|  |  |
| --- | --- |
|  | **Приложение 5**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 41 глава 2 раздела III;  пункт 278 часть II раздела IV;  пункт 1 приложения 4) |

**Особенности производства иммунобиологических лекарственных средств для ветеринарного применения**

**I. Принцип**

1. Производство иммунобиологических лекарственных средств для ветеринарного применения имеет особенности, которые необходимо учитывать при внедрении и оценке эффективности фармацевтической системы качества.

2. Из-за большого количества видов животных и сопутствующих патогенных микроорганизмов спектр производимой продукции может быть очень широким при небольшом объеме производства. Производство обычно организуется по принципу отдельных циклов. Ввиду особенностей такого производства (стадии культивирования, отсутствие финишной стерилизации, иные особенности) необходима тщательная защита продукции от контаминации и перекрестной контаминации. Производственная окружающая среда должна защищаться, особенно при использовании патогенных или экзотических микроорганизмов. При использовании микроорганизмов, патогенных для человека, особенно тщательно необходимо защищать персонал.

3. С учетом указанных факторов, а также вариабельности свойств иммунобиологических лекарственных препаратов и относительно низкой эффективности проводимых испытаний для получения достаточной информации о продукции (в частности, при контроле качества готовой продукции), особенно важное значение имеет фармацевтическая система качества.

**II. Персонал**

4. (1) Все работники (включая персонал, занимающийся очисткой и обслуживанием помещений и оборудования), работающие в зонах производства иммунобиологической продукции, должны пройти обучение по личной гигиене и микробиологии и дополнительное обучение в соответствии со спецификой производимой продукции.

5. (2) Лица, ответственные за производство и контроль качества, в соответствии с выполняемыми ими функциями должны иметь подготовку по таким предметам, как: бактериология, биология, биометрия, химия, иммунология, медицина, паразитология, фармация, фармакология,

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 5**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 41 глава 2 раздела III;  пункт 278 часть II раздела IV;  пункт 1 приложения 4) |

вирусология и ветеринария, а также обладать необходимыми знаниями по охране окружающей среды.

6. (3) Персонал должен быть защищено от возможного заражения микроорганизмами, используемыми в производстве. При использовании микроорганизмов, являющихся возбудителями болезней человека, необходимо принимать особые меры по защите персонала, работающего с этими микроорганизмами или экспериментальными животными.

7. В случае необходимости персонал должен быть вакцинирован. Работники должны проходить медицинское обследование.

8. (4) Необходимо принимать соответствующие меры против переноса микроорганизмов людьми за пределы производственной зоны. В зависимости от вида микроорганизмов к таким мерам могут относиться полное переодевание и обязательное принятие душа перед выходом из производственной зоны.

9. (5) При производстве иммунобиологической продукции особую опасность представляет риск контаминации и перекрестной контаминации, вызываемой персоналом. Для предотвращения контаминации, вызываемой персоналом, персонал должен выполнять ряд мер и процедур, включающих в себя использование защитной одежды на различных стадиях технологического процесса.

10. Для предотвращения перекрестной контаминации персонал должен перемещаться из одной зоны в другую с соблюдением правил, исключающих риск контаминации. Эти правила должны быть изложены в инструкции. В течение рабочего времени персонал не должен переходить из зон, где возможна контаминация живыми микроорганизмами или содержатся животные, в помещения, где работают с другими продуктами или микроорганизмами. Если таких перемещений избежать невозможно, персонал, занятый в таком производстве, должен следовать четко установленным методикам деконтаминации, в том числе выполнять смену одежды, обуви, и по мере необходимости принимать душ.

11. В целях применения настоящего Приложения считается, что персонал не сталкивается с риском контаминации при входе в изолированную зону, где культуры находятся в герметически закрытых контейнерах, поверхность которых прошла деконтаминацию, если в этой зоне в течение последних 12 часов не велись работы с открытыми микроорганизмами (за исключением работы с экзотическими микроорганизмами).

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 5**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 41 глава 2 раздела III;  пункт 278 часть II раздела IV;  пункт 1 приложения 4) |

**III. Помещения**

12. (6) При проектировании помещений должна быть предусмотрена защита как продукции, так и производственной среды. Это может быть достигнуто за счет использования изолированных, чистых, чистых изолированных или контролируемых зон.

13. (7) Операции с живыми микроорганизмами должны проводиться в изолированных зонах. Уровень изоляции должен зависеть от патогенности микроорганизмов и от того, были ли они классифицированы как экзотические.

14. (8) Операции с инактивированными микроорганизмами должны проводиться в чистых зонах. Чистые зоны необходимо также использовать при работе с неинфицированными клетками, выделенными из многоклеточных организмов, и в некоторых случаях при работе со средами, прошедшими стерилизующую фильтрацию.

15. (9) Операции с открытыми продуктами или компонентами первичной упаковки, которые не подлежат дальнейшей стерилизации, должны проводиться в боксе (установке) с однонаправленным (ламинарным) потоком воздуха класса А, находящемся в зоне класса В.

16. (10) Если производство иммунобиологических лекарственных средств для ветеринарного применения находится в том же здании, то другие операции с живыми микроорганизмами (в частности, контроль качества, исследования и диагностика) должны выполняться в отдельных изолированных помещениях. Степень изоляции зависит от патогенности данного вида микроорганизмов и от того, был ли он классифицирован как экзотический. При выполнении диагностических операций существует риск внесения высокопатогенных микроорганизмов. Степень изоляции должна соответствовать всем вышеперечисленным рискам. Изоляция может потребоваться также в случаях, когда контроль качества и другие операции проводятся в зданиях, расположенных вблизи производственных зданий.

17. (11) Изолированные помещения должны быть легко дезинфицируемыми и должны отвечать следующим требованиям:

а) (а) отсутствие прямого выхода вентилируемого воздуха наружу;

б) (b) наличие вентиляции с обеспечением отрицательного перепада давления (разрежения). Воздух должен удаляться через фильтры высокоэффективной очистки воздуха от частиц (далее - НЕРА-фильтры). Рециркуляция воздуха не допускается, за исключением случаев рециркуляции в той же самой зоне при условии дополнительной очистки воздуха НЕРА-фильтрами (обычно это условие выполняется при

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 5**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 41 глава 2 раздела III;  пункт 278 часть II раздела IV;  пункт 1 приложения 4) |

прохождении рециркулирующего воздуха через приточные НЕРА-фильтры, которые используются для этой зоны). Поступление воздуха из одной зоны в другую допускается в том случае, если вытяжной воздух проходит через два последовательно установленных НЕРА-фильтра. При этом производитель должен осуществлять непрерывный контроль целостности первого фильтра и предусмотреть средства безопасного удаления вытяжного воздуха в случае повреждения этого фильтра;

в) (с) воздух, выходящий из производственных зон, в которых проводится работа с экзотическими микроорганизмами, должен проходить через два последовательно установленных НЕРА-фильтра. При этом рециркуляция воздуха между производственными зонами не допускается;

г) (d) наличие системы сбора и дезинфекции жидких отходов, включая контаминированный конденсат из стерилизаторов, биореакторов. Твердые отходы, в том числе трупы животных, необходимо дезинфицировать, стерилизовать или сжигать. Контаминированные фильтры необходимо удалять безопасным способом;

д) (е) комнаты для переодевания должны проектироваться и использоваться как воздушные шлюзы и быть оборудованы, при необходимости, умывальниками и душевыми кабинами. Схема перепада давления воздуха должна предотвращать движение воздуха между производственной зоной и окружающей средой, а также риск контаминации одежды, используемой вне производственной зоны;

е) (f) для перемещения оборудования необходимо предусмотреть систему воздушных шлюзов, конструкция которой должна предотвращать движение контаминированного воздуха рабочей зоны во внешнюю среду и риск контаминации оборудования внутри шлюза. Размер шлюза должен позволять проводить эффективную деконтаминацию поверхности перемещаемых материалов. Рекомендуется устанавливать на двери шлюза таймер, позволяющий контролировать время, достаточное для проведения эффективной деконтаминации;

ж) (g) во многих случаях для безопасного удаления отходов и подачи стерильных предметов необходимо использовать проходной автоклав с двумя дверями.

18. (12) Передаточные шлюзы и комнаты для переодевания должны быть оборудованы блокирующими или другими подходящими устройствами, препятствующими одновременному открыванию более чем одной двери. В комнаты для переодевания необходимо подавать отфильтрованный воздух той же степени очистки, что и для производственных зон. Они должны быть

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 5**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 41 глава 2 раздела III;  пункт 278 часть II раздела IV;  пункт 1 приложения 4) |

оборудованы системами удаления воздуха, обеспечивающими воздухообмен, независимый от производственных зон. Передаточные шлюзы должны, как правило, вентилироваться таким же образом, однако допускается применять невентилируемые шлюзы или шлюзы, оборудованные только приточными системами.

19. (13) Стадии технологического процесса, при которых может произойти контаминация продукции (например, хранение клеток, приготовление сред, культивирование вирусов), должны выполняться в отдельных зонах. Особая предосторожность требуется при работе с животными и продуктами животного происхождения.

20. (14) Операции с микроорганизмами, проявляющими высокую устойчивость к дезинфекции (например, спорообразующие бактерии), до их инактивации должны выполняться в изолированных зонах, специально предназначенных для проведения таких операций.

21. (15) В производственной зоне допускается одновременно проводить работы с микроорганизмами только одного вида, за исключением процессов смешивания и последующей фасовки.

22. (16) Производитель должен проектировать производственные зоны таким образом, чтобы предусмотреть возможность проведения дезинфекции производственных зон в промежутках между производственными циклами с использованием валидированных методов.

23. (17) Допускается производство микроорганизмов в контролируемых зонах при условии, что оно осуществляется в полностью закрытом и термически стерилизуемом оборудовании, а все соединения после завершения работы и перед разборкой также подвергаются термической стерилизации. Допускается выполнение соединений под локальным ламинарным потоком воздуха при условии, что их количество ограничено, используются соответствующие асептические методы и отсутствует опасность утечки. Параметры процесса стерилизации, используемого перед разборкой соединений, должны пройти валидацию для всех используемых микроорганизмов. В пределах одной зоны разные продукты могут быть загружены в разные биореакторы только при отсутствии риска случайной перекрестной контаминации. Однако работа с микроорганизмами, к которым предъявляются особые требования изоляции, должна выполняться только в зонах, специально выделенных для такой продукции.

24. (18) В помещениях для содержания животных, предназначенных для использования (или используемых) в производстве, необходимо

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 5**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 41 глава 2 раздела III;  пункт 278 часть II раздела IV;  пункт 1 приложения 4) |

поддерживать режим изолированной и (или) чистой зоны. Такие помещения должны быть отделены от помещений для содержания других животных. Помещения, где содержатся животные, используемые для контроля качества продукции (в том числе с применением патогенных микроорганизмов), должны быть соответствующим образом изолированы.

25. (19) Доступ в производственные зоны может иметь только работники, имеющие на это разрешение. Необходимо иметь ясную и краткую инструкцию по режиму доступа в производственные зоны, которую рекомендуется вывесить на стене.

26. (20) Документация, содержащая данные о производственных помещениях, должна быть доступной в составе основного досье производственной площадки.

27. Должна быть обеспечена соответствующая детализация при описании производственных участков и зданий (путем включения планов помещений и их экспликации), назначения и условий использования всех помещений, а также видов биологических агентов, с которыми проводится работа. Должны быть четко обозначены также направления движения персонала и продукции. Необходимо указать виды животных, содержащихся в вивариях или других помещениях производственной площадки, а также виды работ, выполняемых вблизи производственного участка.

28. Планы изолированных и (или) чистых помещений и зон должны содержать описание схемы вентиляции с указанием мест притока и вытяжки воздуха, используемых фильтров и их спецификаций, кратностей воздухообмена и перепадов давления. Необходимо указать, между какими помещениями предусмотрен мониторинг перепада давления с помощью манометров.

**IV. Оборудование**

29. (21) Используемое оборудование должно быть сконструировано и смонтировано таким образом, чтобы соответствовать требованиям для каждого вида продукции.

30. Перед вводом оборудования в эксплуатацию оно должно пройти квалификацию и валидацию, а затем проходить регулярное техническое обслуживание и повторную валидацию.

31. (22) Оборудование должно обеспечивать удовлетворительную первичную изоляцию биологических агентов. Конструкция и монтаж оборудования должны при необходимости обеспечивать его легкую и эффективную деконтаминацию и (или) стерилизацию.

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 5**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 41 глава 2 раздела III;  пункт 278 часть II раздела IV;  пункт 1 приложения 4) |

32. (23) Конструкция и монтаж закрытого оборудования, используемого для первичной изоляции биологических агентов, должны предусматривать предотвращение утечек, образования капель и аэрозолей.

33. Вводы и выводы газов должны быть защищены таким образом, чтобы обеспечивать нужную степень изоляции, например, путем использования стерилизующих гидрофобных фильтров.

34. Для подачи или удаления материалов необходимо использовать стерилизуемую закрытую систему либо соответствующие условия ламинарного потока воздуха.

35. (24) При необходимости перед использованием оборудование должно стерилизоваться предпочтительно сухим паром под давлением. Другие методы применимы в том случае, если свойства оборудования не допускают его стерилизацию паром. Важно не пропустить при обработке такие виды оборудования, как центрифуги и водяные бани.

36. Оборудование, используемое для очистки, разделения или концентрирования, должно, как минимум, стерилизоваться или дезинфицироваться при переходе от использования одного вида продукта к другому. Необходимо исследовать влияние методов стерилизации на эффективность и валидационный статус оборудования с целью определения срока его эксплуатации.

37. Все методы стерилизации должны быть валидированы.

38. (25) Конструкция оборудования должна исключать возможность перепутывания различных организмов или продуктов. Трубопроводы, клапаны и фильтры должны маркироваться в соответствии с их назначением.

39. Для контейнеров с инфицированными и неинфицированными материалами, а также, как правило, для различных организмов или клеток необходимо использовать отдельные инкубаторы. Содержание в одном инкубаторе более одного типа организмов или типа клеток допускается только в случае принятия необходимых мер по герметизации, поверхностной деконтаминации и разделению контейнеров. Сосуды с культурами и прочим содержимым должны быть промаркированы индивидуально. Очистка и дезинфекция этих сосудов и инкубаторов могут быть затруднены и требовать особого внимания.

40. Конструкция и порядок эксплуатации оборудования, используемого для хранения биологических агентов или продуктов, должны исключать любое возможное перепутывание.

41. Все хранящиеся образцы должны иметь четкую и однозначную маркировку и находиться в контейнерах, защищенных от утечки. Запасы

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 5**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 41 глава 2 раздела III;  пункт 278 часть II раздела IV;  пункт 1 приложения 4) |

посевных культур клеток и организмов должны храниться в специально предназначенном оборудовании.

42. (26) Некоторые виды оборудования (например, оборудование, требующее контроля температуры) должны быть оснащены регистрирующими устройствами и (или) системами сигнализации. Во избежание отказов такого оборудования производитель должен совместно с анализом тенденций в регистрируемых данных организовать систему профилактического обслуживания.

43. (27) Загрузка лиофильных сушильных установок должна происходить в чистой и (или) изолированной зоне. Операции по разгрузке лиофильной сушильной установки приводят к загрязнению окружающей среды. В связи с этим при использовании лиофильных сушильных установок, открывающихся с одной стороны, чистое помещение должно пройти деконтаминацию до перемещения в эту зону другой серии продукции, за исключением серий с одинаковыми организмами. Двусторонние лиофильные сушильные установки должны стерилизоваться после каждого цикла производства, если только они не открываются в чистую зону.

44. Стерилизация лиофильных сушильных установок должна проводиться в соответствии с пунктами 35-37 настоящего Приложения. В случае организации работ по принципу отдельных циклов производства их необходимо стерилизовать, по крайней мере, после каждого цикла.

**V. Животные и виварии**

45. (28) Общие требования к содержанию животных, помещениям для них, уходу и карантину приведены в соответствующих нормативных правовых актах Донецкой Народной Республики.

46. (29) Виварии должны быть изолированы от других производственных помещений. Они должны быть сконструированы с соблюдением необходимых требований.

47. (30) Санитарное состояние животных, используемых в производстве, необходимо оценивать, контролировать и регистрировать. Если нормативными правовыми актами Донецкой Народной Республики установлены правила обращения с отдельными видами животных (например, линии животных, свободных от патогенов), такие правила должны соблюдаться.

48. (31) Животные, биологические агенты и проводимые испытания должны быть четко идентифицированы в соответствии с установленной

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 5**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 41 глава 2 раздела III;  пункт 278 часть II раздела IV;  пункт 1 приложения 4) |

системой во избежание риска перепутывания и с целью контроля всех возможных видов опасностей.

**VI. Дезинфекция. Удаление отходов**

49. (32) Дезинфекция и (или) удаление твердых и жидких отходов могут иметь особенно важное значение при производстве иммунобиологической продукции. В связи с этим необходим тщательный подход к методам и оборудованию, используемым для предотвращения загрязнения окружающей среды, а также к их валидации.

**VII. Производство**

50. (33) Из-за широкого разнообразия продукции, большого количества стадий при производстве иммунобиологических лекарственных препаратов для ветеринарного применения и характера биологических процессов особое внимание необходимо уделять строгому соблюдению валидированных технологических процессов, постоянному контролю всех технологических стадий производства и проведению контроля в процессе производства. Особое внимание необходимо обратить на исходное сырье, среды культивирования и использование систем посевных культур.

**VIII. Исходное сырье**

51. (34) Требования к исходному сырью должны быть определены в спецификациях. Спецификации должны содержать данные о поставщике, методе производства, его месте расположения и видах животных, из которых получено это исходное сырье, а также о способах его контроля. Особенную роль играют микробиологические методы контроля.

52. (35) Результаты испытаний исходного сырья должны соответствовать спецификациям. Если проведение испытаний занимает много времени (например, свободные от специфических патогенов (SPF) яйца (эмбрионы) птиц), может возникнуть необходимость обработки исходного сырья до получения результатов аналитических испытаний. В этих случаях получение разрешения на выпуск готовой продукции зависит от положительных результатов испытания исходного сырья.

53. (36) Особое внимание необходимо уделять данным о системе обеспечения качества поставщика при оценке соответствия источников сырья и материалов и объеме испытаний, требуемых при проведении входного контроля качества.

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 5**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 41 глава 2 раздела III;  пункт 278 часть II раздела IV;  пункт 1 приложения 4) |

54. (37) При наличии возможности необходимо стерилизовать исходное сырье термическим методом. Допускается использовать и другие валидированные методы, например, ионизирующее излучение.

55. (38) Ростовые свойства сред должны заранее подтверждаться соответствующим образом.

56. (39) Предпочтительно, чтобы среды стерилизовались на месте или на линии. Предпочтительным является метод термической стерилизации. Газы, среды, кислоты, щелочи, пеногасители и другие вещества, вводимые в стерильный биореактор, должны быть стерильными.

**Система посевных культур и банков клеток**

57. (40) Для предотвращения нежелательного изменения свойств, которое может произойти вследствие многократных пересевов или большого числа генераций, производство иммунобиологических лекарственных препаратов для ветеринарного применения, получаемых из культур микроорганизмов, культур клеток, тканей или размножением в эмбрионах и животных, должно быть основано на системе посевных культур или банков клеток.

58. (41) Количество генераций (удвоений, пассажей) между посевной культурой или банком клеток и готовой продукцией должно соответствовать требованиям регистрационного досье.

59. (42) Посевные культуры и банки клеток необходимо различать и контролировать на отсутствие контаминантов. Для новых посевных культур должны быть установлены критерии приемлемости. Посевные культуры и банки клеток должны создаваться, содержаться и использоваться таким образом, чтобы свести к минимуму риск их контаминации или любого изменения. При создании посевных культур или банков клеток не допускается одновременная работа в той же зоне или того же персонала с другими живыми или инфицирующими материалами (например, вирусами или клеточными линиями).

60. (43) Создание посевной культуры или банка клеток необходимо проводить с соблюдением установленных требований к производственной среде для защиты посевных культур и банка клеток, а также работающего с ними персонала и охраны внешней окружающей среды.

61. (44) Происхождение, форма и условия хранения посевных культур должны быть полностью описаны в соответствующей документации. Необходимо иметь доказательства стабильности и воспроизводимости посевных культур и клеток. Емкости для хранения должны быть герметично

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 5**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 41 глава 2 раздела III;  пункт 278 часть II раздела IV;  пункт 1 приложения 4) |

закрыты, четко маркированы и храниться при требуемой температуре. Производитель должен контролировать условия хранения посевных культур и клеток. Необходимо вести тщательный учет каждого хранящегося контейнера.

62. (45) К работе с материалом допускаются только специально назначенные работники. Работа должна проводиться под контролем ответственного лица. Различные посевные культуры и банки клеток необходимо хранить таким образом, чтобы не допускать перепутывания или перекрестной контаминации. Рекомендуется разделять посевные культуры и банки клеток и разные части хранить отдельно во избежание их полной утраты.

**Принципы работы**

63. (46) В ходе технологических процессов необходимо избегать или сводить к минимуму образование капель или пены. Процессы центрифугирования или смешивания, которые могут привести к образованию капель, должны проводиться в изолированных емкостях или в чистых и (или) изолированных зонах во избежание переноса живых организмов.

64. (47) Случайные проливы жидкостей, особенно содержащих живые организмы, необходимо быстро и безопасным способом ликвидировать. Для каждого типа микроорганизмов должны использоваться валидированные процедуры деконтаминации. При использовании различных штаммов бактерий одного вида или очень похожих вирусов процедура деконтаминации может быть валидирована в отношении только одного из них при отсутствии существенных различий в устойчивости к воздействию деконтаминации.

65. (48) Операции, включающие в себя перемещение таких материалов, как стерильные среды, культуры или продукты, должны проводиться в предварительно стерилизованных закрытых системах. Если это невозможно, операции по перемещению материалов должны проводиться в ламинарном потоке воздуха.

66. (49) Добавление сред или культур в биореакторы и другие сосуды должно проводиться в тщательно контролируемых условиях, обеспечивающих невозможность внесения контаминантов. При добавлении культур необходимо тщательно проверять правильность соединения сосудов.

67. (50) При необходимости (например, когда два и более ферментатора расположены в одной зоне) отверстия для отбора проб и внесения добавок и соединительные элементы должны стерилизоваться

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 5**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 41 глава 2 раздела III;  пункт 278 часть II раздела IV;  пункт 1 приложения 4) |

паром (после подсоединения, перед подачей продукта и перед отсоединением). В других случаях допускается химическая дезинфекция входных отверстий и защита соединений под ламинарным потоком воздуха.

68. (51) Оборудование, лабораторная посуда, внешние поверхности контейнеров с продукцией и другие подобные материалы перед перемещением из изолированной зоны должны быть дезинфицированы с использованием валидированного метода. Особую проблему может вызывать ведение документации на серию продукции. Только абсолютный минимум документации, необходимой для соблюдения требований настоящих Правил, должен поступать в рабочую зону и покидать ее. При явной контаминации (например, каплями или аэрозолями) или при использовании экзотических микроорганизмов бумажная документация должна дезинфицироваться в шлюзе для перемещения оборудования или передаваться с использованием фотокопии или факса.

69. (52) Жидкие или твердые отходы, такие как скорлупа после отбора материала из яиц, одноразовые бутыли для культур, нежелательные культуры или биологические агенты необходимо стерилизовать или дезинфицировать перед их удалением из изолированной зоны. В некоторых случаях приемлемыми считаются и другие методы, например использование герметичных контейнеров или трубопроводов.

70. (53) Производитель должен осуществлять тщательный контроль того, чтобы в производственную зону попадали только те предметы, материалы, в том числе документация, которые относятся к производимой продукции. Для контроля за соответствием количества вносимых и выносимых предметов и материалов во избежание их накопления в производственном помещении должна действовать система учета.

71. (54) Термостойкие предметы и материалы должны поступать в чистую или чистую изолированную зону через проходные автоклавы или сухожаровые печи. Чувствительные к нагреву предметы и материалы должны поступать через воздушный шлюз с блокируемыми дверями, где эти предметы и материалы подвергаются дезинфекции. Допускается стерилизация предметов и материалов в другом месте, если они поступают через шлюз в двойной оболочке с соблюдением необходимых мер предосторожности.

72. (55) Производитель должен принимать соответствующие меры предосторожности во избежание контаминации или перепутывания культур клеток или микроорганизмов на протяжении периода инкубации. Необходимо утвердить методику очистки и дезинфекции инкубаторов.

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 5**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 41 глава 2 раздела III;  пункт 278 часть II раздела IV;  пункт 1 приложения 4) |

Контейнеры, находящиеся в инкубаторах, должны быть четко и тщательно маркированы.

73. (56) В одном помещении допускается одновременное проведение операций только с одним живым биологическим агентом за исключением операций по смешиванию и последующей фасовке или при использовании полностью закрытых систем. В промежутках между операциями с различными живыми биологическими агентами производственные помещения должны проходить дезинфекцию.

74. (57) Продукты должны инактивироваться путем добавления инактиватора с последующим тщательным перемешиванием. После этого смесь должна переноситься во второй стерильный сосуд за исключением случаев, когда форма и размер сосуда позволяют его легко переворачивать и встряхивать таким образом, чтобы все внутренние поверхности смачивались конечной смесью культуры и инактиватора.

75. (58) Сосуды, содержащие инактивированный продукт, не допускается открывать. Из этих сосудов также не допускается отбирать пробы в зонах, где содержатся живые биологические агенты. Всю последующую обработку инактивированных продуктов необходимо проводить в чистых зонах классов А и В или в закрытом оборудовании, специально предназначенном для инактивированных продуктов.

76. (59) Необходимо уделять особое внимание валидации методов стерилизации, дезинфекции, удаления вирусов и их инактивации.

77. (60) Наполнение должно проводиться в течение как можно более короткого промежутка времени после завершения производственных операций. Емкости с нерасфасованной продукцией до начала операции наполнения должны быть герметично закрыты, соответствующим образом маркированы и храниться при установленных температурных условиях.

78. (61) Производитель должен разработать систему, обеспечивающую контроль целостности и герметичности упаковок после наполнения.

79. (62) Флаконы, содержащие живые биологические агенты, должны быть закрыты крышками таким образом, чтобы исключить возможность контаминации другой продукции или проникновение живых агентов в другие зоны или во внешнюю среду.

80. (63) Между наполнением первичных упаковок, их маркировкой и упаковкой по различным причинам может пройти определенный промежуток времени. Производитель должен утвердить процедуры, описывающие порядок хранения немаркированных контейнеров для предотвращения возможности их перепутывания и обеспечивающие надлежащие условия

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Продолжение приложения 5**  к Правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств для медицинского применения  (пункт 41 глава 2 раздела III;  пункт 278 часть II раздела IV;  пункт 1 приложения 4) |

хранения. Особое внимание необходимо уделять хранению термолабильной и светочувствительной продукции Производитель должен установить требования к температуре хранения.

81. (64) На каждой технологической стадии необходимо проводить сопоставление фактического и ожидаемого выхода продукции. Все существенные отклонения должны быть расследованы.

**IX. Контроль качества**

82. (65) В обеспечении стабильности качества иммунобиологических лекарственных средств особое значение имеет контроль в процессе производства. Виды контроля, которые имеют решающее значение для оценки качества (например, контроль на отсутствие вирусов), но не могут быть проведены в отношении готовой продукции, должны выполняться на одной из предшествующих стадий производства.

83. (66) Для повторного проведения контроля качества серии продукции или подтверждения результатов такого контроля может возникнуть необходимость хранения достаточного объема образцов промежуточных продуктов при соответствующих условиях.

84. (67) Может возникнуть необходимость непрерывного контроля параметров в ходе процесса производства (например, непрерывного контроля физических параметров в ходе ферментации).

85. (68) При непрерывном культивировании биологической продукции необходимо соблюдать специальные требования к организации контроля качества продукции.

Министр здравоохранения В.В. Кучковой