОК ДЕЙСТВИЙ: ВИЗУАЛЬНЫЙ КОНТРОЛЬ ФЛАКОНОВ С ГОТОВОЙ ВАКЦИНОЙ		

I. ЦЕЛЬ:

Описание визуального контроля вакцинных препаратов.

II. ПРЕДНАЗНАЧЕНИЕ:

Визуальный контроль вакцины.

III. ОБЯЗАННОСТИ:

Инспекторы Отдела QC по визуальному контролю обязаны выполнять требования настоящего СПД. Начальник Отдела QC или заместитель директора по вопросам управления качеством обязаны просмотреть полученные результаты визуального контроля. Начальник Отдела QC обязан, по мере необходимости, вносить изменения в СПД.

IV. ОБОРУДОВАНИЕ:

Лампа дневного света с темным фоном.
Лампа дневного света с поляризационным светофильтром.

V. ПОРЯДОК ДЕЙСТВИЙ:

Все флаконы с готовой вакциной подлежат визуальному контролю как с использованием поляризационного светофильтра, так и источника дневного света. Все флаконы, входящие в состав серии препарата, осматриваются отдельно в течение 5 сек. под каждым типом источника света. За это время допускается визуальный контроль только одной серии. Поэтому, до начала осмотра необходимо убрать все лишнее с места проведения такой процедуры. Запись о предпринятых действиях должна быть занесена в журнал под названием «Подготовка рабочего места».

A. Критерии приемки/браковки флаконов

1. Критерии выбраковки ввиду инородных частиц

Флаконы подлежат выбраковке, если обнаруживается что-либо из следующего:

- a) пушинки/пылинки;
- b) крошки от пробки;
- c) частицы силикона;
- d) алюминиевая стружка;
- e) осколки стекла;
- f) другие неидентифицируемые фрагменты.

СПД № В4–В

ПЕРЕСМОТР: Е

СТР. 2 ИЗ 3

ПОРЯДОК ДЕЙСТВИЙ: ВИЗУАЛЬНЫЙ КОНТРОЛЬ ФЛАКОНОВ С ГОТОВОЙ ВАКЦИНОЙ

2. Целостность флакона и отсутствие укупорки

Выбраковка флаконов производится из-за неправильной герметизации, неудовлетворительного гофрирования или по любой другой причине, связанной с укупоркой. На стеклянных флаконах не должно быть трещин или других серьезных дефектов формования, которые перечислены в Разделе I и II (табл. 1).

3. Неточный объем налива

Для оценки точности объема наполнения каждого флакона используется калиброванный флакон. Флаконы с недоливом подлежат выбраковке.

4. Проверка на однородность содержимого флакона

В процессе визуального контроля флаконов с АКДС, СдБК и ДСБК инспекторы Отдела QC должны убедиться в однородности всей серии проверяемого препарата. Флаконы с недостаточной однородностью содержимого подлежат выбраковке.

В. Критерии приемки/браковки серии препарата

Если из серии препарата выбраковывается 10% или более флаконов по причине наличия фрагментов, вся серия препарат подлежит вторичному визуальному контролю. Во время повторного осмотра используются те же критерии, что и при первом визуальном контроле. Если в процессе 2-го осмотра процент забракованных флаконов меньше или равен 2%, то данная серия считается годной по результатам визуального контроля. Если же процент забракованных флаконов превышает 2%, то вся серия препарата вновь подлежит осмотру в третий раз по таким же критериям, как это делалось вначале. Если по результатам третьего осмотра процент выбраковки флаконов меньше или равен 0.5%, то данная серия препарата считается годной. Если же процент выбраковки флаконов окажется более 0.5%, вся серия препарата будет забракована.

С. Ликвидация отбракованных флаконов

Все забракованные флаконы подлежат этикетированию в подтверждение того, что они не отвечают критериям визуального контроля.

Технолог Отдела QC повторно пересчитывает отбракованные флаконы и ставит свою подпись и дату на документе «Отчет о визуальном контроле серии»

ампулированного препарата: ликвидация отбракованных флаконов» (учетная форма IPQC-363).

Отбракованные флаконы, не отвечающие критериям визуального контроля, будут соответствующим образом этикетированы и уложены в контейнер для отходов, который находится в помещении G-27. Выполнением процедуры уничтожения флаконов путем их раздавливания занимается Отдел розлива и распределения. Инспекторы Отдела QC обязаны внести дату ликвидации флаконов в журнал «Ликвидация отбракованных флаконов с готовым препаратом» (учетная форма IPQC-363).

Если серия препарата не проходит окончательного визуального контроля флаконов, то вся она подлежит карантинному хранению с уведомлением об этом начальников Отделов по производству вакцин и розлива и распределения.

D. Сличительный расчет количества флаконов

Сличительный расчет количества флаконов проводится в конце процедуры визуального контроля, причем итоговое количество флаконов, доводимое до сведения инспекторов Отдела QC, должно соответствовать количеству, заявленному Отделом розлива и распределения.

По всем сериям вакцинного препарата подсчет флаконов осуществляется с использованием лотков для доставки пробных образцов, на которых умещается до 284 флаконов на 5 мл или до 179 флаконов на 10 мл или до 215 флаконов на 2 мл.

Если фактически полученные и ожидаемые результаты подсчета флаконов не совпадают, то процесс подсчета следует повторить. Если в итоге повторного подсчета образовавшаяся разница сохраняется, то об этом следует немедленно сообщить заведующему Лабораторией QC или начальнику Отдела QC для принятия корректирующих мер.

ПРИМЕЧАНИЕ: Отдел QC может также прервать работу по визуальному контролю и подождать результатов повторного подсчета, предпринятого Отделом розлива и распределения. Затем Отдел розлива и распределения в своей памятной записке, направляемой в Отдел QA, обязан сообщить о результатах повторного подсчета и объяснить причины разночтений, закрыв тем самым этот вопрос.

VI. ДОКУМЕНТАЦИЯ:

Итоговые данные по результатам визуального контроля серии препарата заносятся в учетные формы под названием «Отчет о визуальном контроле серии ампулированного препарата» (форма IPQC-370). До запланированной даты начала розлива на оригинале учетной формы IPQC «Визуальный контроль серии ампулированного препарата» ставятся инициалы заместителя начальника Отдела QC по административным вопросам, затем для включения необходимых данных эта форма передается в Отдел розлива и распределения. Оригинал учетной формы IPQC-370 подлежит возврату в Отдел QC вместе с серией препарата. Учетная форма наряду с компьютерной распечаткой данных должна быть подписана оператором(ами), а также просмотрена и одобрена начальником Отдела контроля качества. Копии этой формы направляются начальникам Отделов розлива и распределения, фракционирования и обеспечения качества.

ПРОВЕРЕНО ОТДЕЛОМ QC (КЕМ):

Пересмотр: 5/95	Вместо: 9/91	СПД: В4б	IPQC-370
Одобрено Отделом:	Дата: 16.5. 95	Одобрено Отделом QA:	Дата: 16.5. 95

стр. 4 из 4

МАССАЧУСЕТСКИЕ САНИТАРНО-БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЕ ЛАБОРАТОРИИ
– ОТДЕЛ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА –

Отчет о визуальном контроле серии ампулированного препарата
Ликвидация отбракованных флаконов с готовым препаратом

Препарат: _____ Серия №: _____

_____ отбракованных флаконов было пересчитано (дата) ____/____/____ (кем) _____

Следующие отбракованные флаконы были возвращены для фракционирования: _____

Передано в Отдел розлива и распределения: _____

Оставлено в Отделе QC: _____

Дата: ____/____/____ Кем: _____

Количественное распределение:

Флаконы получены (кем): _____ Дата: ____/____/____ .

Одобрено Отделом:	Дата: 16.5. 95	Одобрено Отделом QA:	Дата: 16.5. 95
-------------------	-------------------	----------------------	-------------------

Таблица 1

МАССАЧУСЕТСКИЕ САНИТАРНО-БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЕ ЛАБОРАТОРИИ
– ОТДЕЛ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА –

ДЕФЕКТЫ СТЕКЛЯННЫХ ФЛАКОНОВ

I. КРИТИЧЕСКИЕ ДЕФЕКТЫ

- 1) Острая кромка.
- 2) «Летящая птичка» (стеклянная петля, обычно соединяющая боковые стенки).
- 3) Вплавленная частичка стекла изнутри.
- 4) Насекомое или другие части животного или частицы животного происхождения, загрязняющие стеклянное изделие.
- 5) Истонченные стенки.
- 6) Перекрытое горлышко.
- 7) Свободно болтающийся кусочек стекла внутри, не поддающийся удалению воздушной струей или пылесосом.
- 8) Горлышко со щербинками или неровность контактной поверхности для укупоривания.
- 9) Крылышки (острая оплавленная линия разъема от пресс-формы).
- 10) Номинальная емкость не доходит до нужного объема.
- 11) Емкость выполнена из стекла, состав которого по своей стойкости к химическому воздействию не соответствует техническим условиям.

II. СЕРЬЕЗНЫЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ДЕФЕКТЫ

- 1) Шероховатая или неровная контактная поверхность для укупоривания.
- 2) Резьба со щербинками.
- 3) Габаритные размеры выходят за допустимые пределы.
- 4) Емкость переполнения меньше минимального допуска.
- 5) Номинальная емкость больше, чем предусмотрено по спецификации.
- 6) Инеродное тело внутри бутылочки (плесень, примесь, масло и т.п.).
- 7) Камешки, трещины от нагрева, щёлки.
- 8) Посечки в виде «бабочек».
- 9) Скругленное доньшко.
- 10) Эксцентриситет горлышка.
- 11) Дефект горлышка или венчика в виде пузыря, высота стояния которого либо позволяет дослать пробку до «дна» пузыря, либо препятствует полному укупориванию.
- 12) Неполное дутье при формовании или искривленная конфигурация бутылочки.
- 13) Избыточное дутье (разорванная стенка).
- 14) Изделие имеет запах; изделие загрязнено.

III. СЕРЬЕЗНЫЕ ВНЕШНИЕ ДЕФЕКТЫ

- 1) Габаритные размеры выходят за пределы допустимого, но не являются причиной технологического сбоя.
- 2) Имеет наклон или качается.
- 3) Пузырь, воздушный пузырек.
- 4) Чрезмерная асимметрия или вогнутая форма панельки.
- 5) Неудовлетворительно или недостаточно обработанная поверхность.
- 6) Недопустимая неровность поверхности.

СПД № В4-б
Пересмотр 5/95

Таблица 1 (продолжение)

МАССАЧУСЕТСКИЕ САНИТАРНО-БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЕ ЛАБОРАТОРИИ
– ОТДЕЛ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА –

ДЕФЕКТЫ СТЕКЛЯННЫХ ФЛАКОНОВ

- 7) Большое количество прожилок внутри стенок.
- 8) Потертость стекла.
- 9) Бросающаяся в глаза линия разъема от пресс-формы или шов на горлышке.
- 10) Перекос или несовпадение донной части с корпусом.
- 11) Цвет не соответствует техническим условиям.
- 12) Цветные прожилки или пятнышки внутри стекла.

IV. НЕЗНАЧИТЕЛЬНЫЕ ВНЕШНИЕ ДЕФЕКТЫ

- 1) Посечки.
- 2) «Зернышки» (мелкие воздушные пузырьки).
- 3) Пустые рванины пережога.
- 4) Выбоинки.
- 5) Чешуйки.
- 6) Прилипание.
- 7) Волнистая или рифленая поверхность.
- 8) Маленькие пузыри.

СПД № В4-в
Пересмотр 5/95

2) Программа профессиональной подготовки персонала бактериологических лабораторий по действующим правилам GMP

МАССАЧУСЕТСКИЕ САНИТАРНО-БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЕ ЛАБОРАТОРИИ СТАНДАРТНЫЙ ПОРЯДОК ДЕЙСТВИЙ

ОТДЕЛ: Обеспечение качества	Пересмотр: 1	СПД №: 16GN002
СОСТАВЛЕН: D.A. Povey	Дата: 1/96	Вместо: 8/6/94
ОДОБРЕНО ОТДЕЛОМ:	Дата: 17/5/96	Дата вступления в силу:
ОДОБРЕНО ОТДЕЛОМ QA:	Дата: 20/5/96	Стр. 1 из 3
ПОРЯДОК ДЕЙСТВИЙ: Программа профессиональной подготовки персонала бактериологических лабораторий по действующим правилам GMP		

I. ЦЕЛЬ:

Цель данного СПД состоит в описании программы профессиональной подготовки персонала бактериологических лабораторий по повышению общего уровня знаний и навыков по вопросам GMP.

II. ПРЕДНАЗНАЧЕНИЕ:

Положения этого СПД касаются регулярно проводимых курсов подготовки по GMP для персонала всех структурных подразделений, деятельность которых связана с работой бактериологических лабораторий.

III. ОБЯЗАННОСТИ:

В обязанности персонала Отдела обеспечения качества входят вопросы проведения курсов повышения квалификации по действующим правилам Надлежащей практики организации производства (сGMP).

Кроме того, отдельные структурные подразделения могут самостоятельно проводить учебные мероприятия по вопросам сGMP. Причем такие курсы обучения необязательно должны вписываться в учебную программу Отдела QA. Вместе с тем, ответственность за соблюдение требований СПД и его пересмотр, когда в этом возникает необходимость, возлагается на начальника Отдела QA или заместителя директора предприятия по вопросам управления качеством.

IV. ОБОРУДОВАНИЕ:

Конкретный перечень оборудования будет зависеть от тематики учебного курса.

V. ПОРЯДОК ДЕЙСТВИЙ:

A. Уточните круг вопросов, по которым необходимо провести обучение персонала. Среди возможных тем можно назвать следующие: рабочая документация, основы

микробиологии, правила пользования спецодеждой, возможные источники контаминации, семинар по составлению и оформлению документов, разделы CFR⁵.

В. Учебный курс по той или иной тематике может длиться три или даже шесть месяцев. Сформируйте учебную группу на первый месяц обучения. В течение второго месяца организуйте проведение общих дискуссий по смежной тематике, развесьте учебные плакаты и включите рекламный проспект в очередной выпуск лабораторного информационного бюллетеня или в рассылаемые уведомления о начислении зарплаты. Подведите итоги общелабораторного конкурса за прошедший месяц.

1. **Группа слушателей.** Следите за тем, чтобы учебное занятие длилось не более часа. Сформулируйте цели занятия и перечислите их (написав на доске или продемонстрировав на экране с помощью кодоскопа и т.п.). Включите в процесс обучения несколько следующих элементов:
 - a. предварительный тест;
 - b. примеры из реальной жизни (внутрифирменная документация = журнал контрольных проверок);
 - c. примеры из производственной деятельности отдела и некоторые связанные с этим мероприятия;
 - d. контрольный вопросник; и
 - e. оценка семинара.Не забудьте о методах стимулирования дискуссии. В конце занятия следует вновь обратиться к целям занятия и подытожить пройденный материал.
2. **Общие дискуссии.** Такая форма занятия, как проведение общей дискуссии, может оказаться весьма удачной для закрепления знаний и навыков по использованию уже действующих вариантов СПД или для обсуждения их возможного совершенствования.
3. **Публикации.** Регулярные обращения к тематике занятия способствуют закреплению изучаемого материала.
4. **Конкурс.** Проведение общелабораторного конкурса должно способствовать самостоятельному осмыслению сотрудниками тематики учебного семинара. Каждый конкурс может проходить по своим правилам и оцениваться специалистами Отдела QA.
5. **График проведения занятий.** Семинарские занятия сотрудников отдела могут проводиться в течение недели. В состав слушателей других семинаров могут быть включены представители от четырех или более отделов с учетом пожеланий последних.

С. **Зачеты.** Каждый оператор должен набрать три балла по каждой теме. Зачетные баллы присуждаются по следующим одобренным Отделом QA формам работы:

<u>Вид деятельности</u>	<u>Зачетные баллы</u>
Участие в дискуссии по вопросам GMP	1
Выполнение роли ведущего по вопросам GMP	2
Участие в конкурсе	1/2
Участие в подведении итогов семинара	1/2

⁵ Прим. переводчика:

CFR – 1. catastrophic failure rate (интенсивность катастрофических отказов); 2. constant failure rate (постоянная интенсивность отказов); 3. cumulative failure rate (суммарная интенсивность отказов).

Проведение учебного занятия вне аудитории	2
Ответы на вопросы по пересмотренному варианту GMP за 1994 г.	
Знание учебного модуля	1

СПД №: 16GN002

Пересмотр: 1

Стр. 3 из 3

Порядок действий: Программа профессиональной подготовки персонала бактериологических лабораторий

По мере разработки других видов деятельности будет проводиться их балльная оценка.

Фамилии операторов, не набравших необходимого количества баллов по каждой теме, будут упомянуты в памятной записке на имя начальника или заместителя начальника отдела по месту работы операторов.

VI. ДОКУМЕНТАЦИЯ:

- A. Ведите досье по каждой теме. Подшивайте в нее копии «прозрачек», раздаточных материалов, контрольных вопросников и материалы конкурсов.
- B. Учетная форма IPQA-016 «Посещаемость учебных занятий». Каждый участник обязан в ней расписаться.

VII. ХРОНОЛОГИЯ ПЕРЕСМОТРОВ:

Пересмотр №:	Дата вступления в силу	Изменение
Новый 1	8/6/94	Новый документ Аннулированные ссылки на базу данных по системе отслеживания учебных мероприятий. Важнейшие «периодические» программы профессиональной подготовки.

3) Микробиологический мониторинг внешней среды в процессе розлива

Массачусетские санитарно-бактериологические лаборатории

Стандартный порядок действий

ОТДЕЛ: Обеспечение качества	Пересмотр: В	СПД №: D4
СОСТАВЛЕН (КЕМ): K. Simani/M. Bishara	Дата: 3/93	Вместо: 11/90
ОДОБРЕНО ОТДЕЛОМ:	Дата: 16/4/93	Стр. № 1 ИЗ 3
ОДОБРЕНО ОТДЕЛОМ QA:	Дата: 16/4/93	Дата вступления в силу: 16.4.93
ПОРЯДОК ДЕЙСТВИЙ: Микробиологический мониторинг внешней среды в процессе розлива		

I. ЦЕЛЬ

Цель данного СПД заключается в описании метода и материалов, которые используются для мониторинга бремени бактериологической нагрузки на участке ампулирования во время каждого розлива.

II. ПРЕДНАЗНАЧЕНИЕ

Положения этого СПД касаются исключительно вопросов мониторинга участков розлива, относящихся к комплексу бактериологических лабораторий.

III. ОБЯЗАННОСТИ

Ответственность за выполнение данного СПД возлагается на персонал участка розлива и Отдела QC. Цеховое руководство Отдела QC отвечает за соблюдение данного СПД и его пересмотр, если в этом возникает необходимость.

IV. МАТЕРИАЛ

Для мониторинга процесса розлива используются чашки с агаровой средой двух типов.

A. Контактные чашки

Для облученных контактных чашек «Rodac», выпускаемых Remel или BBL и снабженных двойным культуральным мешочком, используется трипсинизированный соевый агар с добавлением лецитина и эфира полиоксиэтиленовой жирной кислоты 80. При необходимости контактные чашки «Rodac» можно также получить через центральную службу Отдела питательных сред. Эти чашки находятся на карантинном хранении и выпускаются для использования в соответствии с СПД «Контрольное тестирование чашек «Rodac», облученных контактных чашек с двойным культуральным мешочком, осадочных планшетов и чашек TCA». СПД № F1a. До момента использования чашки должны храниться при 2°C-8°C.

B. Чашки с трипсинизированным соевым агаром для щелевого пробоотборника

Для чашек с трипсинизированным соевым агаром используется питательная среда, закупаемая в обезвоженном виде через фирму «Difco». Названные чашки подготавливает бактериолог Отдела QC, используя для этого стерильные чашки Петри 150 x 15 мм. Чашки хранят в карантине и выпускают для использования в соответствии

V. МЕТОД

За день до запланированного розлива из холодильника берут соответствующее количество чашек и помещают на 30 мин. в вытяжной шкаф под источник УФ-излучения. Чашки, выпущенные для использования, осматривают два оператора из Отдела QC. Затем эти чашки помещают в пластмассовый ящик вместе с двумя типовыми формами – «Микробиологический мониторинг воздушной среды в процессе асептического розлива – BG-34» (Форма для жидких препаратов № IPQC-20, Форма для лиофилизированных препаратов № IPQC-21), «Микробиологический мониторинг персонала в процессе асептического розлива – BG-34» (Форма для жидких препаратов № IPQC-22, Форма для лиофилизированных препаратов № IPQC-23), а также копией заполненного формуляра выдачи чашек (Форма № IPQC-024). В дальнейшем все эти материалы передают в Отдел розлива.

СПД №: D4

Пересмотр: В

Стр. № 2 из 3

ПОРЯДОК ДЕЙСТВИЙ: Микробиологический мониторинг внешней среды в процессе розлива

До того, как использовать чашки, сотрудники Отдела розлива производят санитарную очистку и дезинфекцию их внешней поверхности 70% раствором спирта. Персонал Отдела розлива осуществляет визуальный контроль на стерильность всех чашек, полученных из Отдела QC. Далее эти чашки устанавливают на наиболее ответственных участках, а также в местах, где отмечалась ситуация, развивавшаяся по «наихудшему сценарию». Список этих участков и их координаты приводятся в учетной форме «Микробиологический мониторинг воздушной среды в процессе асептического розлива» (Форма для жидких препаратов № IPQC-20, Форма для лиофилизированных препаратов № IPQC-21). Кроме того, в процессе розлива проводится мониторинг персонала, задействованного на линии розлива, по данным обсеменения тех участков одежды, которые перечислены в учетной форме «Микробиологический мониторинг персонала в процессе асептического розлива – BG-34» (Форма для жидких препаратов № IPQC-22, Форма для лиофилизированных препаратов № IPQC-23).

Сразу после окончания розлива чашки должны быть возвращены в Отдел контроля качества и выдержаны от двух до пяти дней в термостате при температуре 30°C -35°C (минимальный срок инкубации – 48 час., однако оптимальной представляется 4-дневная инкубация).

- ПРИМЕЧАНИЕ:
- 1) Всякий раз, когда розлив либо отменяется, либо откладывается на более поздний срок, предназначенные для данного розлива чашки подлежат возврату в Отдел QC. Удалением этих чашек занимается оператор Отдела QC. Для очередного розлива будут выданы новые чашки.
 - 2) Чашки, поступившие в Отдел QC после окончания розлива, подлежат внешнему осмотру оператором QC при закрытой крышке. Чашки с трещинами или другими повреждениями подлежат немедленной отбраковке. Данное обстоятельство должно быть документально зафиксировано в соответствующей стандартной форме.

VI. КРИТЕРИИ ПРИЕМЛЕМОСТИ

Чашка	Сигнальный уровень	Аварийный уровень
Пробоотборник STA	≥ 0.03 КОЕ / фут ³	≥ 0.1 КОЕ / фут ³ или на сигнальном уровне 3 раза подряд
Мониторинг поверхности объектов: не критический участок	≥ 10 КОЕ / участок	3 розлива подряд на сигнальном уровне

критический участок

	≥ 1 КОЕ / участок	≥ 3 КОЕ на отдельном участке или во время 3-х розливов подряд на сигнальном уровне
Мониторинг персонала: некритический участок	≥ 12 КОЕ / человека	во время 3-х розливов подряд на сигнальном уровне или на сигнальном уровне / человека 3 раза подряд
критический участок	≥ 2 КОЕ / человека	≥ 3 КОЕ / человека или 3 розлива подряд на сигнальном уровне или на сигнальном уровне / человека 3 раза подряд

СПД №: D4

Пересмотр: В

Стр. № 3 из 3

ПОРЯДОК ДЕЙСТВИЙ: Микробиологический мониторинг внешней среды в процессе розлива

VII. РЕЗУЛЬТАТЫ

В процессе инкубации чашки подлежат ежедневному визуальному осмотру на предмет роста культуры в течение 4-5 дней. Если в период инкубации наблюдается рост культуры, а количество колониеобразующих единиц превышает сигнальные уровни, то Отдел QC выпускает формуляр «Мониторинг внешней среды – случаи достижения сигнального / аварийного уровней» (Форма № IPQC-025). Этот формуляр показывает, какое количество раз – впервые, дважды или три раза подряд – имело место превышение сигнального или аварийного уровней. После заполнения оператором Отдела QC соответствующих разделов данного формуляра последний необходимо передать на просмотр цеховому руководителю Отдела QC. В дальнейшем этот формуляр следует передать в Отдел обеспечения качества.

Неотложные меры должны предприниматься лишь при превышении аварийных уровней.

В случае превышения аварийных уровней Отдел QA рассылает копии данных всем членам Группы мониторинга внешней среды (ГМВС) с рекомендацией соответствующим специалистам начать процесс расследования. Следует руководствоваться стандартной формой № IPQC-025 и СПД № 211.113b.003. В случае необходимости может состояться совещание ГМВС для оценки ситуации и подготовки рекомендаций по соответствующим корректирующим мерам.

Члены ГМВС: { Greg McNeil, Donna Welch, Kamran Simani
Roger Anderson, Maher Bishard, Jeanne Leszczynski }

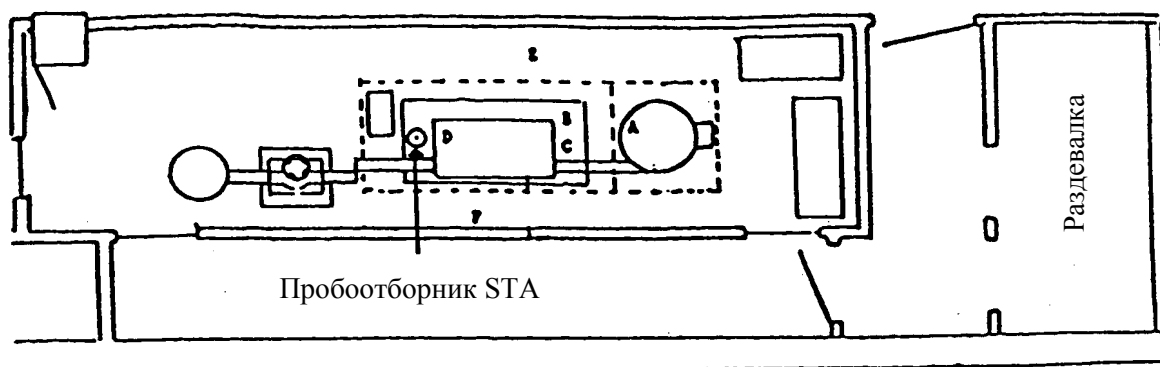
VIII. ВЕДЕНИЕ ДОКУМЕНТАЦИИ

Копии всех стандартных форм направляются в Отдел розлива и распределения, а их оригиналы должны быть приложены к журналу наблюдений «Мониторинг внешней среды в процессе розлива».

Массачусетские санитарно-бактериологические лаборатории
 – Отдел контроля качества –
Микробиологический мониторинг воздушной среды в процессе
асептического розлива – ВГ-34
ЖИДКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Наименование препарата: _____

Серия №: _____ Дата розлива: _____



- 1) Чашки «Rodac» – инкубировать при 30-35°C _____ дней
 Серия облученных чашек с двойным мешочком №: _____ Срок годности: _____

Чашка №	Место	Всего КОЕ/чашку	Кол-во колоний (плесневых грибов)	Соответствие критериям (отметить один)		
				Годен	Сигнальный уровень	Аварийный уровень
A	Сортировочная машина					
B	Нижняя площадка					
C	На звездочке собирателя					
D	Верхняя площадка					
E	Пол перед шторами, северная сторона					
F	Пол перед шторами, южная сторона					

Критерии приемлемости – мониторинг поверхности объектов

	<u>Сигнальный уровень</u>	<u>Аварийный уровень</u>
Некритическая поверхность	≥ 10 КОЕ/участок	3 разлива подряд на сигнальном уровне
Критическая (затененная) поверхность	≥ 1 КОЕ/участок	≥ 3 КОЕ на отдельном участке или 3 разлива подряд на сигнальном уровне

При достижении аварийного уровня следует немедленно заполнить формуляр «Мониторинг внешней среды – случаи достижения сигнального/аварийного уровней» (Форма № IPQC-025) и сразу же информировать об этом Отдел QA.

Пересмотр: 3/93	Вместо: 11/90	СПД №: D4	IPQC-020
-----------------	---------------	-----------	----------

стр. 1 из 2

Массачусетские санитарно-бактериологические лаборатории
– Отдел контроля качества –
Микробиологический мониторинг воздушной среды в процессе асептического розлива – BG-34
ЖИДКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Наименование препарата: _____

Серия №: _____ Дата розлива: _____

2) Чашка щелевого пробоотборника – инкубировать при 30-35°C _____ дней
Серия чашек STA №: _____ Срок годности: _____

Время экспозиции: _____

Чашка	Место	ВСЕГО КОЕ/чашку	Кол-во колоний (плесневелых грибов)	Идентиф.
	См. рисунок на стр. 1			

Критерии приемлемости – чашка STA

Сигнальный уровень

≥ 0.03 КОЕ/фут³

Аварийный уровень

≥ 0.1 КОЕ/фут³ или 3 разлива подряд на сигнальном уровне

$$\text{КОЕ/фут}^3 = \frac{\text{Суммарное кол-во КОЕ/чашку}}{\text{Суммарное время экспозиции (мин)}}$$

$$\text{_____ КОЕ/чашку} = \text{_____ КОЕ/фут}^3$$

Соответствие критериям (отметить один): ГОДЕН / СИГНАЛЬНЫЙ УРОВЕНЬ / АВАРИЙНЫЙ УРОВЕНЬ

При достижении аварийного уровня следует немедленно заполнить формуляр «Мониторинг внешней среды – случаи достижения сигнального/аварийного уровней» (Форма № IPQC-025) и сразу же информировать об этом Отдел QA.

Оператор: _____ Дата: _____ Проверено (кем): _____ Дата: _____

Введено в компьютер Отдела розлива и распред. (кем): _____ Дата: _____

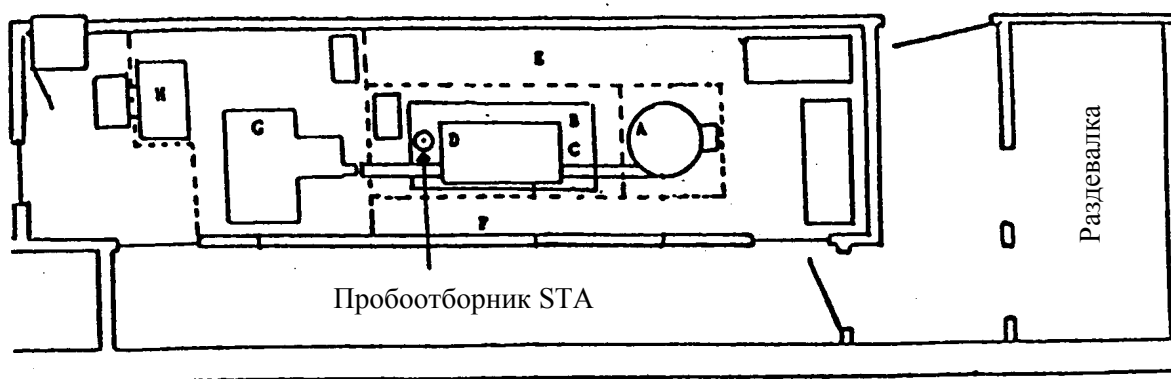
ПЕРЕСМОТР: 3/93	ВМЕСТО: 11/90	СПД №: D4	IPQC-020
Одобрено Отделом:	Дата: 16.4. 93	Одобрено Отделом QA:	Дата: 16.4. 93

стр. 2 из 2

Массачусетские санитарно-бактериологические лаборатории
 – Отдел контроля качества –
Микробиологический мониторинг воздушной среды в процессе
асептического розлива – BG-34
ЛИОФИЛИЗИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Наименование препарата: _____

Серия №: _____ Дата розлива: _____



- 1) Чашки «Rodac» – инкубировать при 30-35 °C _____ дней
 Серия облученных чашек с двойным мешочком №: _____ Срок годности: _____

Чашка №	Место	Всего КОЕ/чашку	Кол-во колоний (плесневых грибов)	Соответствие критериям (отметить один)		
				Годен	Сигнальный уровень	Аварийный уровень
A	Сортировочная машина					
B	Нижняя площадка					
C	На звездочке собирателя					
D	Верхняя площадка					
E	Пол перед шторами, северная сторона					
F	Пол перед шторами, южная сторона					
G	Площадка лоткового питателя					

Н	Площадка устройства для термосваривания					
---	---	--	--	--	--	--

Критерии приемлемости – мониторинг поверхности объектов

	<u>Сигнальный уровень</u>	<u>Аварийный уровень</u>
Некритическая поверхность	≥ 10 КОЕ/участок	3 разлива подряд на сигнальном уровне
Критическая (затененная) поверхность	≥ 1 КОЕ/участок	≥ 3 КОЕ на отдельном участке или 3 разлива подряд на сигнальном уровне

При достижении аварийного уровня следует немедленно заполнить формуляр «Мониторинг внешней среды – случаи достижения сигнального/аварийного уровней» (Форма № IPQC-025) и сразу же информировать об этом Отдел QA.

Пересмотр: 3/93	Вместо: 11/90	СПД №: D4	IPQC-021
-----------------	---------------	-----------	----------

стр. 1 из 2

Массачусетские санитарно-бактериологические лаборатории
 – Отдел контроля качества –
Микробиологический мониторинг воздушной среды в процессе асептического розлива – BG-34
ЛИОФИЛИЗИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Наименование препарата: _____

Серия №: _____ Дата розлива: _____

2) Чашка шелевого пробоотборника – инкубировать при 30-35°C _____ дней
Серия чашек STA №: _____ Срок годности: _____

Время экспозиции: _____

Чашка	Место	ВСЕГО КОЕ/чашку	Кол-во колоний (плесневелых грибов)	Идентиф.
	См. рисунок на стр. 1			

Критерии приемлемости – чашка STA

<u>Сигнальный уровень</u>	<u>Аварийный уровень</u>
≥ 0.03 КОЕ/фут ³	≥ 0.1 КОЕ/фут ³ или 3 разлива подряд на сигнальном уровне

$$\text{КОЕ/фут}^3 = \frac{\text{Суммарное кол-во колоний}}{\text{Суммарное время экспозиции (мин)}}$$

$$\text{_____ КОЕ/чашку} = \text{_____ КОЕ/фут}^3$$

Соответствие критериям (отметить один): ГОДЕН / СИГНАЛЬНЫЙ УРОВЕНЬ / АВАРИЙНЫЙ УРОВЕНЬ

При достижении аварийного уровня следует немедленно заполнить формуляр «Мониторинг внешней среды – случаи достижения сигнального/аварийного уровней» (Форма № IPQC-025) и сразу же информировать об этом Отдел QA.

Оператор: _____ Дата: _____ Проверено (кем): _____ Дата: _____

Введено в компьютер Отдела розлива и распредел. (кем): _____ Дата: _____

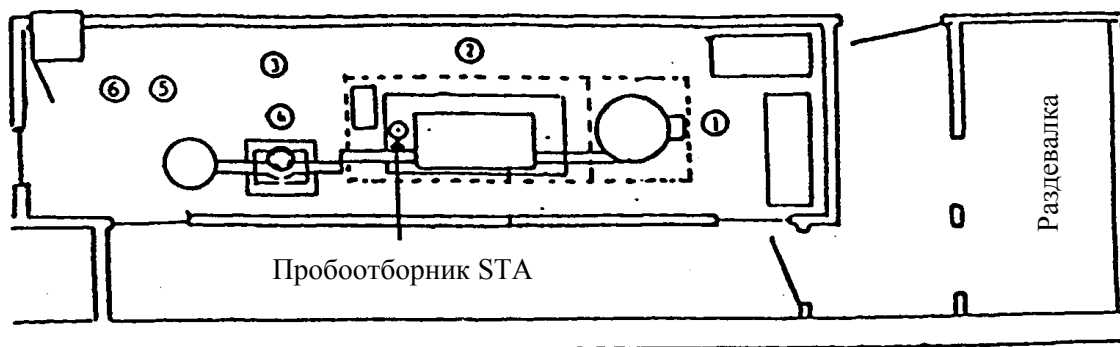
ПЕРЕСМОТР: 3/93	ВМЕСТО: 11/90	СПД №: D4	IPQC-021
Одобрено Отделом:	Дата: 16.4. 93	Одобрено Отделом QA:	Дата: 16.4. 93

стр. 2 из 2

Массачусетские санитарно-бактериологические лаборатории
 – Отдел контроля качества –
Микробиологический мониторинг персонала в процессе
асептического розлива – BG-34
ЖИДКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Наименование препарата: _____

Серия №: _____ Дата розлива: _____



Чашки «Rodac» – инкубировать при 30-35°C _____ дней
 Серия чашек «Rodac» №: _____ Срок годности: _____

Расположение рабочих мест при мониторинге персонала (см. выше рис.)	Всего КОЕ/чашку	Кол-во колоний (плесневых грибов)	Соответствие критериям (отметить один)		
			Годен	Сигнальный уровень	Аварийный уровень
Сотрудник №1 – ладонь					
Сотрудник №2 – грудь					
Сотрудник №3 – грудь					
Сотрудник №4 – грудь					
Сотрудник №5 – грудь					
Сотрудник №6 – грудь					

Критерии приемлемости – мониторинг персонала

Сигнальный уровень

Аварийный уровень

Некритический участок

≥ 12 КОЕ/человека

3 розлива подряд на сигнальном уровне

или на сигнальном уровне/человека 3
раза подряд

Критический (затененный) участок ≥ 2 КОЕ/человека

≥ 3 КОЕ/человека или 3 разлива подряд
на сигнальном уровне или на сигнальном
уровне/человека 3 раза подряд

При достижении аварийного уровня следует немедленно заполнить формуляр «Мониторинг внешней среды – случаи достижения сигнального/аварийного уровней» (Форма № IPQC-025) и сразу же информировать об этом Отдел QA.

Оператор: _____ Дата: _____ Проверено (кем): _____ Дата: _____

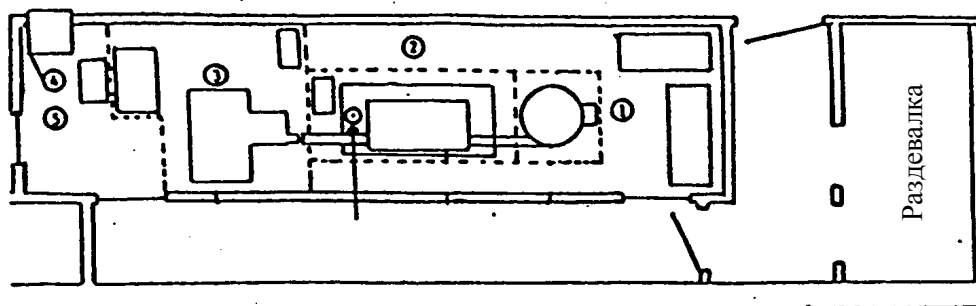
Введено в компьютер Отдела розлива и распред. (кем): _____ Дата: _____

Пересмотр: 3/93	Вместо: 11/90	СПД №: D4	IPQC-022
Одобрено Отделом:	Дата: 16.4. 93	Одобрено Отделом QA:	Дата: 16.4. 93

Массачусетские санитарно-бактериологические лаборатории
– *Отдел контроля качества* –
Микробиологический мониторинг персонала в процессе
асептического розлива – ВГ-34
ЛИОФИЛИЗИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Наименование препарата: _____

Серия №: _____ Дата розлива: _____



Чашки «Rodac» – инкубировать при 30-35°C _____ дней

Серия чашек «Rodac» №: _____ Срок годности: _____

Расположение рабочих мест при мониторинге персонала (см. выше рис.)	Всего КОЕ/чашку Пробоотборник STA	Кол-во колоний (плесневых бов)	Соответствие критериям (отметить один)		
			Годен	Сигнальный уровень	Аварийный уровень
Сотрудник №1 – ладонь					
Сотрудник №2 – грудь					
Сотрудник №3 – грудь					
Сотрудник №4 – грудь					
Сотрудник №5 – грудь					
Сотрудник №6 – грудь					

Критерии приемлемости – мониторинг персонала

Сигнальный уровень

Аварийный уровень

Некритический участок ≥ 12 КОЕ/человека 3 разлива подряд на сигнальном уровне или на сигнальном уровне/человека 3 раза подряд

Критический (затененный) участок ≥ 2 КОЕ/человека ≥ 3 КОЕ/человека или 3 разлива подряд на сигнальном уровне или на сигнальном уровне/человека 3 раза подряд

При достижении аварийного уровня следует немедленно заполнить формуляр «Мониторинг внешней среды – случаи достижения сигнального/аварийного уровней» (Форма № IPQC-025) и сразу же информировать об этом Отдел QA.

Оператор: _____ Дата: _____ Проверено (кем): _____ Дата: _____

Введено в компьютер Отдела разлива и распред. (кем): _____ Дата: _____

Пересмотр: 3/93	Вместо: 11/90	СПД №: D4	IPQC-023
Одобрено Отделом:	Дата: 16.4. 93	Одобрено Отделом QA:	Дата: 16.4. 93

ПРИЛОЖЕНИЕ П
МАССАЧУСЕТСКИЕ САНИТАРНО-БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЕ ЛАБОРАТОРИИ
– ОТДЕЛ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА –

– ФОРМУЛЯР ВЫДАЧИ ЧАШЕК С ПИТАТЕЛЬНОЙ СРЕДОЙ –

_____ Контактные чашки из Серии №: _____ выданы (кому): _____

_____ Осадочные планшеты из Серии №: _____ выданы (кому): _____

_____ Чашки TSA или полоски из Серии №: _____ выданы (кому): _____

Выпущены для использования на основании результатов следующих анализов:

- Стерильность _____
- Визуальный контроль _____

Частота контаминации (%) (по вышеперечисленной(ым) серии(ям) чашек:

«Rodac» _____ Осадочные _____ TSA _____

Срок годности: _____

Цель использования: _____

Серия препарата №: _____

Оператор №1 _____ Дата: _____

Оператор №2 _____ Дата: _____

Проверено (кем): _____ Дата: _____

Пересмотр: 9/93	Вместо: 3/93	СПД №: D4.F1a	IPQC-24
Одобрено Отделом:	Дата: 12.10. 93	Одобрено Отделом QA:	Дата: 12.10. 93

Массачусетские санитарно-бактериологические лаборатории
– Отделы QC/QA –
Мониторинг внешней среды –
случаи достижения сигнального/аварийного уровней

Наименование препарата: _____ Серия №: _____

Дата: _____

Продолжительность розлива: _____

Категория объекта внешней среды	Место взятия пробы	Достигнутый уровень (отметить один)	Кол-во раз (отметить одно)		
			1-й	2-й	3-й
СТА- мониторинг поверхности объектов		Сигнальный/Аварийный	1-й	2-й	3-й
Чашки «Rodac» - (поверхность) критическая		Сигнальный/Аварийный	1-й	2-й	3-й
Чашки «Rodac» - (поверхность) некритическая		Сигнальный/Аварийный	1-й	2-й	3-й
Чашки «Rodac» - (персонал) критический участок		Сигнальный/Аварийный	1-й	2-й	3-й
Чашки «Rodac» - (персонал) некритический участок		Сигнальный/Аварийный	1-й	2-й	3-й

Информация о микроорганизмах:

- Количество: _____ КОЕ/чашку или _____ КОЕ/фут³ по истечении _____ дней инкубации при _____ °С .
- Место нахождения чашки: _____
- Идент. №: _____
- Позитивный идент. № для наблюдения: Да / Нет н/п

- Входит в базу данных MPHBL: Да / Нет Если «нет», уточните, почему:

Формуляр заполнен (кем): _____ Дата: _____

Дата передачи в Отдел обеспечения качества: _____

Пересмотр: 3/93	Вместо:	СПД №: D4	IPQC-025
-----------------	---------	-----------	----------

стр. 1 из 2

**Массачусетские санитарно-бактериологические лаборатории
– ОТДЕЛЫ QC/QA –
Мониторинг внешней среды –
случаи достижения сигнального/аварийного уровней**

Данный раздел подлежит заполнению сотрудниками Отдела обеспечения качества.

Необходимость принятия безотлагательных мер Да / Нет

- Рассылка копий материалов с данными всем членам ГМВС Да / Нет
- Целесообразность расследования по линии QC и на участке розлива Да / Нет
- Остановка процесса розлива Да / Нет
- Другие меры (уточнить): _____

КРИТЕРИИ ПРИЕМЛЕМОСТИ

Чашка	Сигнальный уровень	Аварийный уровень
Пробоотборник STA	≥ 0.03 КОЕ / фут ³	≥ 0.1 КОЕ / фут ³ или на сигнальном уровне 3 раза подряд
Мониторинг поверхности объектов: некритический участок	≥ 10 КОЕ / участок	3 розлива подряд на сигнальном уровне
критический участок	≥ 1 КОЕ / участок	≥ 3 КОЕ на отдельном участке или во время 3-х розливов подряд на сигнальном уровне
Мониторинг персонала: некритический участок	≥ 12 КОЕ / человека	во время 3-х розливов подряд на сигнальном уровне или на сигнальном уровне / человека 3 раза подряд
критический участок		

	≥ 2 КОЕ /человека	≥ 3 КОЕ / человека или 3 разлива подряд на сигнальном уровне или на сигнальном уровне / человека 3 раза подряд
--	-------------------	--

Копии для сведения: Greg McNeil, Donna Welch, Kamran Simani, Maher Bishara
д-р Jeanne Leszczynski, д-р Roger Anderson

Пересмотр: 3/93	Вместо:	СПД №: D4	IPQC-025
Одобрено Отделом:	Дата: 16.4.93	Одобрено Отделом QA:	Дата: 16.4.93

СТР. 2 из 2

Массачусетские санитарно-бактериологические лаборатории

– Отдел контроля качества –

ФОРМУЛЯР ВЫДАЧИ ЧАШЕК С ПИТАТЕЛЬНОЙ СРЕДОЙ

_____ Контактные чашки, взятые из Серии №: _____ Выданы (кому): _____

_____ Осадочные планшеты, взятые из Серии №: _____ Выданы (кому): _____

_____ Чашки TSA, взятые из Серии №: _____ Выданы (кому): _____

Выпущены для использования на основании результатов следующих анализов:

- Стерильность _____
- Визуальный контроль _____

Частота контаминации (%) (по вышеперечисленной(ым) серии(ям) чашек):

«Rodac» _____ Осадочные _____ TSA _____

Срок годности: _____

Цель использования: _____

Серия препарата №: _____

Оператор №1 _____ Дата: _____

Оператор №2 _____ Дата: _____

Проверено (кем): _____ Дата: _____

Пересмотр: 3/93	Вместо: 11/90	СПД №: D4	IPQC-024
Одобрено Отделом:	Дата: 16.4. 93	Одобрено Отделом QA:	Дата: 16.4. 93

4) Программа борьбы с вредителями

МАССАЧУСЕТСКИЕ САНИТАРНО-БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЕ ЛАБОРАТОРИИ Стандартный порядок действий

ОТДЕЛ: Инженерно-технический

Пересмотр:
Новый вариант

СПД №: 10GN003

СОСТАВЛЕН (КЕМ): A.Dodds-Frerichs/D.Welch

Дата: 12/12/95

Вместо: н/п

ОДОБРЕНО ОТДЕЛОМ:

Дата: 13/12/95

Дата вступления в силу: 13.12.95

ОДОБРЕНО ОТДЕЛОМ QA:

Дата: 13/12/95

Стр. 1 из 2

ПОРЯДОК ДЕЙСТВИЙ: Программа борьбы с вредителями

I. ЦЕЛЬ

Цель данного СПД состоит в описании программы борьбы с вредителями применительно к помещениям бактериологических лабораторий в соответствии с требованиями 21 CFR 211.56.

II. ПРЕДНАЗНАЧЕНИЕ

Положения этого СПД распространяются только на помещения бактериологических лабораторий.

III. ОБЯЗАННОСТИ

Ответственность за выполнение данного СПД и его пересмотр, если в этом возникает необходимость, возлагается на начальника Инженерно-технического отдела.

IV. ОБОРУДОВАНИЕ

За пределами помещения

1. ТЕМПРО 20 WP⁶

(20% цифлутрин, E.P.A.⁷ № 312-377)

⁶ Прим. переводчика:

WP (weatherproof) – защищенный от метеорологических воздействий.

⁷ Прим. переводчика:

EPA (Environmental Protection Agency) – Агентство по защите окружающей среды (США).

2. Saga (40% циано, Е.Р.А. № 432-755)
3. Средство от муравьев Maxforce (1% гидраметинон, Е.Р.А. № 64248-6)
4. Исектицидный дуст 1% Ficam D (1% бендиокарб, Е.Р.А. № 45639-3)

Внутри помещения

1. Феромоновая ловушка для тараканов Victor
2. Приманка для уничтожения тараканов Maxforce
(2% гидраметилнон, Е.Р.А. № 64248-1)
3. Гель для уничтожения тараканов Maxforce
(2.15% гидраметилнон, Е.Р.А. № 64248-5)
4. Гель для уничтожения тараканов Dгах
(33.3% борная кислота, Е.Р.А. № 3095-68-9444)
5. Гель для уничтожения муравьев Dгах
(5% ортоборная кислота, Е.Р.А. № 9444-131)
6. Средство для уничтожения муравьев PF Dгах
(5% ортоборная кислота, Е.Р.А. № 9444-135)
7. Борид (99% борная кислота, Е.Р.А. № 9444-129)
8. Исектицидный дуст 1% Ficam D (1% бендиокарб, Е.Р.А. № 45639-3)
9. Saga WP (40% циано, Е.Р.А. № 432-755)

V. ПОРЯДОК ДЕЙСТВИЙ

1. Лицензированная компания по борьбе с вредителями три раза в году (в апреле, июне и августе) занимается опрыскиванием всей территории по периметру, прилегающему к зданию бактериологических лабораторий, одним из перечисленных выше пестицидов.
2. Внутри помещений бактериологических лабораторий предпринимаются защитные меры от вредителей с использованием ловушек-липучек или ловушек для тараканов. Схема расположения таких ловушек внутри здания указана на прилагаемом поэтажном плане.
3. Расставленные ловушки осматриваются представителем лицензированной компании по борьбе с вредителями как минимум один раз в месяц. При обнаружении вредителей в Журнале учета мероприятий по борьбе с вредителями делается соответствующая запись с рекомендациями. Начальник Инженерно-технического отдела информирует Отдел обеспечения качества о необходимости обсудить предлагаемые мероприятия. Отдел обеспечения качества документально фиксирует в Журнале учета мероприятий по борьбе с вредителями факт одобрения или неодобрения рекомендованных мероприятий.
4. Кроме того, в случае обнаружения других вредителей эта информация доводится до сведения Инженерно-технического отдела, после чего необходимо заполнить верхний блок типовой формы в Журнале учета мероприятий по борьбе с вредителями (IPEN-004).
5. Все мероприятия, используемые пестициды и полученные данные фиксируются в Журнале учета мероприятий по борьбе с вредителями (IPEN-004).

VI. ДОКУМЕНТАЦИЯ

Учетная форма IPEN-004.

VII. ХРОНОЛОГИЯ ПЕРЕСМОТРОВ

*** Использование пестицидов в помещениях бактериологических лабораторий допускается лишь при наличии предварительного согласия Отдела QA.**

Рекомендуемые мероприятия: _____ _____
Согласие Отдела QA на проведение рекомендуемых мероприятий: Одобрено/не одобрено (кем): _____ Дата: _____

Дата проведения санитарной инспекции: _____ Инспектор (подпись): _____

Пересмотр: Новый вариант	Вместо: н/п	СПД №: 10GN003	IPEN-004
Одобрено Отделом:	Дата: 13.12. 95	Одобрено Отделом QA:	Дата: 13.12. 95

**5) Анализ «ВСА» на белок.
Тест на остаточное содержание препарата на оборудовании и
поверхности объектов, прошедших санитарную очистку**

**МАССАЧУСЕТСКИЕ САНИТАРНО-БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЕ ЛАБОРАТОРИИ
СТАНДАРТНЫЙ ПОРЯДОК ДЕЙСТВИЙ**

ОТДЕЛ: Контроля качества	Пересмотр: А	СПД №: А29
СОСТАВЛЕН (КЕМ): R. Anderson	Дата: 3/95	Вместо: 4/94
ОДОБРЕНО ОТДЕЛОМ:	Дата: 3/3/95	Стр. № 1 из 5
ОДОБРЕНО ОТДЕЛОМ QA:	Дата: 3/3/95	Дата вступления в силу: 3.3.95
ПОРЯДОК ДЕЙСТВИЙ: Анализ «ВСА» на белок. Тест на остаточное содержание препарата на оборудовании и поверхности объектов, прошедших санитарную очистку		

I. ЦЕЛЬ:

Данный СПД используется в процессе валидации качества санитарной очистки, проводимой производственными отделами.

По окончании санитарной очистки смывы и образцы, взятые с помощью тампонов, должны быть собраны и доставлены в Отдел QC на исследование. Специалисты QC проводят высокочувствительный анализ на белок, пользуясь набором реактивов ВСА фирмы «Pierse», чтобы уточнить, по-прежнему ли сохраняется остаточное количество препарата в смывах и пробах, взятых с помощью тампонов с поверхности объектов, которые уже прошли санитарную очистку.

II. ПРЕДНАЗНАЧЕНИЕ:

Метод, описание которого приводится в этом СПД, применим в отношении таких ситуаций, когда качество санитарной очистки любой единицы производственного оборудования или поверхности объектов в лаборатории подлежит валидации.

III. ОБЯЗАННОСТИ:

Ответственность за выполнение данного СПД возлагается на лаборантов-химиков Отдела QC. Цеховое руководство Отдела QC отвечает за соблюдение данного СПД и его пересмотр, если в этом возникает необходимость.

IV. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:

A. Оборудование

Спектрофотометр «Хитачи U-2000»
Пробирки 12 x 75 мм
Пипетки на 10–100 мкл и 2 мл
Водяная баня, отрегулированная на 60°C.

B. Реактивы

1. Набор реактивов ВСА для анализа на белок, фирма Pierce Chemical Co.
2. 0.15 моль NaCl.
3. 1% раствор додецилсульфата натрия (SDS) в 50 ммоль Na₃PO₄.
4. Стандартный маточный раствор белка.

Растворите MVZIG-50 в 0.5 мг/мл с 0.15 моль NaCl, пользуясь высокоточными мерными пипетками или аналогичным инструментарием.

СПД №: A29

Пересмотр: А

Стр. № 2 из 5

ПОРЯДОК ДЕЙСТВИЙ: Анализ «ВСА» на белок. Тест на остаточное содержание препарата на оборудовании и поверхности объектов, прошедших санитарную очистку

Аликвотный раствор по 0.25 мл следует хранить при температуре -20°C.

5. Контроль маточного раствора белка.

Растворите ISG-96 в 0.5 мг/мл с 0.15 моль физраствором, пользуясь высокоточными мерными пипетками или аналогичным инструментарием.

Аликвотный раствор по 0.1 мл следует хранить при температуре -20°C.

C. Порядок действий

1. Подготовьте к работе набор реактивов ВСА, смешав 50 частей реагента А, 48 частей реагента В с 2 частями реагента С. На одну пробирку для проведения анализа уходит 2 мл рабочего раствора реактивов. Рабочий раствор сохраняет устойчивость в течение суток.
2. Подготовьте рабочий стандартный раствор белка. Растворите 0.2 мл маточного стандартного состава в 4.8 мл 1.0% раствора SDS в 50 ммоль Na₃PO₄. Рабочим стандартом является концентрация 20 мкг/мл; сохраняет устойчивость в течение суток.
3. Подготовьте рабочий контрольный раствор белка. Растворите 0.05 мл маточного стандартного контрольного состава в 5.0 мл 1.0% раствора SDS в 50 ммоль Na₃PO₄. Рабочим контролем является концентрация 5 мкг/мл; сохраняет устойчивость в течение суток.
4. Подготовьте для анализа пробирку со стандартными растворами белка, контрольными растворами и пробами для исследования, как показано в табл. 1. Повторите контрольный анализ три раза.

- a. Смывы: проведите анализ 1 мл неразбавленной пробы. Повторите анализ три раза.
- b. Образцы для исследования, взятые с помощью тампонов:
 - 1) Тампоны смачивают растворителем в объеме 1.5 мл (см. QC СПД С26). Подготовьте материал для исследования путем перемешивания тампона с растворителем, после чего тампон можно удалить. Дайте раствору настояться при комнатной температуре в течение 1 часа. Исследуйте неразбавленную пробу в объеме 1мл, причем материал, взятый с помощью тампона, можно проанализировать только один раз.
 - 2) Для каждого анализа потребуется еще три неиспользованных тампона, которые параллельно смачивают в растворителе.

СПД №: А29

Пересмотр: А

Стр. № 3 из 5

ПОРЯДОК ДЕЙСТВИЙ: Анализ «ВСА» на белок. Тест на остаточное содержание препарата на оборудовании и поверхности объектов, прошедших санитарную очистку

ТАБЛИЦА 1

ПРОБИРКА №	ОБЪЕМ		БЕЛОК (мкг/мл)
	Белок, станд. (мл)	1.0% раствор SDS в 50 ммоль Na ₃ PO ₄ (мл)	
1	0	1.0	0
2	0.1	0.9	2
3	0.25	0.75	5
4	0.5	0.5	10
5	0.75	0.25	15
6	1.0	0	20
Контроль			
	(мл)	(мл)	
10	1.0	0	5
11	1.0	0	5
12	1.0	0	5
Проба*			
	(мл)	(мл)	
13	1.0	0	
14	1.0	0	
15	1.0	0	

* Проба исследуемого материала представляет собой следующее: а) смывы объемом 1 мл; б) 1 мл растворителя, в котором смачивался неиспользованный тампон; или с) 1 мл растворителя, в котором смачивался тампон с материалом для исследования.

5. Долейте по 2 мл рабочего реактива ВСА в каждую пробирку, после чего встряхните пробирки.
6. Инкубируйте взятые в опыт пробирки в водяной бане при 57°C в течение 60 мин.

7. Охладите пробирки до комнатной температуры.
8. Введите в программу настройки спектрофотометра «Хитачи U-2000» режим обработки стандартных параметров по белку.
9. Установите поглощающую способность стандартных и контрольных разведений при 562 нм против 1.0% раствора SDS в 50 ммоль Na_3PO_4 .

Обнуление показаний прибора проводится по данным исследования материала в пробирке №1.

СПД №: А29

Пересмотр: А

Стр. № 4 из 5

ПОРЯДОК ДЕЙСТВИЙ: Анализ «ВСА» на белок. Тест на остаточное содержание препарата на оборудовании и поверхности объектов, прошедших санитарную очистку

10. При работе со смывами:

- a. Прежде всего следует определить A_{562} в смывах, если проводится анализ материала, полученного как путем смывов, так и в результате растворения материала с тампонов.
- b. Внесите результаты определения белка в смывах, полученные с помощью спектрофотометра, непосредственно в учетную форму технологического контроля, которая поступила вместе с пробами. Если такая форма не поступила, используйте прилагаемую форму ИРЭС-279.

11. При работе с пробами материала, растворенного с тампонов:

- a. Определите A_{562} в пробах материала, растворенного с неиспользованных тампонов.
- b. Повторно обнулите показания прибора по среднему результату исследования материала, растворенного с трех неиспользованных тампонов.
- c. Определите A_{562} в пробах материала, растворенного с использованных тампонов.
- d. Прежде чем зарегистрировать содержание белка в пробах материала, растворенного с тампонов, результаты спектрометрии подлежат перерасчету, чтобы учесть фактор растворения и коэффициент использования материала с тампонов. Имеющиеся данные необходимо перемножить на 3, т.е. на множитель, который можно получить по следующей формуле:

1.5 мл объема экстракции

$$\text{Множитель} = \frac{\quad}{1.0 \text{ мл объема анализируемой пробы}} \times 2 = 3,$$

где цифра 2 отражает способность тампона к восстановлению 50% белка с поверхности объекта.

- е. Внесите результаты определения белка в пробе(ах) материала для исследования в учетную форму технологического контроля, которая поступила вместе с пробами. Если такая форма не поступила, используйте прилагаемую форму IPQC-279.

V. ТЕХНИЧЕСКИЕ УСЛОВИЯ:

1. Калибровочная кривая, отражающая содержание белка, должна быть линейной при $r \geq 0.9$.
2. По содержанию белка в пробах контроля допустимый диапазон колебания должен быть установлен на уровне 5 мкг белка/мл.
3. В пробе(ах) материала для исследования содержание белка должно соответствовать техническим требованиям, установленным каждым производственным отделом и Отделом QA.

СПД №: A29

Пересмотр: А

Стр. № 5 из 5

ПОРЯДОК ДЕЙСТВИЙ: Анализ «ВСА» на белок. Тест на остаточное содержание препарата на оборудовании и поверхности объектов, прошедших санитарную очистку

VI. РАБОЧАЯ ДОКУМЕНТАЦИЯ:

Учетная форма технологического контроля, а также все данные и распечатки результатов спектров фотометрии по этому СПД должны быть представлены на рассмотрение цеховому руководителю Отдела QC. Оригиналы рабочей документации по QC должны храниться в Журнале регистрации результатов анализа ВСА, проводимого в целях контроля качества. Заполненная и проверенная копия учетной формы технологического контроля должна быть передана в соответствующий производственный отдел.

VII. БИБЛИОГРАФИЯ:

Strege, M.A., J.J. Dougherty, W.R. Green, and A.L. Lagu (1194) – Total Protein Analysis of Swab Samples for the Cleaning Validation of Bioprocess Equipment. BioPharm. Nov. 1994, pp. 40-42.

VIII. ХРОНОЛОГИЯ ПЕРЕСМОТРОВ:

Пересмотр №:	Дата вступления в силу	Изменение
А	3/3/95	Начиная с этой даты стандартные и контрольные разведения соответствуют 1.0% раствору SDS в 50 ммоль Na ₃ PO ₄ . Замена растворителя на 1.0% раствор SDS в 50 ммоль Na ₃ PO ₄ .

МАССАЧУСЕТСКИЕ САНИТАРНО-БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЕ ЛАБОРАТОРИИ
ОТДЕЛ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА
Учетная форма технологического контроля

Анализ «ВСА» на белок. Тест на остаточное содержание препарата на
оборудовании и поверхности объектов, прошедших
санитарную очистку

Дата проведения анализа: _____

Тест-набор «ВСА» – Серия № реактива А: _____, реактива В: _____, реактива С: _____

РЕЗУЛЬТАТЫ:

КОНТРОЛЬ: Серия №: _____ Анализ: _____ мкг/мл Достоверность анализа: Да / Нет
(должен быть установлен диапазон приемлемости результата)

Пробы получены от Отдела: _____

Проба №	Смывы	Тампон
	_____	_____
	(мкг/мл)	(мкг/100 см ²)

Оператор: _____ Дата: _____ Получено (кем): _____ Дата: _____

Пересмотр: 3/95	Вместо: 4/94	СПД №: А29	IPQC-279
Одобрено Отделом:	Дата: 3.3.95	Одобрено Отделом QA:	Дата: 3.3.95

**б) Использование биобезопасных вытяжных шкафов (BSC)
и ламинарных шкафов (LFH)**

МАССАЧУСЕТСКИЕ САНИТАРНО-БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЕ ЛАБОРАТОРИИ
Стандартный порядок действий

ОТДЕЛ: Производство вакцин	Пересмотр: Новый вариант	СПД №: 20GN004
СОСТАВЛЕН (КЕМ): В.Е. Rost	Дата: 2 октября 1995 г.	Вместо: н/п
ОДОБРЕНО ОТДЕЛОМ:	Дата: 30/10/95	Дата вступления в силу: 30.10.95
ОДОБРЕНО ОТДЕЛОМ QA:	Дата: 30/10/95	Стр. № 1 из 3
ПОРЯДОК ДЕЙСТВИЙ: Использование биобезопасных вытяжных шкафов (BSC) и ламинарных шкафов (LFH)		

I. ЦЕЛЬ

Благодаря надлежащему использованию и соблюдению принципов эксплуатации вытяжных и ламинарных шкафов обеспечивается безопасность персонала и целостность препарата при использовании биобезопасных вытяжных шкафов (BSC), а также гарантируется целостность препарата при использовании ламинарных шкафов (LFH).

II. ПРЕДНАЗНАЧЕНИЕ

Данный порядок действий предусматривает надлежащие условия эксплуатации биобезопасных вытяжных шкафов (BSC) и ламинарных шкафов (LFH) при направлении воздушного потока как в вертикальной, так и в горизонтальной плоскости. В этом документе также определен порядок использования данного оборудования, содержания его в чистоте и проведения плановых регламентных работ.

III. ОБЯЗАННОСТИ

Персонал, задействованный в производстве вакцин, должен иметь представление о содержании данного СПД и следовать его положениям. На Инженерно-технический отдел возлагается ответственность за периодическое чередование дезинфектантов и ремонт оборудования, если в этом возникает необходимость. Отдел по управлению качеством

отвечает за согласование с внешним подрядчиком графика проведения дважды в год сертификации оборудования и его профилактического технического обслуживания и ремонта.

IV. ОСНАЩЕНИЕ

Дезинфектант

Защитные очки

Стерильные одноразовые перчатки

V. ПОРЯДОК ДЕЙСТВИЙ

A. *Использование и принципы эксплуатации биобезопасных вытяжных шкафов (BSC):*

1. Биобезопасные вытяжные шкафы предназначены для защиты оператора и препарата за счет направленного внутри шкафа потока воздуха, который соответствует классу чистоты 100. Воздух внутрь шкафа поступает через переднюю решетку. Отток воздуха осуществляется через тыльную решетку. Поток воздуха, соответствующий классу чистоты 100, циркулирует в вертикальной плоскости по центру рабочей зоны и проходит через расположенные в центральной части фильтры ХИПА⁸.

СПД №: 20GN004

Пересмотр: Новый вариант

Стр. № 2 из 3

Порядок действий: Использование биобезопасных вытяжных шкафов (BSC) и ламинарных шкафов (LFH)

2. Никогда не пользуйтесь BSC при включенном УФ-освещении, не надев защитные очки.
3. Всегда надевайте стерильные одноразовые перчатки прежде, чем приступить к работе с материалом в вытяжном шкафу.
4. Перед тем, как пользоваться шкафом, убедитесь в том, что отклонение магнетикоидного индикатора превышает 0.5 дюйма. Сделайте запись в Журнале санитарной очистки и эксплуатации.
5. **Перед и после** использования шкафа проведите его санитарную очистку соответствующим дезинфектантом (Раздел С).
6. Помещайте исследуемый материал в центральной части рабочей поверхности. Старайтесь не прикасаться к решетчатым участкам внутри шкафа, через которые проходят возвратные потоки воздуха и которые считаются грязными местами внутри шкафа.
7. Раздвижные стеклянные створки на переднем экране снабжены верхними и нижними ограничителями. Во время работы всегда следите за тем, насколько широко открыты створки по отношению к верхнему и нижнему ограничителю. При раскрытии створок больше допустимого предела сработает сигнализация.

B. *Использование и принципы эксплуатации ламинарных шкафов (LFH)*

1. Конструкция ламинарных шкафов обеспечивает поток воздуха либо в вертикальной, либо в горизонтальной плоскости. Принцип работы шкафа позволяет нагнетать воздух с классом чистоты 100 непосредственно в зону работы с препаратом. Поэтому, не рекомендуется производить манипуляции с горлышками бутылочек или многочисленные действия поблизости от открытых емкостей, в которых содержится или может содержаться препарат.
2. Никогда не пользуйтесь шкафом при включенном УФ-освещении, не надев защитные очки.

⁸ Прим. переводчика:

HEPA (high efficiency particulate air) filter – высокоэффективный сухой воздушный фильтр ХИПА. Изготовленное по специальной технологии средство для защиты от воздушно-капельной инфекции, применяется для обеззараживания ламинарных потоков воздуха (например – в ламинарных шкафах); эффективность – 99,97%.

3. Всегда надевайте стерильные одноразовые перчатки прежде, чем приступить к работе с материалом в ламинарном шкафу.
4. **Перед и после** использования шкафа проведите его санитарную очистку соответствующим дезинфектантом (Раздел С).

С. Санитарная очистка

Примечание: Санитарная очистка вытяжных и ламинарных шкафов проводится как до, так и после пользования ими.

Предварительная санитарная очистка

1. Тип дезинфектанта, используемого для обработки вытяжных и ламинарных шкафов, определяет Инженерно-технический отдел.
2. Дезинфектант в соответствующей концентрации разводят в бутылке для распыления.
3. Бутылка с готовым раствором дезинфектанта снабжается этикеткой, на которой должно быть указано следующее: тип дезинфектанта, концентрация раствора, дата разведения, срок годности (1 месяц) и фамилия оператора.
4. Уберите все предметы, находящиеся как внутри ламинарного шкафа, так и возле него.
5. Распыляйте дезинфектант по всей внутренней поверхности шкафа, не допуская попадания раствора на фильтры ХИПА.

НЕ НАПРАВЛЯЙТЕ РАСПЫЛИТЕЛЬ НА ФИЛЬТРЫ ХИПА!!

6. Протрите поверхность тканью, которая не оставляет ворса, например, обтирочным материалом «Crew Wipes».

СПД №: 20GN004

Пересмотр: Новый вариант

Стр. № 3 из 3

Порядок действий: Использование биобезопасных вытяжных шкафов (BSC) и ламинарных шкафов (LFH)

7. Сделайте запись о проведенной предварительной санитарной очистке в Рабочем журнале по использованию ламинарного шкафа.

Последующая санитарная очистка

1. Уберите контаминированное оборудование и расходные материалы из рабочей зоны.
2. Всё контаминированное или грязное оборудование помещают в герметичный контейнер, находящийся рядом с вытяжным или ламинарным шкафом.
3. Распыляйте дезинфектант по всей внутренней поверхности шкафа, не допуская попадания раствора на фильтры ХИПА.

НЕ НАПРАВЛЯЙТЕ РАСПЫЛИТЕЛЬ НА ФИЛЬТРЫ ХИПА!!

4. Протрите поверхность тканью, которая не оставляет ворса, например, обтирочным материалом «Crew Wipes».
5. Сделайте запись о проведении последующей санитарной очистки в Рабочем журнале по использованию ламинарного шкафа.

Д. Профилактические регламентные работы

1. Дважды в год все вытяжные и ламинарные шкафы проходят освидетельствование внешним подрядчиком.
2. Внутри биобезопасных вытяжных шкафов (BSC) в пределах рабочей зоны имеются решетки. Дважды в год проводится их демонтаж и прочистка.
3. В Рабочий журнал должна быть внесена соответствующая запись о проведении таких регламентных работ.
4. Любые проводимые со шкафом регламентные работы должны быть зафиксированы в Рабочем журнале.

VI. ДОКУМЕНТАЦИЯ

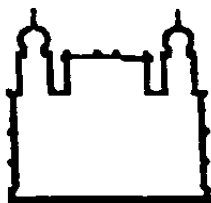
1. IPVP-458 «Рабочий журнал по санитарной очистке и использованию оборудования».
2. Досье по аттестации, проведенной внешним подрядчиком (хранится в Отделе QA).
3. Наличие сертификационных наклеек на каждой единице оборудования.
4. СПД № 11GN003 «Калибровка оборудования бактериологических лабораторий внешними организациями».

VII. ХРОНОЛОГИЯ ПЕРЕСМОТРОВ

Пересмотр №:	Дата вступления в силу	Изменение
Новый вариант	30/10/95	Новый документ

Biomanguinhos / FIOCRUZ (Бразилия)

1) Контроль за соблюдением стандартного порядка действий



Ministério da Saúde
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio-Manguinhos

РУКОВОДСТВО ПО ОБЕСПЕЧЕНИЮ КАЧЕСТВА ПРОДУКЦИИ

НАИМЕНОВАНИЕ: **КОНТРОЛЬ ЗА СОБЛЮДЕНИЕМ СТАНДАРТНОГО ПОРЯДКА ДЕЙСТВИЙ**

НОМЕР
106300.004

СОДЕРЖАНИЕ

1. ЦЕЛЬ
2. ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ
3. ССЫЛКИ НА ОФИЦИАЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ
4. ОПРЕДЕЛЕНИЯ
5. СОКРАЩЕНИЯ
6. ОБЯЗАННОСТИ
7. ОБЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ

8. ПРИЛОЖЕНИЕ

- A. Примерный список рассылки СПД
- B. Типовой формуляр согласования технической документации
- C. Формуляр согласования технической документации

1. ЦЕЛЬ

Ниже представлена методология контроля за рассылкой и ведением рабочей документации, касающейся вариантов стандартного порядка действий и их пересмотров.

2. ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

Данная процедура распространяется на каждый вариант стандартного порядка действий, который принят предприятием Bio-Manguinhos.

3. ССЫЛКИ НА ОФИЦИАЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

При разработке данного СПД авторы руководствовались следующими официальными документами:

СПД 106300.003 – Проверка, согласование и выпуск СПД для использования.

Руководство по обеспечению качества продукции предприятия Bio-Manguinhos – Глава 13.

Стандарт 001 FIOCRUZ – Разработка стандартов и вариантов стандартного порядка действий.

Ключевые слова: SEGQ – СПД - КОНТРОЛЬ

Пересмотр
01

Раздел Руководства
02

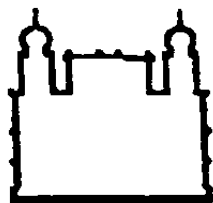
Разработано (кем):

Проверено (кем):

Утверждено (кем):

Дата:
17/06/98

Стр.
05



Ministério da Saúde
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio-Manguinhos

РУКОВОДСТВО ПО ОБЕСПЕЧЕНИЮ КАЧЕСТВА ПРОДУКЦИИ

НАИМЕНОВАНИЕ: КОНТРОЛЬ ЗА СОБЛЮДЕНИЕМ СТАНДАРТНОГО ПОРЯДКА ДЕЙСТВИЙ

НОМЕР
106300.004

4. ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Для данного СПД приняты следующие определения:

4.1 – **СТАНДАРТ** – Выпущенный национальной или международной организацией документ по вопросам качества, в котором оговорены технические условия и методические рекомендации, обязательные для выполнения. Например:

Организации по аккредитации	- Национальная организация: INMETRO - Международные организации: BOZ, FDA
Профессиональные ассоциации/организации	- Национальная ассоциация ABNT - Международные: ISO, AFNOR, AENOR, EN, BSI...
По линии Министерства здравоохранения	- FNS

4.2 – **СТАНДАРТНЫЙ ПОРЯДОК ДЕЙСТВИЙ** – Документ по системе обеспечения качества, в котором детально изложены положения Руководства по обеспечению качества продукции, функциональные задачи и ответственность рабочих коллективов или структурных подразделений предприятия Biomanguinhos, а также установлены внутренние связи, определяющие порядок разработки технологического процесса или организации обслуживания.

4.3 – **СТРУКТУРНЫЕ ПОДРАЗДЕЛЕНИЯ** – Любое подразделение, входящее в организационную структуру предприятия Biomanguinhos.

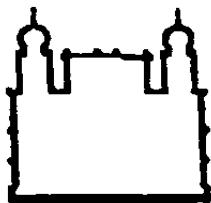
4.4 – **ВЫПУСК** – Оформление официального разрешения на распространение СПД или его пересмотр специалистами SEGQ.

5. СОКРАЩЕНИЯ

В описании этого СПД используются следующие сокращения:

- ABNT - Бразильская ассоциация по техническим стандартам
AFNOR - Французская ассоциация по стандартам
BM - Biomanguinhos
BSI - Британский институт стандартов
EN - Европейский стандарт
FDA - Управление по контролю за качеством пищевых продуктов, медикаментов и косметических средств (США)
FNS - Национальный фонд здравоохранения
INMETRO - Национальный институт метрологии, стандартизации и качества промышленной продукции

2/5



Ministério da Saúde
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio-Manguinhos

РУКОВОДСТВО ПО ОБЕСПЕЧЕНИЮ КАЧЕСТВА ПРОДУКЦИИ

НАИМЕНОВАНИЕ: **КОНТРОЛЬ ЗА СОБЛЮДЕНИЕМ СТАНДАРТНОГО ПОРЯДКА ДЕЙСТВИЙ**

**НОМЕР
106300.004**

- CP - Список рассылки
MQ - Руководство по обеспечению качества продукции
СПД - Стандартный порядок действий
SEGQ - Служба обеспечения качества
СП - Структурное подразделение
ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

6. ОБЯЗАННОСТИ

6.1 – SEGQ

- Обзор этого СПД на соответствие требованиям аудита.
- Разработка и обновление каталога вариантов СПД, принятых на предприятии BM.

- Систематическая проверка вариантов СПД на адекватность и надлежащее ведение.

6.2 – Руководитель СП

- Развитие навыков по ознакомлению с содержанием вариантов СПД и проведение обучения сотрудников по вариантам СПД, связанным с их производственной деятельностью.
- Распространение информации среди персонала о получении нового СПД или о его пересмотре.
- Возврат предыдущего варианта СПД при получении СПД в новой редакции.

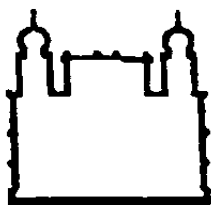
6.3 – Пользователь

- Участие в курсах обучения по вопросам применения на практике новых вариантов СПД.
- Информированность и умение пользоваться вариантами СПД, которые были недавно разработаны для СП и получены им.
- Подготовка замечаний/рекомендаций по использованию СПД на практике, чтобы, по мере необходимости, обеспечить его пересмотр после ознакомления с вариантами СПД и приобретения опыта работы с ними.

7. ОБЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ

7.1 – Распространение СПД

3/5



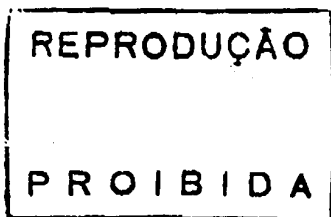
Ministério da Saúde
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio-Manguinhos

РУКОВОДСТВО ПО ОБЕСПЕЧЕНИЮ КАЧЕСТВА ПРОДУКЦИИ

НАИМЕНОВАНИЕ: **КОНТРОЛЬ ЗА СОБЛЮДЕНИЕМ СТАНДАРТНОГО ПОРЯДКА ДЕЙСТВИЙ**

НОМЕР
106300.004

- После распечатки и согласования оригинального текста СПД сотрудники SEGQ и отдела, который разработал СПД, должны уточнить, на какие структурные подразделения распространяются положения конкретного СПД, составить список рассылки (Приложение А) и определить необходимое количество экземпляров данного документа.
- Все экземпляры должны быть проштампованы согласно следующему образцу:



Идентификационный номер СП –
получателя документа

- Распространение документа внутри структурного подразделения осуществляется согласно СР, в котором приведены все данные об СПД, подлежащем рассылки (Приложение А).
- Ответственный сотрудник от СП – получателя документа датирует и подписывает список рассылки, подтверждая тем самым факт получения СПД.

Примечание:

- а) Пересмотренные варианты СПД заменяются полностью, а не только лишь те листы, куда были внесены изменения.
- б) Если в СПД вносится поправка, то распространение этого документа осуществляется согласно пункту 7.1; сведения о внесении поправки также должны быть приведены на титульном листе СПД.
- в) В случае утери СПД начальник СП обязан сообщить об этом в SEGQ, объяснить обстоятельства и обратиться с просьбой о выдаче дубликата.

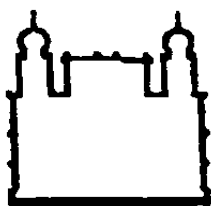
7.2 – Распространение пересмотренных вариантов СПД

- Распространение этого документа осуществляется согласно пункту 7.1, причем структурные подразделения, получившие документ, обязаны вернуть его предыдущий вариант в SEGQ.

7.3 – Истечение срока действия пересмотренного варианта СПД

- Экземпляры предыдущего варианта СПД подлежат возврату в SEGQ (см. п.7.2) для уничтожения, а на его оригинал ставится следующий красный штамп:

4/5



Ministério da Saúde
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio-Manguinhos

РУКОВОДСТВО ПО ОБЕСПЕЧЕНИЮ КАЧЕСТВА ПРОДУКЦИИ

НАИМЕНОВАНИЕ: **КОНТРОЛЬ ЗА СОБЛЮДЕНИЕМ СТАНДАРТНОГО
ПОРЯДКА ДЕЙСТВИЙ**

**НОМЕР
106300.004**

OBSOLETO

- После проставления штампа на оригинал документа с истекшим сроком действия последний

подшивают в отдельное досье по мере возрастания порядковых номеров.

7.4 – Аннулированный СПД

- Экземпляры аннулированных вариантов СПД должны быть собраны и уничтожены персоналом SEGQ.
- На каждой странице аннулированного оригинала документа ставится следующий красный штамп.



7.5 – Учет вариантов СПД и контроль за документацией

- Все варианты СПД, принятые на предприятии ВМ, подшиваются в досье для документов в формате А4 по мере возрастания порядковых номеров.
- Каждая подшивка с документами формируется по принципу принадлежности к тому или иному структурному подразделению ВМ и имеет свой шифр.
- Списки рассылки (Приложение А), находящиеся в ведении Службы обеспечения качества, подшивают в дело вместе с соответствующим СПД.

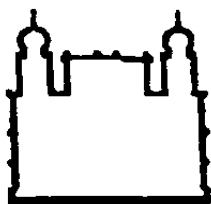
7.6 – Ведение, обновление и обеспечение надежного хранения досье

- Оригиналы вариантов СПД, принятых предприятием ВМ, хранятся в SEGQ, тогда как их копии, контролируемые и распространяемые SEGQ, находятся у руководителей соответствующих структурных подразделений.
- Доступ к досье открыт только для сотрудников соответствующих структурных подразделений.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

5/5

2) Эксплуатация автоклава с двойной створкой емкостью 4500 л



Ministério da Saúde
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio-Manguinhos

РУКОВОДСТВО ПО ОБЕСПЕЧЕНИЮ КАЧЕСТВА ПРОДУКЦИИ

НАИМЕНОВАНИЕ: **ЭКСПЛУАТАЦИЯ АВТОКЛАВА С ДВОЙНОЙ
СТВОРКОЙ ЕМКОСТЬЮ 4500 л**

**НОМЕР
106300.406**

СОДЕРЖАНИЕ

1. ЦЕЛЬ
2. ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ
3. ССЫЛКИ НА ОФИЦИАЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ
4. ОПРЕДЕЛЕНИЯ
5. СОКРАЩЕНИЯ
6. ОБЯЗАННОСТИ
7. ОБЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ
8. ОСОБЫЕ ТРЕБОВАНИЯ
9. ПРИЛОЖЕНИЕ А и В

1. ЦЕЛЬ

Этот стандарт предусматривает порядок эксплуатации автоклава с двойной створкой емкостью 4500 л, который изготовлен фирмой LUFERCO, модель 39207, и установлен на производственных участках SCP I.

2. ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

Действие этого стандарта затрагивает вопросы эксплуатации автоклавов, используемых на производственных участках SCP I для санитарной обработки, дезинфекции и стерилизации материалов.

Ключевое слово:
ЭКСПЛУАТАЦИЯ АВТОКЛАВА

Пересмотр
01

Раздел Руководства
09

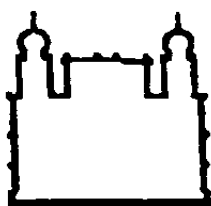
Разработано (кем):

Проверено (кем):

Утверждено (кем):

Дата:
27/05/94

Кол-во стр.
05



Ministério da Saúde
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio-Manguinhos

РУКОВОДСТВО ПО ОБЕСПЕЧЕНИЮ КАЧЕСТВА ПРОДУКЦИИ

НАИМЕНОВАНИЕ: ЭКСПЛУАТАЦИЯ АВТОКЛАВА С ДВОЙНОЙ
СТВОРКОЙ ЕМКОСТЬЮ 4500 л

НОМЕР
106300.406

3. ССЫЛКИ НА ОФИЦИАЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

Для практического применения данного стандарта рекомендуется ознакомиться со следующими

документами:

- Стандарт 103100.301 – Подготовка материалов для стерилизации
- Стандарт 103100.503 – Стерилизация с использованием автоклава с двойной створкой емкостью 4500 л
- Инструкция по эксплуатации – Модель 39207, LUTZ FERRANDO

4. ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В связи с внедрением данного стандарта предлагается следующее определение:

4.1 – **ЧИСТАЯ ЗОНА** – Внешняя среда, в пределах которой осуществляется микробиологический контроль.

5. СОКРАЩЕНИЯ

По тексту данного стандарта используется следующее сокращение:
SCP I – Участок I по производству и получению биомассы.

6. ОБЯЗАННОСТИ

6.1 Обязанности техников

6.1.1 – Эксплуатация оборудования в соответствии с данным стандартом.

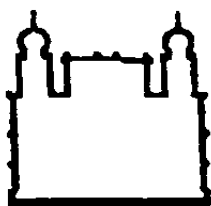
6.1.2 – Ведение учета процесса стерилизации и оформление воспроизведенных графопостроителем выходных данных с указанием регистрационного номера цикла и даты (Стандарт 103100.503).

6.1.3 – Обеспечение замены материалов, упомянутых в пункте 7 данного Стандарта.

6.2 Обязанности руководителей

6.2.1 – Контроль за работой оборудования.

2/5



Ministério da Saúde
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio-Manguinhos

РУКОВОДСТВО ПО ОБЕСПЕЧЕНИЮ КАЧЕСТВА ПРОДУКЦИИ

НАИМЕНОВАНИЕ: **ЭКСПЛУАТАЦИЯ АВТОКЛАВА С ДВОЙНОЙ
СТВОРКОЙ ЕМКОСТЬЮ 4500 л**

**НОМЕР
106300.406**

6.2.2 – Оценка циклов стерилизации путем анализа данных стерилизационного цикла (Стандарт 103100.503).

6.2.3 – Ремонт оборудования с привлечением специализированной службы.

7. ОБЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ

Для внедрения положений данного Стандарта необходимо обеспечить следующее:

- Графическое сопоставление температуры и времени
- Графическое сопоставление давления и времени
- Наличие чернил для графопостроителей
- Наличие перчаток из асбестового полотна
- Наличие пусковой клавиши графопостроителя
- Ведение Рабочего журнала стерилизационного цикла
- Наличие ручки для ведения записей

8. ОСОБЫЕ ТРЕБОВАНИЯ

8.1 – Проверить, включен ли сетевой выключатель электропитания (в положение «ВКЛ.»).

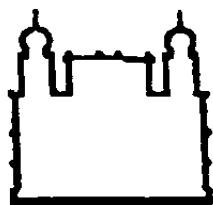
8.2 – Поставить переключатель дверной блокировки в положение «ВКЛ.».

Примечание: С включением этого переключателя активируется СИД-индикация дверной блокировки. На каждой панели (со стороны чистой зоны и зоны стерилизации) имеется три лампочки – красная, зеленая и желтая, которые соответственно сигнализируют об открытии противоположной створки, о закрытии противоположной створки и о включении оборудования. При открытии створок загораются зеленые лампочки. Когда открывается одна из створок, с противоположной стороны загорается красная лампочка. Следует обращать особое внимание на эту инструкцию, поскольку при открытых створках нельзя начинать стерилизацию. Функция блокировки створок срабатывает автоматически при открытии одной из них или при включении оборудования.

8.3 – Поставить главный выключатель оборудования в положение «ВКЛ.».

8.4 – Проверить, открыты ли клапаны вакуумного насоса. Как правило, эти клапаны должны оставаться открытыми.

3/5



Ministério da Saúde
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio-Manguinhos

РУКОВОДСТВО ПО ОБЕСПЕЧЕНИЮ КАЧЕСТВА ПРОДУКЦИИ

НАИМЕНОВАНИЕ: **ЭКСПЛУАТАЦИЯ АВТОКЛАВА С ДВОЙНОЙ
СТВОРКОЙ ЕМКОСТЬЮ 4500 л**

**НОМЕР
106300.406**

8.5 – Проверить, закрыт ли паровой впускной клапан автоклава и регулируемый вручную

продувочный вентиль. Автоматический продувочный вентиль всегда должен быть открытым.

8.6 – Открыть клапан подачи пара.

8.7 – Постепенно открыть регулируемый вручную продувочный вентиль.

8.8 – Выполнить продувку в течение 15 мин, после чего вентиль следует перекрыть.

Примечание: Данная процедура имеет целью полное удаление конденсата (воды) из паропровода. Если такая процедура не проводится, то это может негативно отразиться на качестве стерилизации и обусловить сокращение срока службы оборудования. Эта манипуляция является обязательной перед началом каждого цикла стерилизации.

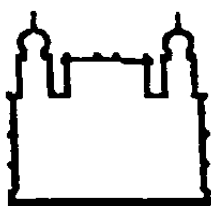
8.9 – Открыть впускной паровой клапан автоклава.

8.10 – Ввести необходимые данные при программировании автоклава на заданный режим стерилизации.

8.10.1 – Варианты программирования режима автоклавирования:

- a) Предварительное разрежение, в процессе которого обеспечивается удаление холодного воздуха и влажности из внутренней камеры оборудования.
- b) Фракционированное предварительное разрежение, проводимое по окончании форвакуума, выполняется ввиду того, что во внутренней камере на поверхности материалов могут оставаться водяные капельки. В процессе фракционированного форвакуума подается струя пара, под воздействием которой водяные капельки испаряются, а создаваемое разрежение удаляет паровую фазу воды. Данный цикл может повторяться n-количество раз в зависимости от запрограммированного времени.
- c) Стерилизация/пониженное давление. Названный режим сработает лишь тогда, когда температура во внутренней камере поднимется по регулируемому термометру до установленного для стерилизации уровня. Режим создания пониженного давления необходим для того, чтобы до начала процесса сушки вновь довести давление до нуля.
- d) Сушка. Этот режим предназначен для сушки материала в условиях разрежения.
- e) Фракционированная сушка. Данный режим способствует сушке материала, попеременно обеспечивая разрежение и приток отфильтрованного воздуха внутрь камеры.

4/5



Ministério da Saúde
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos – Bio-Manguinhos

РУКОВОДСТВО ПО ОБЕСПЕЧЕНИЮ КАЧЕСТВА ПРОДУКЦИИ

НАИМЕНОВАНИЕ: **ЭКСПЛУАТАЦИЯ АВТОКЛАВА С ДВОЙНОЙ
СТВОРКОЙ ЕМКОСТЬЮ 4500 л**

**НОМЕР
106300.406**

8.11 – Отрегулировать температуру стерилизации с помощью регулятора температуры (Стандарт 103100.503).

8.12 – Опустить панели графопостроителей. Проверить, имеются ли чернила и в порядке ли

пишущий инструмент.

8.13 – Указать номер цикла и дату на дисках для механической записи данных. Проверить последовательность записанных циклов стерилизации (Стандарт 103100.503)

8.14 – Нажать кнопку «ПУСК».

Примечание: С этого момента автоклав перейдет на цикл стерилизации в автоматическом режиме. Запрограммированные параметры будут срабатывать в определенной последовательности. При активации соответствующего режима будут загораться красные лампочки, расположенные по ходу вращения селекторного переключателя.

8.15 – В конце каждого цикла стерилизации следует перекрывать клапан подачи пара.

8.16 – Постепенно откройте регулируемый вручную продувочный вентиль. Он должен быть открыт до полного удаления пара из внутренней камеры.

8.17 – Перекрыть впускной паровой клапан.

8.18 – Перекрыть регулируемый вручную продувочный вентиль.

8.19 – Поставить главный переключатель автоклава в положение «ВЫКЛ.».

8.20 – Поставить переключатель дверной блокировки в положение «ВЫКЛ.».

8.21 – Поднять панели графопостроителей.

8.22 – Промыть внутреннюю камеру водой, следя за тем, чтобы твердые частицы не попадали в вытяжную воздухораспределительную решетку.

**Gerencia General de Biologicos y Reactivos, Secretaria De Salud,
Мехико (Мексика)**

1) Общие правила санитарной очистки и дезинфекции на асептических участках

SECRETARIA DE SALUD
SUBSECRETARIA DE REGULACION Y FOMENTO SANITARIO
GERENCIA GENERAL DE BIOLOGICOS Y REACTIVOS
INSTITUTO NACIONAL DE HIGIENE
SUBDIRECCION DE CONTROL DE CALIDAD

PROCEDIMIENTO GENERAL DE LIMPIEZA Y SANITIZACION DE AREAS ASEPTICAS				
Fecha de emisión	Procedimiento o Patrón de Operación No.	Sustituye al emitido en:	Emitido por: Departamento de Control de Procesos.	Fecha de próxima revisión.
Septiembre de 1994.	DCP-PG09	18-04-88		Septiembre de 1996.
<p>ELABORADO POR: <i>Arlene Hernández Contreras</i> Q.F.B. Arlene Hernández Contreras.</p>				
<p>REVISADO POR: <i>Hilda Oropeza Avila</i> Q.B.P. Hilda Oropeza Avila</p>				
<p>APROBADO POR: <i>H. de los Angeles Cortés Castillo</i> Dra. Ma. de los Angeles Cortés Castillo.</p>				

Procedimiento general de limpieza y
sanitización de áreas asépticas.

Hoja 1 de 4
Año 1994

OBJETIVO: La finalidad de este procedimiento es que el personal que labora en el Instituto Nacional de Higiene conozca el método de limpieza y sanitización de las áreas asépticas para tener la seguridad de que éstas se encuentran en condiciones microbiológicas controladas y así brindar la confianza de que en ellas se pueden realizar procesos de producción.

DESCRIPCION: El personal encargado de realizar la limpieza y sanitización de las áreas asépticas deberá estar en conocimiento del presente procedimiento antes de iniciar dichas actividades.

Deberá contar con el material necesario (cepillos, agua, detergentes, esponjas etc) y la ropa adecuada (overol, cofia, cubrebocas y botas de hule) para la limpieza del área, previa a la sanitización.

Antes de iniciar el lavado se deberá eliminar el polvo en mesas, paredes equipo etc. y en caso de existir polvo en el piso, barrer con escoba de cerdas de plástico.

Todo el material que se introduzca al área aséptica deberá estar estéril o sanitizado, con la finalidad de evitar al máximo el aumento en la carga microbiana del área aséptica.

La limpieza deberá realizarse de arriba hacia abajo y de adentro hacia afuera lavando con agua estéril y detergentes que no permitan la formación de gotas en las superficies, que seque rápido y fácilmente sin necesidad de frotarlo.

Deberá realizarse un tallado exhaustivo, esto es con la finalidad de limpiar y a la vez eliminar residuos posibles de genticidas que hayan sido utilizados en sanitizaciones anteriores, para ello se utilizarán cepillos con cerdas de material plástico, tallando techos, paredes, pisos y superficies; esmerando la limpieza en rincones.

Con la ayuda de telas estériles que no desprendan partículas o de esponjas, eliminar el detergente, enjuagando en agua de ósmosis estéril.

Antes de aplicar el germicida secar perfectamente.

Procedimiento general de limpieza y
sanitización de áreas asépticas.

Hoja 2 de 4
Ago. 1994

Una vez lavada el área se procede a la aplicación del germicida seleccionado, auxiliándose de telas que no desprendan partículas aplicando perfectamente el germicida en pisos, paredes y techos realizando esta operación de arriba hacia abajo y de adentro hacia afuera procurando no humedecer excesivamente las áreas ya que en caso de existir hongos se crearán las condiciones para su desarrollo. Sanitizar todo el equipo e instrumentos posibles que se encuentren dentro del área aséptica, si procede algún tipo de sanitización especial para ellos, hacerlo de acuerdo a los procedimientos específicos que correspondan. (flujo laminar, llenadoras, liofilizadoras etc).

El Departamento de Control de Procesos realizará la evaluación de las áreas asépticas mensualmente.

Dependiendo de los resultados microbiológicos obtenidos por el Depto. de Control de Procesos , así como de los resultados de las exposiciones de placas que realiza el personal que trabaja dentro de dichas áreas asépticas se hará o no la rotación de germicidas, en caso de que se presente persistencia de algún microorganismo se hará la rotación cada 72, 48 o 24 horas según el caso.

La periodicidad del lavado del área estará en función del uso que a ésta se le dé y en base a los resultados de las evaluaciones.

La periodicidad de la sanitización se recomienda:

a) Después que se utilice el área aséptica, sanitizar el lugar de trabajo.

b) La sanitización a fondo de toda el área aséptica deberá hacerse semanalmente.

Todos los datos referentes a fechas de lavado, fechas de sanitización, fechas de evaluación por Control de Procesos, tipos de detergentes y germicidas empleados etc. deberán ser registrados en una bitácora específica para control del área aséptica.

PRECAUCIONES: La preparación de germicida a utilizar se hará apeándose al "procedimiento para preparación de germicidas" DCP-PG13.

Para la sanitización de áreas asépticas el personal deberá utilizar overol, goggles, mascarilla con filtros específicos para

Procedimiento general de limpieza
sanitización de áreas asépticas.

Hoja 3 de 4
Año 1994

gases, escafandra y guantes que les proteja de posibles quemaduras e intoxicaciones. La sanitización la debe efectuar personal bien entrenado.

Sanitizar todo el material que será introducido al área, utilizando para ello esponjas o telas que no desprendan partículas.

Limpiar y sanitizar a fondo el equipo inmediatamente después de ser usado y sanitizar antes de usar.

Procedimiento general de limpieza y
sanitización de áreas asépticas.

Hoja 4 DE 4
Año: 1994

ANEXO 1
NIVELES DE ACTIVIDAD DE ALGUNOS GERMICIDAS

GERMICIDAS	CONC. DE USO DEL INGREDIENTE ACTIVO	NIVEL DE ACTIVIDAD
GLUTARALDEHIDO-ACUOSO	2%	ALTA
FORMALDEHIDO-ALCOHOL	8%+70%	ALTA
H ₂ O ₂	6 -10%	ALTA
FORMALDEHIDO-ACUOSO	3 - 8%	ALTA
		INTERMEDIA
IODOFOROS	30-50mg/1 de yodo libre	INTERMEDIA
IODO-ALCOHOL	0.5%+70%	INTERMEDIA
CLORADOS	0.1 -0.5 cloro libre	INTERMEDIA
FONQLES SOL-ACUOSA	0.5 - 3%	BAJA
CUATERNARIOS-AMONIO	0.1 -0.2%	BAJA
MECURIALES	0.1 -0.2%	BAJA

Общие правила санитарной очистки
и дезинфекции на асептических участках

Стр. 1 из 4
1994 г.

ЦЕЛЬ: Цель данного порядка действий состоит в информировании сотрудников Instituto Nacional de Higiene (Национального института гигиены) о методике санитарной очистки и дезинфекции на асептических участках, благодаря чему обеспечиваются безопасные микробиологические условия для осуществления технологических процессов.

ОПИСАНИЕ: Сотрудники, отвечающие за санитарную очистку и дезинфекцию на асептических участках, обязаны овладеть прочными знаниями о данном порядке действий до того, как приступить к выполнению таких работ.

Для уборки на этих участках перед проведением дезинфекции необходимо иметь подсобные средства (щетки, воду, моющие средства, губки и т.п.) и соответствующую одежду (комбинезоны, колпаки, лицевые маски и резиновую обувь).

Прежде чем приступить к мойке, необходимо вытереть пыль с поверхности столов, стен, оборудования и т.д., а при загрязнении полов – подмести их шваброй с пластиковой щетиной.

Все предметы, доставляемые на асептический участок, должны быть стерильными или пройти дезинфекцию, чтобы не приводить к увеличению микробной нагрузки в пределах асептического участка.

Уборку следует проводить сверху вниз и в направлении от центра к выходу, используя для мойки стерильную воду и такие моющие средства, которые не оставляют капелек на поверхности, быстро и легко высыхают и не требуют дополнительной протирки.

В целях санитарной очистки и удаления микробов, оставшихся после предыдущей дезинфекции, в процессе тщательной мойки следует пользоваться щеткой. Швабры с пластиковой щетиной должны использоваться при мойке потолков, стен, полов и любых других поверхностей, при этом особое внимание следует уделять промывке углов.

Пользуясь стерильной тканью, не оставляющей ворса, или губками, необходимо удалить остатки моющих средств путем смывания стерильной осмотической водой.

Дайте поверхностям полностью высохнуть до того, как обработать их бактерицидным средством.

После завершения мойки всего участка с помощью не оставляющей ворса ткани, смоченной в рекомендованном бактерицидном средстве, необходимо обработать полы, стены и потолки. Эту процедуру следует проводить сверху вниз и в направлении от центра к выходу, следя за тем, чтобы не допускать чрезмерного увлажнения поверхности, поскольку при наличии грибковой флоры будут создаваться идеальные условия для ее быстрого размножения. В пределах асептического участка необходимо продезинфицировать все оборудование и контрольно-измерительные приборы. Если требуется использование какого-либо особого дезинфектанта, то, по мере необходимости, следует руководствоваться установленным порядком действий (в частности, при обработке ламинарного шкафа, машин для розлива, лиофилизаторов и т.п.).

Отдел технологического контроля (контроля качества) проводит ежемесячные инспекционные проверки асептических участков.

В зависимости от результатов микробиологического мониторинга, поступивших в Отдел технологического контроля, а также от данных анализа экспонированных чашек с питательной средой, который проводился персоналом по обслуживанию асептических участков, будет принято решение о замене используемых бактерицидных средств в случае выявления постоянно высеваемого микроорганизма. Чередование бактерицидных средств, если потребуется, будет проводиться через каждые 72, 48 или 24 часа.

Периодичность мойки того или иного участка будет зависеть от интенсивности его использования и от результатов инспекционных проверок.

Рекомендуемая периодичность дезинфекции:

- a) После работы на асептическом участке его рабочая зона подлежит дезинфекции.
- b) Тщательная дезинфекция всего асептического участка должна проводиться еженедельно.

Все сведения о датах проведения мойки, дезинфекции, инспекционной проверки Отделом технологического контроля, типах используемых моющих и бактерицидных средств и т.д. должны быть внесены в специальный Рабочий журнал по асептическому участку.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ: Подготовка раствора бактерицидного средства проводится в соответствии с «Порядком подготовки бактерицидных средств» DCP-PG13. В процессе дезинфекции асептических участков персонал обязан пользоваться спецодеждой, защитными очками, лицевыми масками со специальными воздушными фильтрами,

колпаками и перчатками в целях предохранения от ожогов и отравлений. Мероприятия по дезинфекции должны проводиться персоналом с должным уровнем подготовки.

Все предметы, которые должны быть доставлены на асептический участок, подлежат обработке дезинфектантами с использованием губок или ткани, не оставляющей ворса или частиц.

Сразу после работы на оборудовании проводится его санитарная очистка и тщательная дезинфекция, а до того, как вновь пользоваться оборудованием, оно должно быть продезинфицировано.

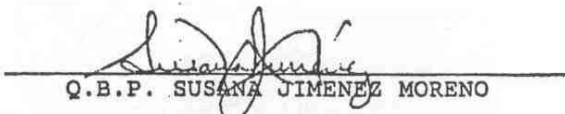

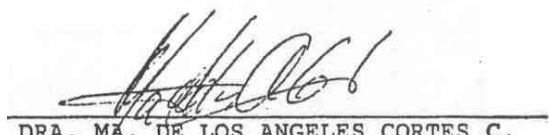
ПРИЛОЖЕНИЕ 1
УРОВНИ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ
НЕКОТОРЫХ БАКТЕРИЦИДНЫХ СРЕДСТВ

БАКТЕРИЦИДНЫЕ СРЕДСТВА	КОНЦЕНТРАЦИЯ АКТИВНОГО ИНГРЕДИЕНТА	СТЕПЕНЬ ОБЕЗЗАРАЖИВАНИЯ
Глутаральдегид – водный р-р	2 %	Высокая
Формальдегид – спиртовой р-р	8 % + 70 %	Высокая
H ₂ O ₂	6-10 %	Высокая
Формальдегид	3-8 %	Средняя
Йодофоры	30-50 мг/л свободный I ₂	Средняя
Йодоспирт	0.5 % + 70 %	Средняя
Хлор	0.1-0.5 % свободный Cl ₂	Средняя
Феноловые препараты – водный р-р	0.5-3 %	Высокая
Соли четырехзамещенного основания аммония	0.1-0.2 %	Высокая
Ртутные соединения	0.1-0.2 %	Высокая

2) **Порядок определения содержания (адьюванта) алюминия в вакцине АКДС и столбнячном анатоксине**

SECRETARIA DE SALUD
 SUBSECRETARIA DE REGULACION Y FOMENTO SANITARIO
 GERENCIA GENERAL DE BIOLOGICOS Y REACTIVOS
 INSTITUTO NACIONAL DE HIGIENE
 SUBDIRECCION DE CONTROL DE CALIDAD

PROCEDIMIENTO PARA EFECTUAR LA DETERMINACION DE ALUMINIO (ADYUVANTE) EN VACUNA DPT Y TOXOIDE TETANICO

Fecha de emisión: Septiembre, 1996	Procedimiento Patrón de Operación No. DCBQ-CQ02	Sustituye al emitido en: -----	Emitido por: Departamento de Control Biológico y Químico	Fecha de próxima revisión: Septiembre, 1996
ELABORADO POR:  Q.B.P. SUSANA JIMENEZ MORENO				
REVISADO POR:  Q.B.P. ADRIANA SANTIAGO ECHAURI				
APROBADO POR:  DRA. MA. DE LOS ANGELES CORTES C.				

SUE TO INSERT PAGE IN PDF

SUE TO INSERT PAGE IN PDF

SUE TO INSERT PAGE IN PDF

ЦЕЛЬ

В этом порядке действий даны инструкции для персонала по определению содержания алюминия в таких биологических препаратах, как вакцина АКДС и столбнячный анатоксин.

ОПИСАНИЕ

а) Материалы

- Мерная пипетка на 2 мл
- Пипетка на 1 мл для проведения серологической реакции
- Пипетка на 10 мл для проведения серологической реакции
- Пипетка на 25 мл для проведения серологической реакции
- Колба Къельдаля
- Стеклянные шарики
- Коническая колба Эрленмейера
- Химический стакан для реакции осаждения
- Мерная колба на 100 мл
- Мерная колба на 500 мл
- Мерная колба на 1000 мл
- Бюретка на 50 мл

б) Реактивы

- Концентрированная серная кислота
- Концентрированная азотная кислота
- Этиловый спирт
- 0.4 % раствор метилоранжа (m/V⁹)
- 10 моль раствор гидроксида натрия
- 0.02 моль раствор этилендиамина тетраацетата натрия (двухосновного)
- Ацетат натрия
- Ацетат аммония
- Ледяная (кристаллическая) уксусная кислота
- 0.1 % раствор пиридазинафтолового спирта
- 0.02 моль раствор сернокислой меди
- Ацетатный буферный раствор

в) Оборудование

- Электроплитка «Labconco»
- Магнитная мешалка «Mag-Mix»
- Аналитические весы, модель AB-160, Denver Instrument Company

⁹ Прим. переводчика:
m/V (measured value) – измеренная величина.

ПОРЯДОК ДЕЙСТВИЙ

Перелейте 2 мл взятой пробы, предварительно гомогенизированной путем перемешивания, в колбу Кьельдаля емкостью 50 мл. Добавьте 1 мл серной кислоты, 0.3 мл азотной кислоты и несколько стеклянных шариков. Подогрейте раствор до появления густого белого дыма. Если образуется нагар, добавьте несколько капель азотной кислоты и продолжайте кипячение вплоть до обесцвечивания. Остудите, с большой осторожностью долейте 10 мл воды и подогревайте раствор, пока он не станет прозрачным. Остудите, добавьте 0.1 мл раствора метилоранжа (0.4% m/V в 20% растворе этанола) и проведите реакцию нейтрализации 20% раствором гидроксида натрия. Если появляется осадок, растворите его путем добавления (по одной капле) 1% v/v¹⁰ раствора серной кислоты. Создавая условия для количественной реакции путем добавления 25 мл воды, перелейте полученный раствор в коническую колбу Эрленмейера. Добавьте 25 мл раствора 0.02 моль этилендиамина тетраацетата натрия (двухосновного), 10 мл стандартного ацетатного буферного раствора (68 г ацетат натрия, 38.5 г ацетата аммония и 125 мл уксусной кислоты). Отмерьте 500 мл раствора, окончательный pH которого должен быть 4.4, добавив несколько стеклянных шариков и постепенно нагревайте в течение 3 минут. Добавьте 0.5 мл 0.1 % раствора пиридилазонафтолового спирта и оттитруйте в подогретом растворе избыточный этилендиамина тетраацетат натрия (двухосновный) с помощью 0.02 моль раствора сернокислой меди до тех пор, пока цвет индикатора не станет кофейно-пурпурным. Проведите холостую пробу с реагентом.

Произведите математический расчет, руководствуясь тем, что каждый мл отмеренного раствора ЭДТК эквивалентен 0.5396 мг алюминия.

	Объем CuSO ₄ в	–	Объем CuSO ₄	(0.5396)
<u>мг Al</u>	<u>холостой пробе</u>		<u>в реальной пробе</u>	
0.5 мл		4		

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Величина в пределах, установленных Фармакопеей Мексиканских Соединенных Штатов, говорит о правильной рецептуре препарата.

Максимальная одноразовая доза 0.85 мг Al для человека в составе тройной вакцины АКДС, столбнячного анатоксина и вакцины АДС-м (для взрослых) по столбнячно-дифтерийному анатоксину.

¹⁰ Прим. переводчика:
v/v (per cent volume in volume) – в объемном отношении.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Проследите за тем, чтобы:

- Реактивы, используемые для определения содержания алюминия в тестируемом препарате, отвечали установленным к реагентам требованиям по классу чистоты.
- Оборудование было абсолютно чистым.
- Используемая вода прошла двойную дистилляцию или была получена путем обратного осмоса.
- Была проведена калибровка оборудования.

Приложение 6: Образец производственного регламента по гипотетическому биологическому препарату

Предлагаемый вариант производственного регламента является примером изложения подробной информации и расположения пробелов и окошек для пометок, которые используются для схематичного описания производственного процесса и представляют собой стандартную форму ведения учета и верификации данного процесса по мере его осуществления.

Данный производственный регламент не отражает реального технологического процесса – это гипотетический вариант получения биомассы, которая проходит ряд технологических операций вплоть до выпуска готового полуфабриката. В данном случае предполагается, что вся партия полуфабриката до розлива производится в течение одного дня. Если на изготовление партии препарата уходит более одного дня, то, согласно условиям ПР на реальный препарат, в нем должны быть предусмотрены отдельные разделы с разбивкой по каждому дню и указанием необходимых подробностей, касающихся ежедневных подготовительных мероприятий и производственного процесса.

Производственный регламент №: XYZ Пересмотр №: 2 Дата вступления в силу: _____ стр. 1 из 8			
Наименование препарата: _____	Объем партии: _____		
Шифр препарата: _____	Теоретический выход готовой продукции: _____		
Составлен (кем): _____	Отредактирован (кем): _____	Дата: _____	
Одобрено Производственным отделом: _____	Одобрено Отделом QC: _____	Дата: _____	

Дата производства: _____ Номер серии: _____ Выпуск Отделом QC ПСПП _____

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЕ ИНСТРУКЦИИ

Все пустые информационные поля должны быть заполнены оператором с проставлением его/ее инициалов напротив приводимых данных, которые должны быть проверены и подписаны, как указано в руководстве.

До начала выпуска продукции все реактивы и используемые в производстве компоненты должны быть одобрены Отделом QC, все расходные материалы подготовлены в нужном количестве, а все оборудование должно пройти валидацию, плановую калибровку и очистку в соответствии с СПД.

1 Подготовка оборудования Шифр СПД Дата и время Инициалы

Санитарная обработка				
Мониторинг внешней среды				
Чистое помещение				
Стерильный участок				
Очистка ламинарного шкафа				
Проверка системы подачи воздуха				

2 Проверка оборудования Шифр № Дата калибровки Шифр СПД Инициалы

Смеситель				
Термостат				
Весы				
Центрифуга				
Емкость с азотом				
Фильтровальный аппарат				
Стерильный фильтр				
Часы				
Ламинарный шкаф				
рН-метр				
Манометр				
Водяная баня 1				
Водяная баня 2				

Проверено (кем): _____ Дата: _____

Производственный регламент №: XYZ

стр. 4 из 8

Наименование препарата: _____ Объем партии: _____
 Шифр препарата: _____ Теоретический выход готовой продукции: _____

Дата производства: _____ Номер серии: _____ Выпуск Отделом QC ПСПП _____

В	Инициалы	Проверено (кем):
Осаждение		
Пользуясь ламинарным шкафом, добавить химикат vvv: X.X г х объем биомассы (л) = ____ г	_____	_____
насадить стерильную планку магнитной мешалки []		
перемешать, постепенно добавляя раствор, чтобы темп. не превышала 45 °С		
мешалка №: _____		
начиная от _____ (00 : 00) до _____ (00 : 00)	_____	_____
прошедшее время _____ (00 : 00)	_____	_____
макс. достигнутая темп. _____ °С		
закрывать крышкой и продолжать перемешивать в течение 60±10 мин		
начиная от _____ (00 : 00) до _____ (00 : 00)	_____	_____
истекшее время _____ (00 : 00)		
пользуясь ламинарным шкафом и соблюдая правила асептики, перелить раствор в конические бутылочки на 50 мл для центрифугирования		
количество бутылочек _____		
взвешено [] весы № _____		
центрифугировать при 3500 об./мин в течение 60±5 мин при ком. темп.		
центрифуга № _____		
настройки: об./мин [] времени [] торможения []	_____	_____
начиная от _____ (00 : 00) до _____ (00 : 00)		
открыть бутылочки внутри ламинара и удалить надосадочную жидкость в химический стакан для отходов []	_____	_____

С	Инициалы	Проверено (кем):
Промывка		
Пользуясь ламинарным шкафом и соблюдая правила асептики, перелить по 40 мл буферного раствора А-1 в каждую бутылочку для центрифугирования	_____	
закрыть пробкой и привести шарики во взвешенное состояние, опрокидывая бутылочки вверх дном несколько раз	_____	
центрифугировать при 3500 об./мин в течение 20±5 мин при ком.		
темп. _____ центрифуга № _____	_____	
настройки: об./мин [] времени [] торможения []		
открыть бутылочки внутри ламинара и удалить надсадочную жидкость в химический стакан для отходов	_____	_____

Цеховой руководитель: _____ Дата: _____
 Компания по производству вакцин «АВС»

Производственный регламент №: XYZ	стр. 5 из 8
Наименование препарата: _____ Объем партии: _____	
Шифр препарата: _____ Теоретический выход готовой продукции: _____	

Дата производства: _____ Номер серии: _____ Выпуск Отделом QC ПСПП _____

D	Инициалы	Проверено (кем):
Солюбили- зация		
Пользуясь ламинарным шкафом,		
провести солюбилизацию в буферном растворе А-2: добавить по		
10 мл в каждую бутылочку	_____	
закрывать пробкой и привести шарики во взвешенное состояние, опрокидывая бутылочки вверх дном несколько раз	_____	
инкубировать при 37±1°C в течение 30±5 мин термостат № ____	_____	
проверить температуру разогрева термостата []		
начало (когда): _____ (00 : 00)		
конец (когда): _____ (00 : 00)	_____	_____
истекшее время: _____ мин.		
перемешать, опрокидывая каждую бутылочку вверх дном несколько раз []	_____	
слить весь солюбилизованный осадок в 2-литровую колбу []	_____	
определить рН: _____ рН-метр № ____		
6.8-7.5 [] действий не предпринимать		
> 7.5 [] довести до 7.0±0.1 буферным р-ром А-1		
< 6.8 [] довести до 7.0±0.1 буферным р-ром А-2	_____	_____
добавленный объем _____ откорректированный рН _____		
взять пробу на белок в соответствии с СПД №: _____	_____	_____
концентрация белка по OD280 = _____ мг/мл		
по СПД № ____ (приложить бланк записи результатов анализа)		
довести разведением с помощью буферного р-ра А-2 концентрацию белка до 15 мг/мл		
$\frac{(\text{конц. белка в мг/мл} \times \text{объем(л) р-ра белка}) - \text{объем(л) р-ра белка}}{15}$ <p style="text-align: center;">= необходимый объем буферного р-ра А-2</p>		
объем добавляемого буферного р-ра к 15 мг/мл = _____ л	_____	_____
окончательный объем очищенного полуфабриката _____	_____	_____

Цеховой руководитель: _____ Дата: _____

Компания по производству вакцин «АВС»

Производственный регламент №: XYZ	стр. 6 из 8
Наименование препарата: _____	Объем партии: _____
Шифр препарата: _____	Теоретический выход готовой продукции: _____

Дата производства: _____ Номер серии: _____ Выпуск Отделом QC ПСПП _____

F Составле- ние рецептуры	Инициалы	Проверено (кем):
Все манипуляции проводятся внутри ламинарного шкафа		
взвесить стабилизатор S: $\frac{(1.0 \text{ г} \times \text{объем очищенного полуфабриката (л)})}{\text{концентрация белка г/л}} = \text{_____ г}$	_____	_____
добавить S в белковый раствор	_____	_____
насадить стерильную планку магнитной мешалки	_____	_____
перемешать при ком. темп. в течение 30 ± 5 мин. мешалка № __		
начиная от _____ (00 : 00) до _____ (00 : 00) истекшее время _____ (00 : 00)	_____	_____
взять пробу для определения специфической активности в соответствии с СПД № __ результаты = _____ единиц/мл (приложить бланк записи результатов анализа)	_____	_____
довести буферным р-ром А-3 до 100 единиц/мл суммарная активность (Е) = активность (Е/мл) x объем (мл) окончательный объем (мл) = суммарная активность/100 необходимый объем (мл) = оконч. объем - объем до разведен.	_____	_____
добавить р-р консерванта Р к окончат. 0.1% концентрации концентр. р-ра Р = 10 % добавочный объем = 1/100 x разведен. объем р-ра белка	_____	_____
насадить стерильную планку магнитной мешалки	_____	_____
перемешать при ком. темп. в течение 30 ± 5 мин. мешалка № __		
начиная от _____ (00 : 00) до _____ (00 : 00) истекшее время _____ минут	_____	_____
перелить в мерную колбу для фильтрования _____	_____	_____
запишите объем готового полуфабриката в литрах _____ л	_____	_____

Цеховой руководитель: _____ Дата: _____

Компания по производству вакцин «АВС»

Производственный регламент №: XYZ	стр. 7 из 8
Наименование препарата: _____	Объем партии: _____
Шифр препарата: _____	Теоретический выход готовой продукции: _____

Дата производства: _____ Номер серии: _____ Выпуск Отделом QC ПСПП _____

Н Фильтро- вание	Инициалы	Проверено (кем):
Фильтровать внутри ламинарного шкафа – начало в ____ (00 : 00)	_____	_____
фильтр № _____		
отрегулировать фильтрующий аппарат согласно СПД № _____ (приложить бланк записи результатов анализа)	_____	_____
отрегулировать давление азота ХХ []; скорость потока УУ []		
фильтровать в мерную колбу начало _____ (00 : 00) конец _____ (00 : 00) истекшее время _____ минут	_____	_____
отключить давление, отсоединить шланги и закрыть колбу	_____	_____
записать объем отфильтрованного белкового р-ра _____ л	_____	_____
включите давление, чтобы взять 5 мл пробы на кол-во белка	_____	_____
концентрация белка в готовом полуфабрикate _____ мг/мл (г/л) в соответствии с СПД № ____ (приложить бланк записи результатов анализа)	_____	_____
общий белок в готовом полуфабрикate (г/л x л) = _____ г	_____	_____
тест на целостность фильтра в соответствии с СПД № _____ : Годен [] Негоден [] (приложить данные)	_____	_____

Цеховой руководитель: _____ Дата: _____

Компания по производству вакцин «АВС»

Производственный регламент №: XYZ	стр. 8 из 8
Наименование препарата: _____	Объем партии: _____
Шифр препарата: _____	Теоретический выход готовой продукции: _____

Дата производства: _____ Номер серии: _____ Выпуск Отделом QC ПСПП _____

Инициалы
цехового руководителя

Удаление отходов в соответствии с СПД № _____ дата: _____ время: _____
оператор: _____

Уборка в соответствии с СПД № _____ дата: _____ время: _____
оператор: _____

<p>Этикетировать бутылки: «КАРАНТИН: ТЕСТИРОВАНИЕ»</p> <p>Хранить в карантинном помещении при 2-8 °С.</p> <p>Представить заполненные формуляры сопровождения партии препарата в Отдел QC.</p> <p>Информировать Отдел QC о возможном заборе проб на анализ.</p> <p>Дождаться разрешения Отдела QC на выпуск серии препарата для розлива.</p>
--

Цеховой руководитель: _____ Дата: _____

<p>Подлежит заполнению Производственным отделом</p> <p>Подготовка [] Очистка готового полуфабриката []</p> <p>Утверждено начальником Производственного отдела или лицом его заменяющим _____</p> <p>Дата: _____</p>
<p>Подлежит заполнению Отделом QC</p> <p>Дата получения Отделом QC _____</p> <p>Отклонения от норматива: Да []; Нет [] Одобрено: : Да []; Нет []</p> <p>Серия препарата: Годен []; Негоден []</p> <p>Утверждено начальником Отдела QC или лицом его заменяющим _____</p> <p>Дата: _____</p>

Воспроизведено на основании представленных оригиналов документов.