

### **III. Общее руководство (Часть А)**

#### ***Персонал***

15. (1) Персонал, работающий в зонах производства и контроля биологических фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов (в том числе персонал, занятый очисткой, обслуживанием или контролем качества), должен проходить обучение и периодическое повторное обучение в соответствии со своими обязанностями и спецификой производимой продукции, включая все особые меры предосторожности для защиты продукции, персонала и охраны окружающей среды.

16. (2) Для обеспечения безопасности продукции должно приниматься во внимание здоровье персонала. Сотрудники, занятые в производстве, техническом обслуживании, проведении испытаний и уходе за животными (в том числе осуществляющие контроль), при необходимости должны быть вакцинированы соответствующими специфическими вакцинами, а также должны проходить регулярные медицинские осмотры.

17. (3) Любые заболевания персонала, которые могут неблагоприятно повлиять на качество продукта, должны препятствовать работе такого персонала в производственной зоне, а соответствующие записи сохраняться. В производстве вакцины БЦЖ и лекарственных препаратов туберкулина могут быть заняты только сотрудники, которые регулярно проходят проверку иммунного статуса или рентгенологическое обследование грудной клетки. Сотрудники должны проходить медицинский осмотр с учетом риска, которому они подвержены. Медицинский осмотр требуется для персонала, работающего с опасными организмами.

18. (4) С целью минимизации возможности перекрестной контаминации необходимо контролировать ограничение движения персонала (в том числе сотрудников службы контроля качества, специалистов по обслуживанию и уборке) на основе принципов управления рисками для качества. Как правило, не допускается переход сотрудников из зон, где возможен контакт с живыми микроорганизмами, генетически модифицированными организмами, токсинами или животными, в зоны, где проводятся работы с другой продукцией, инактивированной продукцией или другими организмами. Если подобных переходов избежать невозможно, должны быть приняты меры для контроля контаминации согласно принципам управления рисками для качества.

#### ***Помещения и оборудование***

19. (5) Степень контроля производственной среды в отношении контаминации частицами и микроорганизмами в производственных помещениях должна соответствовать виду фармацевтической субстанции, промежуточной и готовой продукции и стадии технологического процесса. При этом необходимо учитывать уровень контаминации исходных материалов и степень риска для готового продукта. В программу мониторинга производственной среды должны быть дополнительно включены методы для определения присутствия специфических микроорганизмов (в частности, организма-хозяина, дрожжевых, плесневых грибов, анаэробных микроорганизмов), если на это указывает процесс управления рисками для качества.

20. (6) Производственные и складские помещения должны быть спроектированы с учетом требований к классам чистоты, а процессы спланированы таким образом, чтобы предотвратить контаминацию продукции посторонними веществами. Предотвращение контаминации является более эффективным, чем ее обнаружение и

устранение, хотя контаминация может проявиться во время таких производственных процессов, как ферментация и культивирование клеточных культур. Контрольные измерения, включая контроль систем обеспечения и контроль производственной среды, должны проводиться в соответствии с принципами управления рисками для качества на участках, где проходят открытые процессы и продукция может быть подвержена непосредственному воздействию производственной среды (например, во время добавления вспомогательных веществ, сред, буферов, газов, работ во время производства высокотехнологичных лекарственных препаратов). При выборе последовательных классов чистоты в производственных помещениях и соответствующих методов контроля принципы управления рисками для качества должны учитывать принципы, изложенные в соответствующих пунктах Приложения № 1 к настоящим Правилам.

21. (7) Работа с живыми клетками, устойчивыми к среде производственных помещений, должна осуществляться в специально предназначенных производственных помещениях. Если в производстве применяются патогенные микроорганизмы (например, 1 и 2 группы патогенности), то также необходимо использовать только специально предназначенные для этого производственные помещения.

22. (8) Использование одного помещения для производства нескольких лекарственных препаратов может быть разрешено, если перечисленные ниже или эквивалентные факторы и мероприятия (соответственно рассматриваемым типам продукции) являются частью эффективной стратегии контроля, направленной на предотвращение перекрестной контаминации:

а) (а) знание основных характеристик всех клеток, организмов и любых посторонних агентов (например, патогенность, возможность обнаружения, устойчивость, восприимчивость к инаktivации), работа с которыми осуществляется в одних и тех же помещениях;

б) (б) при производстве продукции из многочисленных маленьких серий, получаемых из различного исходного сырья (например, лекарственные препараты на основе клеточных технологий) на стадии разработки стратегии контроля должны учитываться такие факторы, как состояние здоровья доноров с целью снижения риска полной потери продукции;

в) (с) предотвращение попадания живых микроорганизмов и спор в смежные помещения или на оборудование путем определения всех потенциальных маршрутов перекрестной контаминации и использования одноразовых компонентов и соответствующих инженерных мероприятий (например, закрытых систем);

г) (д) наличие мероприятий контроля по удалению микроорганизмов и спор перед последующим производством другой продукции. Процедуры очистки и деконтаминации от микроорганизмов и спор должны быть отвалидированы (в том числе для систем отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха);

д) (е) если микроорганизмы являются устойчивыми к условиям производственной среды и в распоряжении имеются соответствующие методы, контроль производственной среды, специфический для получаемого микроорганизма, необходимо проводить в смежных зонах во время производства и после завершения очистки и деконтаминации. Также нужно принимать во внимание риски, связанные с использованием определенного контрольно-измерительного оборудования (например, для определения частиц в воздухе) в зонах, где проводятся работы с живыми и (или) спорообразующими микроорганизмами;

е) (ф) продукция, оборудование, вспомогательное оборудование (например, для калибровки и валидации) и одноразовые материалы должны перемещаться в пределах

предназначенных зон и должны удаляться из этих зон таким образом, чтобы предотвратить контаминацию других зон, другой продукции на различных стадиях производства (в частности, следует предотвратить контаминацию инактивированных продуктов или анатоксинов неинактивированными продуктами);

ж) (g) производство на основе принципа проведения однотипных циклов производства (кампаний).

23. (9) Необходимость наличия специализированных помещений для финишной обработки (в частности, для приготовления, наполнения, упаковки) будет зависеть от перечисленных выше факторов, а также от дополнительных факторов в отношении специфики биологического лекарственного препарата и характеристик другой продукции, включая любые небιологические продукты, производимые в тех же помещениях. На заключительных стадиях могут потребоваться другие меры контроля определенной последовательности добавления веществ, скорости перемешивания, контроля времени и температуры, предельного времени воздействия света и герметизации (изоляции), а также в процедурах очистки в случае пролива (рассыпания).

24. (10) Мероприятия и процедуры, необходимые для обеспечения безопасности производственной среды и персонала, не должны противоречить мероприятиям и процедурам, необходимым для обеспечения качества продукта.

25. (11) Системы воздухоподготовки должны быть спроектированы, сконструированы и обслуживаться таким образом, чтобы исключить риск перекрестной контаминации между различными производственными зонами. Также может возникнуть необходимость в отдельных системах воздухоподготовки для определенных зон. Решение относительно использования систем вентиляции без рециркуляции должно быть принято на основании принципов управления рисками для качества.

26. (12) Работу со стерильной продукцией необходимо вести в зонах с избыточным давлением, но в особых зонах в точках локализации патогенных микроорганизмов необходимо создавать отрицательный перепад давления для предотвращения распространения контаминантов за пределы этих зон. Если для работы в асептических условиях с материалами, составляющими особый риск (например, с патогенными микроорганизмами) используются зоны с пониженным давлением или безопасные боксы, их следует окружать зонами соответствующего класса чистоты с избыточным давлением. Данные перепады давления должны быть четко определены и должны находиться под постоянным контролем с соответствующими настройками аварийной сигнализации.

27. (13) Конструкция оборудования, используемого для работы с живыми микроорганизмами и клетками, включая оборудование для отбора проб, должна исключать возможность контаминации во время проведения работ.

28. (14) Конструкция, обеспечивающая первичную изоляцию, должна исключать риск утечки биологических агентов в непосредственное рабочее пространство, что должно быть подтверждено результатами тестирования с определенной периодичностью.

29. (15) При наличии возможности рекомендуется использовать системы "очистки на месте" и "обработки паром на месте" ("стерилизации на месте"). Конструкция вентилялей на ферментаторах должна предусматривать возможность их стерилизации паром.

30. (16) Воздушные фильтры должны быть гидрофобными, срок их службы должен быть определен в процессе валидации путем проверки целостности с определенной периодичностью согласно соответствующим принципам управления рисками для качества.

31. (17) Конструкция дренажных систем должна позволять проводить эффективную нейтрализацию и деконтаминацию сточных вод для исключения риска перекрестной контаминации. Должно быть обеспечено выполнение требований законодательства Российской Федерации с целью минимизации риска контаминации окружающей среды в соответствии с рисками, связанными с биологической опасностью отходов производства.

32. (18) Ввиду изменчивости свойств биологических лекарственных средств или процессов их производства необходимо отмеривать или взвешивать какое-либо соответствующее и (или) критическое исходное сырье (например, питательные среды и буферы) в ходе технологического процесса.

В этих случаях в производственной зоне допускается хранение небольших запасов этого исходного сырья на протяжении срока, установленного на основании соответствующих критериев (например, длительность производства серии или длительность кампании).

### **Животные**

33. (19) Для производства биологических лекарственных препаратов используются разные виды животных. Можно выделить две большие группы источников:

а) (а) живые животные, объединенные в группы, стада, стаи. Например, обезьяны (вакцина против полиомиелита), лошади, овцы и козы (иммунные сыворотки против ядов змей и столбняка), кошки (аллергены), кролики, мыши и хомяки (вакцина против бешенства), козы, крупный рогатый скот (трансгенные продукты);

б) (б) ткани и клетки животного происхождения, извлеченные из умерщвленных животных (овцы и свиньи), используемые для производства высокотехнологичных лекарственных препаратов или как сырье для ферментов, антикоагулянтов и гормонов.

34. Животные также используются для контроля качества в соответствии со спецификациями (пирогенность, токсичность, безвредность, специфическая активность).

35. (20) В дополнение к выполнению нормативных требований в отношении губчатой энцефалопатии животных, другие опасные агенты (возбудители зоонозов, антропозоонозов животных) должны контролироваться и регистрироваться согласно постоянно действующей программе мониторинга.

Для организации таких программ необходимо получать консультацию соответствующего специалиста. В случаях заболевания животных-доноров или животных, которые используются в качестве сырья, должны быть проведены и зарегистрированы соответствующие исследования на предмет пригодности этих животных и пригодности животных, пребывавших в контакте с больным животным, для использования при производстве (в качестве исходных материалов или исходного сырья), при контроле качества продукции и при проведении испытаний на безопасность. Должна быть разработана процедура ретроспективного анализа, позволяющая принимать решение относительно годности биологической фармацевтической субстанции или лекарственного препарата, в состав которого входит или при производстве которого использовался такой материал животного происхождения в качестве исходного материала или исходного сырья. Для установления того, какая из донаций последней показала отрицательный результат на наличие заболевания, там

где применимо, проводится повторное тестирование образцов, сохраненных при предыдущем взятии материала от того же животного-донора (если таковые имеются), что влияет на процесс принятия данного решения. При определении периода изъятия животных из программы должен учитываться период выведения лекарственных средств,

использовавшихся для введения животным-донорам или животным, которые использовались в качестве сырья, что должно быть оформлено документально.

36. (21) Особое внимание необходимо уделять предотвращению и мониторингу инфекционных заболеваний у животных, которые используются в качестве сырья, и у животных-доноров. Принимаемые меры должны включать контроль источников, помещений, пастбищ, контроль биологической безопасности, режимов проведения испытаний, контроль вспомогательных материалов и кормов для животных. Особенную значимость имеют проверки животных, свободных от специфических патогенов. Должны быть определены требования к содержанию и мониторингу здоровья других животных (например, живущих в стаях или стадах).

37. (22) Для лекарственных препаратов, произведенных с использованием трансгенных животных, должна быть обеспечена отслеживаемость исходных животных, использованных для создания из них трансгенных животных.

38. (23) Особое внимание должно быть уделено выполнению требований нормативных правовых актов Российской Федерации, регулирующих вопросы защиты животных, используемых в экспериментальных целях, в отношении вивариев, в которых содержатся животные, ухода за животными и карантина.

Виварии, в которых содержатся животные, используемые для производства и контроля качества биологических фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов, должны быть отделены от зон производства и контроля качества.

39. (24) Для различных видов животных должны быть определены основные показатели, которые затем контролируют и регистрируют. Показатели могут включать возраст, пол, вес и состояние здоровья животных.

40. (25) Для предотвращения риска перепутывания животных, биологических агентов и результатов проведенных испытаний и предотвращения возможных опасностей, должна существовать система их идентификации.

### ***Документация***

41. (26) Для исходного сырья и исходных материалов для производства биологических лекарственных препаратов может потребоваться дополнительная информация об источнике, происхождении, цепи поставок, методе производства и применяемых методах контроля качества для обеспечения необходимого объема контроля, в том числе микробиологического контроля.

42. (27) Для некоторых типов продукции может потребоваться специфическое описание материалов, входящих в серию, в частности, соматических клеток, используемых при производстве высокотехнологичных лекарственных препаратов. В отношении аутологичного лекарственного препарата и лекарственного препарата от специально подобранного донора, продукция должна рассматриваться как одна серия.

43. (28) Для лекарственных препаратов, при производстве которых используются человеческие клетки или ткани доноров, должна быть обеспечена полная прослеживаемость, начиная от исходного сырья и материалов, в том числе содержащая информацию обо всех веществах, контактировавших с клетками или тканями, вплоть до подтверждения получения лекарственного препарата в месте его применения. Одновременно с этим должна быть обеспечена анонимность пациентов и конфиденциальность информации об их здоровье. Соответствующие записи, обеспечивающие прослеживаемость лекарственного препарата, должны храниться в течение тридцати лет после даты окончания срока годности лекарственного препарата. Особое внимание должно уделяться обеспечению прослеживаемости специфических

лекарственных препаратов для использования в особых случаях, как например клетки от специально подобранного донора.

Производство лекарственных средств с использованием компонентов крови в качестве исходного сырья или материалов должно соответствовать требованиям законодательства. При производстве высокотехнологичных лекарственных препаратов должна быть обеспечена прослеживаемость человеческих клеток, в том числе гемопоэтических стволовых клеток.

Мероприятия, обеспечивающие прослеживаемость и хранение документации в течение необходимого периода времени, должны быть включены в технические соглашения между вовлеченными в такую деятельность сторонами.

### ***Производство***

44. (29) Учитывая возможную высокую изменчивость свойств биологических веществ и продуктов, необходимо обеспечить на разных этапах жизненного цикла продукции (например, на этапе разработки процесса) повышение надежности и устойчивости процесса, снижая тем самым его вариабельность и повышая воспроизводимость. Повторная оценка должна проводиться в процессе обзоров качества продукции.

45. (30) Поскольку среды и реактивы в условиях культивирования обеспечивают рост клеток или микроорганизмов, которые, как правило, являются монокультурами, особое внимание должно уделяться стратегии контроля качества для гарантии предупреждения и минимизации бионагрузки и связанного с ней загрязнения метаболитами и эндотоксинами. Для высокотехнологичных лекарственных препаратов на основе клеток, которые, как правило, производятся малыми сериями, риск перекрестной контаминации между клеточными лекарственными препаратами от разных доноров с различным состоянием здоровья должен контролироваться согласно установленным требованиям и процедурам.

### ***Исходное сырье и исходные материалы***

46. (31) Следует четко определять источник, происхождение и пригодность биологических исходного сырья и исходных материалов для последующего их использования (например, криопротекторы, питающие клетки, реагенты, питательные среды, буферы, сыворотки, ферменты, цитокины, факторы роста). Если проведение необходимых испытаний занимает много времени, допускается начинать обработку исходных материалов до получения результатов этих испытаний, но для использования этих исходных материалов должно быть учтено их влияние на другие серии в случае выявления несоответствия и оценены риски согласно принципам управления рисками для качества. В таких случаях выдача разрешения на выпуск серии готовой продукции зависит от удовлетворительных результатов испытаний исходного сырья. На основании требований к соответствующим стадиям производства должна проводиться идентификация всех исходных материалов. Дополнительные требования для биологических лекарственных препаратов изложены в главе III настоящих Правил и Приложении № 8 к настоящим Правилам, а для биологических фармацевтических субстанций в главе IV настоящих Правил.

47. (32) При оценке рисков контаминации исходного сырья и исходных материалов во время их прохождения по цепи поставок особое внимание необходимо уделять риску, связанному с губчатой энцефалопатией животных и латентными вирусами.

Также должно быть уделено внимание исходным материалам, непосредственно контактирующим с технологическим оборудованием или продукцией (таким как питательные среды, используемые для симуляции асептического розлива, и смазочные материалы, которые могут контактировать с продуктом).

48. (33) Вследствие того, что риски внесения контаминации и соответствующие последствия для готового лекарственного препарата не зависят от стадии производства, установление стратегии контроля для защиты продукции, приготовления растворов, буферов и добавляемых компонентов должно основываться на принципах и руководящих указаниях, содержащихся в соответствующих пунктах Приложения № 1 к настоящим Правилам. Особую важность имеют контрольные мероприятия, необходимые для проверки качества исходных материалов, а также для процесса асептического производства продукции на клеточной основе, где финишная стерилизация не является возможной, а способность удаления микробных побочных продуктов ограничена. Когда в регистрационном досье или протоколе клинических исследований установлен допустимый тип и уровень бионагрузки, например, на стадии получения фармацевтической субстанции, тогда стратегия контроля должна предусматривать способы, которыми будет поддерживаться установленный уровень бионагрузки.

49. (34) При необходимости стерилизации исходного сырья и материалов, такая стерилизация, при наличии возможности, должна проводиться термическим методом. При необходимости могут также использоваться другие соответствующие методы, используемые для инактивации биологических материалов (в частности, радиация и фильтрация).

50. (35) Может потребоваться проведение других мероприятий, в частности, использование антибиотиков на ранних этапах производства с целью уменьшения бионагрузки, которая возможна при поставке живых тканей и клеток. Рекомендуются по возможности избегать таких мероприятий, но в случае необходимости их использование должно быть обосновано, а их применение в технологическом процессе должно быть прекращено на стадии, указанной в регистрационном досье или протоколе клинических исследований.

51. (36) Для человеческих тканей и клеток, используемых в качестве исходных материалов для биологических лекарственных средств, необходимо учитывать следующие требования:

а) (a) их приобретение, донация и проведение испытаний должно осуществляться в соответствии с нормативными правовыми актами Российской Федерации. Организации, поставляющие исходное сырье, должны иметь разрешение уполномоченного федерального органа исполнительной власти в соответствии с законодательством Российской Федерации. Наличие необходимых разрешений должно быть проверено в рамках системы управления поставками;

б) (b) в случаях импортирования таких человеческих клеток и тканей из других стран, должны быть соблюдены стандарты контроля качества и безопасности, соответствующие требованиям нормативных правовых актов Российской Федерации;

в) (c) в некоторых случаях работа с клетками и тканями, используемыми в качестве исходных материалов для биологических лекарственных препаратов, будет производиться в организациях по взятию и (или) проверке тканей, в том числе для создания начальных клеточных банков или клеточных линий, предшествующих созданию главного банка клеток. В таких случаях в соответствии с законодательством Российской Федерации должно быть назначено лицо, которое отвечает за указанные этапы работы;

г) (d) ответственное лицо в организации по взятию и (или) проверке тканей выдает разрешение на использование тканей и клеток перед их поставкой

производителю лекарственного препарата, после чего применяются стандартные процедуры контроля исходных материалов. Результаты испытаний всех тканей и клеток, поставляемых организацией по взятию и (или) проверке тканей, должны быть предоставлены производителю лекарственного препарата. Данная информация должна использоваться для соответствующего разделения материалов и определения способов хранения. В случае необходимости возможна доставка тканей и клеток производителю лекарственного препарата до получения результатов испытаний от организации по взятию и (или) проверке тканей. Это возможно при наличии соответствующих мер контроля для предотвращения перекрестной контаминации тканями и клетками. Такая доставка возможна с разрешения ответственного лица в организации по взятию и (или) проверке тканей;

д) (e) транспортировка человеческих тканей и клеток к производственной площадке должно осуществляться в соответствии с соглашением между ответственными сторонами. Производственные площадки должны иметь документальное подтверждение соблюдения соответствующих специфических условий хранения и транспортировки;

е) (f) должны соблюдаться требования прослеживаемости, начиная с организации по взятию и (или) проверке тканей до доставки получателю и включая материалы, находившиеся в контакте с клетками или тканями;

ж) (g) должно быть заключено соглашение между ответственными сторонами (например, производителями, организациями по взятию и (или) проверке тканей, спонсорами, лицами, на имя которых выданы регистрационные удостоверения), которое определяет сферы ответственности каждой из сторон (включая указание ответственных и уполномоченных лиц).

52. (37) В отношении генной терапии необходимо учитывать следующие требования:

а) (a) для продукции, произведенной с использованием вирусных векторов, исходные материалы являются компонентами, из которых получен вирусный вектор, то есть главный вирусный посевной материал или плазмиды, которыми трансфицируют пакующие клетки, и главный банк клеток, используемый для линии пакующих клеток;

б) (b) для продукции, произведенной с использованием плазмид, невирусных векторов и генетически модифицированных микроорганизмов, за исключением вирусов и вирусных векторов, исходными материалами являются компоненты, используемые для создания клеток-продуцентов, то есть плазмиды, бактерия-хозяин и главный банк рекомбинантных микроорганизмов;

в) (c) для генетически модифицированных клеток исходными материалами являются компоненты, используемые для получения генетически модифицированных клеток, то есть исходные материалы для производства векторов, а также клетки человека или животных;

г) (d) принципы настоящих Правил применяются, начиная от системы банка клеток, используемого для производства вектора или плазмиды, которые используются для переноса генов.

53. (38) При производственных процессах, в которых клетки человека и животных используются в качестве питающих клеток, должен проводиться соответствующий контроль источников, испытаний, транспортировки и хранения данных материалов, включая контроль в соответствии с требованиями законодательства Российской Федерации.

### ***Система посевной культуры и банка клеток***



54. (39) Для предотвращения нежелательного изменения свойств, которое может произойти вследствие многократных пересевов или большого числа поколений, производство биологических фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов, получаемых из культур микроорганизмов, культур клеток или размножением в эмбрионах, тканях и органах животных, должно быть основано на системе главной и рабочей вирусных посевных культур и (или) банков клеток. Такая система может быть неприменимой ко всем типам высокотехнологичных лекарственных препаратов.

55. (40) Количество поколений (удвоений, пассажей) между посевной культурой или банком клеток и биологической фармацевтической субстанцией либо лекарственным препаратом должно соответствовать требованиям спецификаций в регистрационном досье или протоколе клинических исследований.

56. (41) Создание систем посевных культур и банков клеток, включая главные и рабочие посевные культуры, должно являться частью управления жизненным циклом продукции и проводиться в надлежащих условиях. Производственная среда должна находиться под соответствующим контролем для обеспечения безопасности систем посевных культур и банков клеток, а также персонала, работающего с ними. При создании посевных культур и банков клеток не допускается одновременная работа с другими живыми или инфицирующими материалами (например, вирусами, линиями или штаммами клеток) в одной и той же зоне или одного и того же персонала. Должна быть доступна документация, позволяющая обеспечить прослеживаемость стадий, предшествующих поколению главной посевной культуры или главного банка клеток, где могут быть применены только принципы настоящих Правил. Данная документация должна включать информацию относительно компонентов, использовавшихся во время разработки и возможно влияющих на безопасность продукции (например, реагенты биологического происхождения), от начального источника и до главного клеточного или главного посевного банка, если применимо.

57. (42) После формирования основного и рабочего банков клеток и посевных культур должны соблюдаться процедуры по карантину и разрешению банков к использованию. Должны быть проведены соответствующие квалификация и испытания в отношении контаминантов. Их дальнейшая пригодность впоследствии должна быть подтверждена стабильностью характеристик и качеством последующих серий продукции. Доказательство стабильности и воспроизводимости посевных культур или банков клеток необходимо оформлять документально. Содержание записей должно позволять проводить оценку тенденций.

58. (43) Посевные культуры и банки клеток необходимо создавать, хранить и использовать таким образом, чтобы риск их контаминации или изменения был минимальным (например, хранить в герметичных контейнерах в жидком азоте). В случае хранения различных посевных культур и банков клеток в одних и тех же зонах или с использованием одного и того же оборудования должны быть приняты меры по предотвращению перепутывания и перекрестной контаминации с учетом инфекционной природы материалов.

59. (44) Лекарственные препараты на основе клеток обычно производятся из клеточного запаса, полученного из ограниченного количества пассажей. В отличие от двухуровневой системы главных и рабочих банков клеток, количество производственных циклов на основе клеточного запаса ограничено количеством аликвот, полученных после роста, и не распространяется на весь жизненный цикл продукции. Протокол валидации должен учитывать изменения клеточного запаса.

60. (45) Емкости для хранения должны быть герметично закрыты и четко маркированы; их необходимо содержать при соответствующей температуре. Необходимо

вести документальный учет хранящихся емкостей. Температуру хранения следует непрерывно регистрировать, а в установках с жидким азотом контролировать его уровень. Отклонения параметров хранения от установленных пределов и любые предпринятые корректирующие и предупреждающие действия должны быть оформлены документально.

61. (46) Рекомендуется разделять запасы на части и хранить отдельно во избежание полной утраты. Контроль месторасположения должен обеспечивать выполнение указанных выше требований.

62. (47) Условия хранения и обработки запасов должны определяться согласно тем же самым процедурам и параметрам. После взятия контейнеров из хранилища посевной культуры или банка клеток не допускается возвращать их в хранилище повторно.

### ***Принципы работы***

63. (48) При управлении изменениями с установленной периодичностью должны рассматриваться эффекты, включая кумулятивные эффекты изменений (например, в производственных процессах), влияющие на качество, безопасность и эффективность готового лекарственного препарата.

64. (49) Критические операционные (технологические) или другие исходные параметры, влияющие на качество лекарственного препарата, должны быть определены, валидированы, документированы и поддерживаться в соответствии с установленными требованиями.

65. (50) Стратегия контроля поступления исходного сырья и исходных материалов в производственные зоны должна основываться на принципах управления рисками для качества. Для асептических процессов термостойкое исходное сырье и исходные материалы, попадающие в чистую или чистую и изолированную зону должны, при наличии возможности, поступать в них через проходной автоклав или сухожаровой шкаф. Нетермостойкое исходное сырье и исходные материалы должны вноситься через воздушные шлюзы с блокировкой дверей, подвергаясь процедурам эффективной санитарной обработки поверхности. Разрешается стерилизация предметов и материалов в другом месте при условии, что они содержат количество оберток, соответствующих числу стадий, необходимых для прохождения в чистую зону, и вносятся в нее через воздушный шлюз с соблюдением соответствующих мер предосторожности путем санитарной обработки поверхностей.

66. (51) Должны быть подтверждены ростовые свойства питательных сред с целью доказательства их пригодности для предполагаемого использования. Питательные среды должны при наличии возможности стерилизоваться на месте. При плановой подаче газов, питательных сред, кислот или щелочей, пеногасителей к ферментерам при наличии возможности рекомендуется использовать стерилизующие фильтры, встроенные в линии подачи.

67. (52) Добавление веществ или культур в ферментеры и другие сосуды, а также отбор проб из них необходимо проводить в тщательно контролируемых условиях для предотвращения контаминации. При внесении добавок или отборе проб необходимо контролировать правильность подсоединения сосудов.

68. (53) Если это необходимо, должен осуществляться постоянный контроль некоторых производственных процессов (например, ферментации) с внесением результатов контроля в записи по производству серии. При производстве с использованием метода непрерывного культивирования необходимо соблюдать

специальные требования к контролю качества, подлежащие применению в результате выбора такого производственного метода.

69. (54) Процессы центрифугирования и смешивания продуктов могут привести к образованию аэрозолей, поэтому во избежание перекрестной контаминации такие процессы следует проводить в изолированных зонах.

70. (55) При случайной утечке, в особенности живых микроорганизмов, должны быть приняты неотложные меры безопасности. Для каждого вида или группы микроорганизмов должны быть предусмотрены специальные мероприятия по деконтаминации. При использовании различных штаммов бактерий одного вида или очень похожих вирусов эта процедура может быть валидирована в отношении только одного из них, если у них нет существенных различий в устойчивости к соответствующему агенту (агентам) для деконтаминации.

71. (56) Если материалы, используемые для производства и контроля, включая бумажные документы, явно являются контаминированными, например пролитыми жидкостями, аэрозолями или потенциально опасными микроорганизмами, то они должны быть соответственно дезинфицированы, или информация должна передаваться другими способами.

72. (57) При инаktivации или удалении вирусов в ходе производства необходимо принимать меры против повторной контаминации обработанной продукции со стороны необработанной продукции.

73. (58) Для продуктов, инаktivируемых при помощи добавления реагентов (например, микроорганизмы в процессе производства вакцин), процесс должен гарантировать полную инаktivацию живых микроорганизмов. После тщательного смешивания культуры и инаktivирующего агента должны учитываться все контактирующие с продуктом поверхности, пребывавшие в контакте с культурой.

74. (59) При применении хроматографических методов используют разные виды оборудования. Принципы управления рисками для качества должны соблюдаться при разработке стратегии контроля сорбентов, корпусов колонок и другого оборудования при их использовании для производства в режиме кампаний или в производственной среде, предназначенной для производства нескольких типов продукции. Не рекомендуется использование одних и тех же сорбентов на разных технологических стадиях. Необходимо установить критерии приемлемости, условия работы, методы восстановления, срок службы и методы стерилизации или дезинфекции колонок.

75. (60) Дополнительные инструкции относительно использования облученных оборудования и материалов изложены в Приложении № 12 к настоящим Правилам.

76. (61) Должна существовать система, гарантирующая целостность и герметичность контейнеров после их наполнения, и предусмотрены процедуры на случай любых утечек или просыпаний и проливов, в случае если продукт или промежуточный продукт представляют особый риск. Для операций по розливу и упаковке должны существовать процедуры по соблюдению условий, обеспечивающих поддержание продукта в установленных пределах (например, время и (или) температура).

77. (62) Работа с контейнерами (например, с ампулами, флаконами), содержащими биологические агенты, должна проводиться таким образом, чтобы избежать контаминации других лекарственных препаратов или проникновения живых агентов в производственную или окружающую среду. Для принятия решения относительно управления данными рисками должны быть приняты во внимание жизнеспособность таких организмов и их биологическая классификация (группа патогенности).

78. (63) Необходимо уделять должное внимание подготовке, печати, хранению и нанесению этикеток на упаковку, в том числе нанесению на первичную и вторичную упаковку специфической информации для пациент-специфических продуктов или об использовании методов генетической инженерии. В случае если высокотехнологичные лекарственные препараты предназначены для аутологичного применения, на этикетке должны указываться уникальный идентификатор пациента и надпись "только для аутологичного применения". Если внешняя упаковка отсутствует, данная информация должна указываться на первичной упаковке.

79. (64) В случае использования сверхнизких температур хранения устойчивость маркировки к используемым температурам должна быть подтверждена.

80. (65) Когда информация о состоянии здоровья донора (человека или животного), имеющая значение для качества продукции, становится доступной после закупки, это должно учитываться в процедурах отзыва.

### ***Контроль качества***

81. (66) Контроль в процессе производства является более важным для обеспечения стабильности качества биологических фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов, чем для других лекарственных препаратов. Межоперационный контроль должен осуществляться на соответствующих стадиях производства с целью контроля условий, являющихся важными для качества готового продукта.

82. (67) В случае если промежуточные продукты могут храниться на протяжении длительного времени (дни, недели или дольше), должна быть рассмотрена возможность включения в текущую программу испытания стабильности таких серий готовой продукции, которые произведены из промежуточных продуктов с максимальным периодом хранения в процессе производства.

83. (68) Если это допускается регистрационным досье, для определенных типов клеток (например, аутологичных клеток, используемых в производстве высокотехнологичных лекарственных препаратов), которые могут быть доступны в ограниченных количествах, проведение испытаний и порядок хранения контрольных образцов могут быть изменены, что оформляется документально.

84. (69) Для клеточных высокотехнологичных лекарственных средств тесты на стерильность должны проводиться на культурах клеток или банках клеток, свободных от антибиотиков, для получения доказательства отсутствия контаминации бактериями и грибами, а также для возможности обнаружения организмов, требующих специальных условий культивирования (если применимо).

85. (70) Соответствующая стратегия контроля должна осуществляться для производства биологических лекарственных препаратов с коротким сроком годности, определяемым в настоящем Приложении как срок до 14 дней, для которых требуется выпуск серии еще до окончания проведения испытаний качества всей партии готовой продукции (например, исследование стерильности). Такой контроль должен быть основан на глубоком понимании свойств лекарственного препарата и производственного процесса и должен учитывать контроль и характерные свойства исходного сырья и исходных материалов. Необходимо наличие четкого и полного описания всей процедуры выпуска, включающего обязанности отдельных работников, участвующих в оценке производственных и аналитических данных. Должна проводиться непрерывная оценка эффективности системы обеспечения качества, включая ведение записей, позволяющих оценивать тенденции. Должны быть предусмотрены альтернативные методы (например,

быстрые микробиологические методы) получения соответствующих результатов, позволяющих проводить предварительное подтверждение соответствия серий в случаях, если невозможно провести испытания готового лекарственного препарата из-за его короткого срока годности. Процедура подтверждения соответствия и выпуска серии может проводиться в два и более этапа:

а) (а) оценка ответственным(-ыми) лицом(-ами) записей, касающихся процесса производства серии, и результатов мониторинга производственной среды (если применимо), которые должны охватывать условия производства, все отклонения от стандартных процедур и существующие аналитические результаты для первичного разрешения серии продукта к выпуску уполномоченным лицом;

б) (b) оценка уполномоченным лицом результатов окончательных аналитических испытаний и другой доступной информации для заключительного подтверждения соответствия серии установленным требованиям.

86. Должна быть предусмотрена процедура, описывающая необходимые мероприятия (включая взаимодействие с медицинскими работниками), в случае получения результатов испытаний, выходящих за границы спецификаций. Такие случаи должны расследоваться в полном объеме, соответствующие корректирующие и предупреждающие действия, направленные на предотвращение возможности повторения таких случаев, должны регистрироваться документально.