

Статья 33. Федерального закона от 12 апреля 2010 г. 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств" (Собрание законодательства Российской Федерации, 2010, № 16, ст. 1815; 2014, № 52, ст. 7540; 2016, № 27, ст. 4283; 2018, № 1, ст. 9)

138. Для каждого производимого БМКП в организации должны быть разработаны и утверждены руководителем организации технологические инструкции по производству БМКП и инструкции по упаковке БМКП.

139. Технологическая инструкция по производству БМКП должна содержать:

- а) сведения о месте нахождения производства БМКП и об оборудовании, которое необходимо использовать при производстве БМКП;
- б) описание процедур или указание на процедуры, которые используются для подготовки производственного оборудования (например, очистка, монтаж, калибровка, стерилизация);
- в) инструкции по проверке состояния оборудования и рабочего места перед началом выполнения технологической операции;
- г) перечень необходимых материалов для производства БМКП, включая их характеристики и количество, с указанием кода или номера, относящихся к спецификациям на каждый материал;
- д) описание каждой технологической операции технологического процесса;
- е) инструкции по внутрипроцессному контролю и описание контрольных образцов;
- ж) требования к хранению материалов для производства БМКП, промежуточных продуктов производства БМКП, БМКП, включая описание тары (упаковки), маркировку и специальные условия хранения (при необходимости);
- з) инструкции по подготовке образцов промежуточных продуктов производства БМКП и БМКП для контроля качества;
- и) инструкции по подготовке образцов для архивирования (при необходимости);
- к) специальные меры предосторожности.

140. Для каждого размера и типа упаковки БМКП руководителем организации должна быть утверждена инструкция по упаковке БМКП, включающая следующие сведения:

- а) наименование БМКП, включая номер серии или код нефасованного БМКП, а также номер серии БМКП;
- б) описание формы и количества (объема, массы, площади) БМКП, если спецификация на БМКП содержит такую информацию;
- в) количество (объем, масса, площадь) БМКП в упаковке;
- г) перечень упаковочных материалов, включая их характеристики и количество, с указанием кода или номера, относящегося к каждому упаковочному материалу;
- д) инструкции по проверке качества очистки используемого оборудования и рабочего места и их готовности к использованию;
- е) описание процесса упаковки БМКП, включая вспомогательные операции;
- ж) перечень используемого оборудования;
- з) требования к хранению БМКП, включая тару, маркировку и специальные условия хранения (при необходимости);
- и) инструкции по подготовке образцов упаковки для контроля качества;
- к) инструкции по подготовке образцов упаковки для архивирования;
- л) специальные меры предосторожности.

141. Записи (протоколы) по производству серии БМКП должны содержать сведения, определяемые

технологическим регламентом производства и технологическими инструкциями по производству БМКП, в том числе:

- а) наименование и номер серии БМКП;
 - б) дату и время начала и завершения технологического процесса, а также основных промежуточных стадий;
 - в) фамилию и инициалы оператора каждой технологической операции и лица, осуществившего проверку выполнения технологической операции;
 - г) фактически использованное количество каждого вида биологических материалов;
 - д) фактически использованное количество и номер серии каждого вида иных материалов для производства БМКП;
 - е) фактически использованное количество каждого вида промежуточных продуктов производства БМКП;
 - ж) основные технологические операции или действия, с указанием использованного оборудования;
 - з) записи по приготовлению образцов для контроля качества и внутрипроцессному контролю с указанием исполнителей и полученных результатов;
 - и) о выходе промежуточных продуктов производства БМКП на различных стадиях технологического процесса;
 - к) описание отклонений от технологического регламента производства и технологических инструкций, подписанное лицом, уполномоченным руководителем организации, с указанием даты;
 - л) дату и подпись лица, ответственного за осуществление технологического процесса.
- Записи (протоколы) по производству серии БМКП должны вестись одновременно с выполнением соответствующей операции.

142. Записи (протоколы) по упаковке серии БМКП (части серии БМКП) должны содержать сведения, определенные в инструкции по упаковке БМКП, в том числе:

- а) наименование и номер серии БМКП;
- б) дату (даты) и время проведения операций по упаковке;
- в) фамилию(и) и инициалы оператора(ов) каждой основной технологической операции и лиц(а), осуществивших проверку технологической операции;
- г) записи о проверках идентичности и соответствия инструкциям по упаковке БМКП, включая результаты внутрипроцессного контроля (при его проведении);
- д) об осуществленных операциях по упаковке, включая перечень использованного оборудования и упаковочных линий (при использовании);
- е) об отклонениях от порядка осуществления технологических операций с приложением подписанного лицом, уполномоченным руководителем организации, разрешением на такое отклонение от инструкций по упаковке;
- ж) о количестве, номерах, наименованиях упаковочных материалов и нефасованного БМКП, которые были выданы, использованы, уничтожены или возвращены на склад, а также о количестве упакованного БМКП;
- з) подпись лица, ответственного за процесс упаковки, с указанием даты.

143. Приемка материалов для производства БМКП, промежуточных продуктов производства БМКП, БМКП, используемых для производства другого БМКП, должна подтверждаться записями (протоколами) по приемке на бумажном носителе. Записи (протоколы) по приемке должны содержать:

- а) наименование материала (промежуточного продукта производства БМКП, БМКП, используемого для производства другого БМКП) в накладной и на таре;
- б) внутреннее наименование (если оно отличается от наименования, указанного в подпункте "а" настоящего пункта Правил) и (или) код материала (промежуточного продукта производства БМКП, БМКП, используемого для производства другого БМКП);

- в) дату приемки;
- г) наименование поставщика и наименование организации;
- д) номер серии материала (промежуточного продукта производства БМКП, БМКП, используемого для производства другого БМКП) или иной идентификационный номер, присвоенный организацией;
- е) общее количество полученного материала (промежуточного продукта производства БМКП, БМКП, используемого для производства другого БМКП) и число единиц упаковок;
- ж) номер материала (промежуточного продукта производства БМКП, БМКП, используемого для производства другого БМКП), присвоенный после приемки.

144. Процедуры по внутренней маркировке, карантину и хранению материалов для производства БМКП, промежуточных продуктов производства БМКП, БМКП, используемых для производства другого БМКП, должны быть документально оформлены.

145. Лица, уполномоченные руководителем организации, должны осуществлять ведение и сохранение записей (протоколов) по распределению каждой выпущенной серии БМКП.

146. Руководителем организации должны быть утверждены следующие документы:

- а) порядок отбора проб;
- б) методика и порядок проведения испытаний;
- в) порядок выдачи разрешения и выбраковки материалов для производства БМКП, промежуточных продуктов производства БМКП, БМКП;
- г) порядок подтверждения соответствия выпускаемой серии БМКП требованиям, установленным при государственной регистрации БМКП;
- д) порядок выдачи уполномоченным(и) лицом(ами) организации разрешения на выпуск серии БМКП;
- е) порядок учета распределения каждой выпущенной серии БМКП;
- ж) порядок эксплуатации используемого для производства БМКП оборудования;
- з) порядок архивирования оригиналов документов и записей (протоколов).

147. Внутренняя документация должна включать описание общих принципов и планы проведения:

- а) квалификации и валидации процессов, оборудования и систем;
- б) калибровки и (или) функционального тестирования оборудования;
- в) технического обслуживания, очистки и дезинфекции помещений, оборудования, систем;
- г) идентификации подписей, инструктажа персонала, проверки соблюдения Правил, гигиенических требований;
- д) мероприятий по деинсектизации и дератизации;
- е) мероприятий по рассмотрению претензий в отношении качества БМКП и отзывов из обращения выпущенных серий БМКП;
- ж) мероприятий по возврату выпущенных серий БМКП;
- з) контроля изменений;
- и) контроля отклонений;
- к) управления рисками для обеспечения качества БМКП;
- л) внутренних аудитов качества;
- м) выполнения обзоров качества БМКП;
- н) оценки поставщика, в том числе по месту осуществления деятельности поставщика;
- о) оценки выполнения Правил;
- п) заключения, отчеты, в том числе о предпринятых действиях (при наличии), по результатам проведенных мероприятий.

148. Лица, уполномоченные руководителем организации, должны вести журналы мониторинга использования оборудования, инженерных систем, среды помещений, в которых осуществляется производство БМКП.

149. Лица, уполномоченные руководителем организации, должны вести учет документов системы качества.

150. Система документации должна быть валидирована в соответствии с главой XII Правил.
151. Руководитель организации должен обеспечить хранение документации в соответствии со сроками, установленными Правилами или внутренней документацией.
152. Регламентирующие документы должны быть утверждены и подписаны лицами, имеющими право подписи, с указанием даты подписания и даты введения документа в действие. Каждый регламентирующий документ должен иметь уникальный идентификационный номер.
153. Внутренняя документация должна пересматриваться и актуализироваться с прекращением использования устаревших версий документов.
154. В случае если формой документа предусмотрено рукописное внесение сведений (данных), в таком документе должно быть предусмотрено место для внесения такой записи.
155. Для документальной фиксации данных должны использоваться установленные внутренней документацией формы записей (протоколов). Документальная фиксация данных должна осуществляться во время или непосредственно после завершения технологической операции, действия или наблюдения, в ходе которых эти данные получены.
156. Рукописные записи должны выполняться синими чернилами разборчивым почерком.
157. Изменение, вносимое в документ на бумажном носителе, должно быть заверено подписью лица, вносящего изменение, с указанием даты внесения изменений. Внесенное изменение не должно препятствовать прочтению исходной информации. При внесении изменений должна быть указана причина их внесения.
158. Персонал должен подтверждать внесенные им данные в форму записи (протокол) на бумажном носителе своей личной подписью и датой их внесения в форму записи (протокол) в предназначенных для этого полях формы записи (протокола). В случае если процедурой предусмотрен дополнительный контроль записей (протоколов), ответственные за него лица заверяют данные записи (протоколы) своей подписью и датой в установленных для этого местах.
159. Все графы, поля, ячейки, строки в формах записи (протоколах) на бумажных носителях должны быть заполнены. В незаполненные графы, поля, ячейки, строки вносится символ "Z" или обозначение "Н/П".
160. Не допускается использование символов (обозначений), указывающих на повторение данных.
161. Не допускаются выделение и подчеркивание данных маркерами или цветными ручками.
162. При документальной фиксации данных с использованием компьютеризированных систем ввод данных в электронные формы записи (протоколы) может осуществляться уполномоченным на ввод таких данных персоналом в соответствии с его должностными обязанностями. Дополнение и изменение электронных данных возможно уполномоченным в соответствии с его должностными обязанностями на это персоналом, при этом должно быть обеспечено сохранение первоначально введенных данных. Факты внесения изменения или дополнения в формы записей (протоколов) должны документироваться.
163. Доступ к данным в электронной форме должен быть защищен паролями или другими средствами защиты от несанкционированного доступа. Сохранность данных в электронной форме должна обеспечиваться применением автоматического резервного копирования с возможностью восстановления резервных копий на резервных серверах, которые подлежат валидации в соответствии с главой XII Правил.
164. До утверждения документов лицами, уполномоченными руководителем организации, их хранение осуществляют лица, ответственные за их разработку и (или) ведение.
165. Оригиналы утвержденных лицами, уполномоченными руководителем организации, документов и записей (протоколов) с внесенными данными (сведениями) должны архивироваться и храниться в архивных помещениях.
166. Сроки хранения документов в архиве зависят от типа документа. Сроки хранения и условия хранения документов должны регламентироваться внутренней документацией.

167. Хранение описательной документации по производству серии БМКП осуществляется в течение одного года после окончания срока годности БМКП данной серии или в течение пяти лет после подтверждения соответствия выпускаемой серии БМКП требованиям, установленным при государственной регистрации, и выдачи разрешения на выпуск серии БМКП уполномоченным лицом организации (в зависимости от того, какой срок дольше). Для серии БМКП, предназначенной для клинических исследований, описательную документацию следует хранить не менее пяти лет после завершения или прекращения клинических исследований БМКП, в которых был использован БМКП этой серии.

168. Описательная документация, включающая оригиналы записей, данные, введенные в компьютеризированную систему через интерфейс прибора, а также полученные с приборов без предварительной обработки, или их заверенные копии (далее - исходные данные), подтверждающие сведения и информацию, включенные в регистрационное досье на БМКП, должна храниться на протяжении срока действия регистрационного удостоверения БМКП.

169. Уничтожение документов осуществляется на основании документально оформленного обоснования их уничтожения. Перечень документов, подлежащих уничтожению, определяет руководитель организации.

IX. Материалы для производства БМКП

170. Лица, уполномоченные руководителем организации, должны осуществлять квалификацию поставщиков материалов для производства БМКП, промежуточных продуктов производства БМКП, БМКП, предназначенных для производства другого БМКП, с целью валидации технологического процесса производства до начала поставки продукции для ее использования в производстве БМКП. Квалификация поставщика клеточной линии, произведенной другой организацией, при ее использовании в качестве исходного материала для производства БМКП должна включать аудит процессов производства поставщика клеточной линии для проверки его соответствия Правилам.

171. Материалы для производства БМКП имеют производственный статус:

- а) "Карантин" для материалов для производства БМКП до и во время проведения входного контроля (отбор проб, проведение испытания и выдачу разрешения на использование);
- б) "Разрешено" для материалов для производства БМКП при соответствии результатов проведения входного контроля материалов для производства БМКП предъявляемым организацией требованиям;
- в) "Брак" для материалов для производства БМКП при несоответствии результатов проведения входного контроля материалов для производства БМКП предъявляемым организацией требованиям.

172. Материалы для производства БМКП подлежат входному контролю с целью проверки их соответствия предъявляемым организацией требованиям. Допускается производство серии БМКП до получения результатов входного контроля материалов для производства БМКП в случае если срок проведения входного контроля превышает срок годности материалов для производства БМКП. Выпуск серии БМКП, произведенной до получения результатов входного контроля материалов для производства БМКП, осуществляется при наличии удовлетворительных результатов входного контроля материалов, использованных для производства серии БМКП.

173. При входном контроле материалов для производства БМКП в стерильных условиях без последующей стерилизации обязательным является проведение контроля стерильности.

174. В случае соответствия результатов проведения входного контроля материалов для производства БМКП предъявляемым организацией требованиям, руководитель организации выдает разрешение на использование материала, прошедшего входной контроль, в производстве БМКП.

175. При несоответствии по результатам входного контроля материала для производства БМКП требованиям, установленным спецификацией на него, материал забраковывается. Забракованный материал должен иметь маркировку "Брак".

176. Забракованные материалы в случае, если они не подлежат возврату поставщику, подлежат уничтожению. Уничтожение (передача на уничтожение) забракованного материала должно быть

документально оформлено лицами, назначенными руководителем организации ответственными за уничтожение (передачу на уничтожение) забракованных материалов, в порядке, установленном внутренней документацией.

177. Руководитель организации должен обеспечить возможность идентификации материалов для производства БМКП на рабочих местах.

178. При необходимости стерилизации материалов для производства БМКП такая стерилизация должна проводиться термическим методом, газовым методом, радиацией или фильтрацией.

179. К материалам для производства БМКП (за исключением транспортной тары) предъявляются следующие требования:

- а) отсутствие бактериальной и вирусной контаминации в материалах, включая лекарственные препараты, фармацевтические субстанции и медицинские изделия;
- б) отсутствие контаминации возбудителями трансмиссивной губчатой энцефалопатии;
- в) наличие разрешения для применения материалов к человеку (при наличии);
- г) документальное подтверждение идентичности, чистоты (включая микробиологическую), стерильности (для стерильных материалов) и содержания бактериальных эндотоксинов;
- д) отсутствие компонентов животного происхождения в материалах, которые не должны содержать такие компоненты;
- е) быть рекомбинантными или человеческого происхождения (при существовании возможности закупки таких материалов);
- ж) отсутствие антибиотиков (если их наличие не является необходимым и обосновано в технологическом регламенте производства).

180. Лицами, ответственными за получение материалов для производства БМКП, должен осуществляться контроль за соблюдением условий транспортировки термолабильных материалов для производства БМКП перед принятием таких материалов.

181. В случае если материалы для производства БМКП производятся организацией, то процесс их производства и методики контроля их качества должны быть валидированы в соответствии с главой XII Правил и контролироваться.

182. В организации должен осуществляться контроль целостности упаковки и пломб (при наличии), а также контроль соответствия сведений, указанных в накладной, сведениям на этикетках каждой партии (и серии, если партия состоит из нескольких серий) получаемых материалов для производства БМКП.

183. Упаковки материалов для производства БМКП, из которых были отобраны пробы материалов для проведения входного контроля, должны иметь маркировку.

184. В случае если партия материалов для производства БМКП состоит из различных серий, то входной контроль должен проводиться для каждой серии.

185. Находящиеся в складской и карантинной зонах материалы для производства БМКП должны быть маркированы этикетками. Этикетки должны содержать следующую информацию:

- а) наименование и (или) внутренний код;
- б) номер серии;
- в) условия хранения;
- г) срок годности (хранения) или дату, после которой требуется повторный контроль;
- д) сведения о производственном статусе: "Карантин", "Разрешено", "Брак";
- е) иную информацию, установленную внутренней документацией.

186. В организации должен быть организован учет поступивших материалов для производства БМКП в складских помещениях в соответствии с требованиями внутренней документации с ведением учета текущего производственного статуса материалов ("Карантин", "Разрешено", "Брак"). Биологический материал должен подлежать отдельному учету.

187. При использовании компьютеризированной системы учета и передвижения хранящихся

материалов для производства БМКП допускается размещение на этикетке информации, позволяющей однозначно идентифицировать материал и соотнести его с соответствующей записью в компьютеризированной системе учета.

188. Материалы для производства БМКП должны выдаваться лицами, ответственными за их хранение и распределение, в соответствии с установленной внутренней документацией процедурой.

189. В подразделения производства должны поступать материалы для производства БМКП, на которые, по результатам входного контроля, получено разрешение на их использование, и срок годности которых не истек.

190. Ответственные лица, уполномоченные руководителем организации, должны осуществлять проверку состояния и производственного статуса выданных материалов для производства БМКП на рабочих местах и вести учет их использования в соответствии с требованиями внутренней документации.

191. Порядок использования материалов для производства БМКП на рабочих местах должен быть определен внутренней документацией. На упаковках материалов для производства БМКП должна быть нанесена дата их вскрытия с указанием лица, осуществившего вскрытие упаковки.

192. Хранение материалов для производства БМКП в складских зонах и на рабочих местах должно осуществляться в соответствии с условиями хранения, регламентируемыми производителем материалов. Специализированное оборудование, используемое для хранения материалов, должно быть квалифицировано в соответствии с главой XII Правил, должен проводиться мониторинг его функционирования.

193. Запрещается использовать в производстве и при осуществлении контроля качества материалы с истекшим сроком годности или пришедшие в негодность во время хранения.

194. Получение биологического материала от донора биологического материала для производства БМКП осуществляется в соответствии со статьей 33 Федерального закона № 180-ФЗ.

195. В случаях ввоза биологических материалов из других стран должны быть соблюдены требования качества и безопасности, установленные законодательством Российской Федерации.

196. Требования, предъявляемые к биологическим материалам, используемым для производства БМКП:

а) наличие сведений об инфицированности донора биологического материала, предназначенного для производства аутологичного и (или) комбинированного БМКП, по результатам тестирования донора в объеме не меньшем, чем предусмотрено нормативными правовыми актами Российской Федерации;

б) отсутствие контаминации биологического материала и (или) инфицированности донора биологического материала, предназначенного для производства аллогенного БМКП или аллогенной части комбинированного БМКП, по результатам тестирования донора и (или) биологического материала в соответствии с требованиями нормативных правовых актов Российской Федерации;

в) отсутствие микоплазменной контаминации клеток, поступивших из биобанков, предназначенных для хранения биологического материала, клеток для приготовления клеточных линий, клеточных линий, предназначенных для производства БМКП;

г) отсутствие противопоказаний к донорству биологического материала (в соответствии со статьей 34 Федерального закона № 180-ФЗ).

197. Подтверждение в ходе обследования донора наличия инфекций, являющихся абсолютными противопоказаниями к донорству, установленными нормативными правовыми актами Российской Федерации, является основанием для работы с биологическим материалом, полученным от такого донора, в специальных рабочих зонах для манипуляций с инфицированными материалами и к использованию такого биологического материала для получения аутологичного БМКП или аутологичной части комбинированного БМКП. Информация о наличии инфекций должна быть доступна в ходе всего цикла производства. Должны предприниматься меры для предотвращения

перекрестной контаминации.
