

Статья 4. Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств" (Собрание законодательства Российской Федерации, 2010, № 16, ст. 1815; № 42, ст. 5293; № 49, ст. 6409; 2013, № 27, ст. 3477; № 48, ст. 6165; 2014, № 43, ст. 5797; № 52, ст. 7540; 2015, № 29, ст. 4367; 2016, № 1, ст. 9; 20

"ГОСТ ISO Guide 35-2015. Межгосударственный стандарт. Стандартные образцы. Общие и статистические принципы сертификации (аттестации), введенный в действие приказом Госстандарта от 09.12.2015 № 2120-ст (опубликован М.: Стандартинформ, 2016).

Зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 15 августа 2016 г., регистрационный № 43232.

273. Срок хранения БМКП и срок хранения БМКП после вскрытия транспортировочного контейнера и (или) первичной упаковки определяются по результатам оценки стабильности БМКП.

274. Испытания стабильности БМКП должны проводиться в соответствии с разработанным в организации планом испытаний стабильности БМКП, утвержденным руководителем организации.

275. План испытания стабильности БМКП должен содержать:

- а) количество исследуемых серий БМКП;
- б) описание условий хранения серий БМКП;
- в) описание и (или) указание на физические, химические, микробиологические и биологические методики испытаний;
- г) критерии приемлемости результатов испытаний;
- д) описание первичной упаковки БМКП;
- е) периодичность проведения испытаний.

276. План испытания стабильности БМКП должен предусматривать исследование стабильности не менее одной серии БМКП в каждой производимой расфасовке и в каждом виде первичной упаковки БМКП.

277. Результаты испытания стабильности БМКП, полученные после его государственной регистрации и отличающиеся от полученных ранее результатов испытания стабильности, должны быть рассмотрены. Результаты испытания стабильности БМКП, не соответствующие спецификации на БМКП, или выявленная в ходе испытания стабильности БМКП после его государственной регистрации тенденция к уменьшению срока годности БМКП должны рассматриваться как информация, влияющая на отношение ожидаемой пользы к возможному риску применения БМКП, с рассмотрением соответствующих рисков. Результаты испытания стабильности БМКП должны быть оформлены документально.

Приказ Росздравнадзора от 02.08.2018 № 5071 "Об утверждении Порядка осуществления владельцами регистрационных удостоверений биомедицинских клеточных продуктов, юридическими лицами, на имя которых выданы разрешения на проведение клинических исследований биомедицинских клеточных продуктов, либо уполномоченными ими другими юридическими лицами приема, учета, обработки, анализа и хранения поступающих в их адрес от субъектов обращения биомедицинских клеточных продуктов и органов государственной власти сообщений о побочных действиях, нежелательных реакциях, серьезных нежелательных реакциях, непредвиденных нежелательных реакциях при применении биомедицинских клеточных продуктов, об особенностях их взаимодействия с лекарственными препаратами, медицинскими изделиями,

пищевыми продуктами, другими биомедицинскими клеточными продуктами, об индивидуальной непереносимости, а также об иных фактах и обстоятельствах, представляющих угрозу жизни или здоровью человека либо влияющих на изменение отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения биомедицинских клеточных продуктов" (зарегистрирован в Министерстве юстиции Российской Федерации 15.08.2018, регистрационный № 51900).

XII. Квалификация, валидация и верификация

278. В организации должны осуществляться квалификация, валидация и верификация оборудования, систем и процессов, связанных с производством БМКП (далее - оборудование, системы, процессы), а также валидация процессов, обеспечивающих осуществление производства БМКП. Изменения оборудования, систем и процессов должны оформляться документально с проведением оценки их влияния на статус валидации (квалификации) и на качество БМКП.

279. Решения об объемах валидации и квалификации оборудования, систем и процессов должны основываться на оценке рисков для обеспечения качества БМКП. Результаты проведенных оценок рисков для обеспечения качества БМКП должны быть оформлены документально.

280. В организации должно осуществляться планирование квалификационных и валидационных мероприятий с разработкой валидационных и квалификационных программ организации, определенных в валидационном плане.

281. Валидационный план должен содержать:

- а) описание основных принципов валидации и квалификации;
- б) обязанности персонала, задействованного в составлении и выполнении валидационной программы;
- в) описание выполненных работ по валидации и квалификации, включающее обзор систем, оборудования и процессов, подлежащих валидации и квалификации;
- г) сведения о планировании и разработке графика валидационных и квалификационных работ;
- д) описание порядка осуществления контроля за внесением изменений в оборудование, системы и процессы;
- е) обоснование установления критериев приемлемости в ходе валидационных и квалификационных работ;
- ж) описание мероприятий по подготовке (переподготовке), инструктажу персонала, осуществляющего проведение квалификации и валидации;
- з) перечень форм протоколов (записей) и отчетов по квалификации и валидации, установленных внутренней документацией;
- и) требования к периодичности проведения верификации.

282. Валидационные мероприятия должны проводиться персоналом в соответствии с его должностными обязанностями с соблюдением валидационных процедур, установленных внутренней документацией.

283. По результатам квалификации (валидации) персонал, осуществляющий эти работы, должен формировать отчет в порядке, установленном внутренней документацией.

284. На различные этапы производства БМКП могут разрабатываться отдельные валидационные планы.

285. При планировании валидационных мероприятий должен использоваться принцип управления рисками для обеспечения качества БМКП с повторной оценкой рисков для обеспечения качества БМКП, проводимой после внесения изменений в оборудование, системы и (или) процессы.

286. В случае представления валидационных (квалификационных) протоколов другой организацией руководитель подразделения обеспечения контроля качества должен проверить их соответствие разработанным в организации валидационным (квалификационным) процедурам.

287. При наличии в валидационных (квалификационных) программах нескольких этапов проведения валидации (квалификации) выпуск на следующий этап валидации (квалификации) должен

осуществляться лицами, уполномоченными руководителем организации, утверждающими валидационный (квалификационный) отчет. Выпуск на следующий этап валидации (квалификации) в случае наличия отклонений в представленных отчетах о проведении мероприятий по валидации (квалификации) осуществляется при условии наличия документально оформленной оценки отсутствия существенного влияния таких критериев и (или) отклонений на последующие процессы валидации (квалификации).

288. Квалификационные и валидационные требования к вводимым оборудованию и системам должны определяться с учетом их критических параметров и минимизации рисков для обеспечения качества БМКП.

289. После монтажа систем и оборудования должна проводиться их квалификация, включающая:

- а) квалификацию монтажа оборудования, трубопроводов, инженерного и контрольно-измерительного оборудования и подтверждение соответствия смонтированных систем и оборудования чертежам и спецификациям на них;
- б) проверку инструкций поставщика систем и оборудования и требований по их обслуживанию;
- в) калибровку контрольно-измерительного оборудования.

290. После квалификации монтажа систем и оборудования должна быть проведена квалификация их функционирования, включающая проведение испытаний по подтверждению границ рабочих диапазонов, выход за которые определяет наибольшую вероятность получения БМКП ненадлежащего качества.

291. По итогам проведения квалификации функционирования систем и оборудования может быть проведена доработка планов по обслуживанию систем и оборудования, стандартных операционных процедур и процедур очистки.

292. После проведения квалификации функционирования должна быть проведена квалификация эксплуатации. Допускается проведение квалификации эксплуатации с квалификацией функционирования или валидацией процесса производства БМКП.

293. Квалификация эксплуатации должна включать испытания с использованием материалов для производства БМКП и проводиться во всем рабочем диапазоне процессов производства БМКП.

294. Валидация процессов производства БМКП должна проводиться для подтверждения осуществления процессов производства БМКП в пределах рабочих диапазонов, позволяющих получать БМКП надлежащего качества.

295. При валидации процесса производства БМКП количество произведенных серий БМКП должно определяться с учетом ранее проведенных валидаций процессов производства этого БМКП.

296. По результатам валидации процесса производства БМКП должно быть установлено соответствие характеристик и параметров технологического процесса производства БМКП, необходимых для обеспечения производства БМКП надлежащего качества (далее - критические характеристики и параметры технологического процесса). Порядок определения критических характеристик и параметров технологического процесса производства БМКП должен быть определен внутренней документацией с учетом результатов оценки рисков для обеспечения качества БМКП.

297. Серии БМКП, произведенные с целью валидации процесса производства БМКП, должны состоять из того же количества БМКП, что и планируемые к производству серии БМКП. Системы и оборудование, используемые для валидации процесса производства БМКП, должны быть квалифицированы и используемые аналитические методики должны быть валидированы.

298. Выпуск произведенных валидационных серий БМКП осуществляется по решению уполномоченного лица организации в случае соответствия производства Правилам и соответствия БМКП требованиям, установленным при его государственной регистрации, или спецификации на БМКП и требованиям нормативной документации на БМКП в случае производства незарегистрированного БМКП.

299. Запуск производства БМКП может быть осуществлен до завершения валидационной программы. Решение о запуске производства до завершения валидационной программы должно быть оформлено документально, основываясь на оценке соотношения риска к пользе от применения БМКП и утверждено руководителем организации по представлению уполномоченного лица организации.

300. Валидация процесса производства БМКП осуществляется на основе последовательного производства нескольких серий БМКП. Для валидации процесса производства БМКП должно быть произведено не менее трех последовательных серий БМКП. Данные по валидации могут дополняться данными, полученными при производстве последующих серий БМКП.

301. Протокол валидации процесса производства БМКП должен включать:

- а) краткое описание процесса производства БМКП;
- б) краткий обзор показателей качества БМКП и критических характеристик и параметров технологического процесса;
- в) перечень используемого оборудования и систем (включая контрольно-измерительное оборудование);
- г) перечень мониторирующего и записывающего оборудования и сведения о его калибровке;
- д) перечень аналитических методик и сведения об их валидации;
- е) план отбора образцов материалов для производства БМКП, промежуточных продуктов производства БМКП, БМКП;
- ж) порядок регистрации и оценки результатов анализа образцов материалов для производства БМКП, промежуточных продуктов БМКП и БМКП;
- з) обязанности персонала, проводящего валидацию процесса производства БМКП;
- и) сроки проведения валидации процесса производства БМКП.

302. Во внутренней документации должен быть определен порядок верификации процессов, включающий процедуры контроля характеристик поступающих материалов для производства БМКП, перечни показателей качества БМКП и критических характеристик и параметров технологического процесса для обеспечения производства БМКП надлежащего качества, а также количество серий БМКП, необходимое для подтверждения производства БМКП надлежащего качества. Подразделение обеспечения качества должно проводить оценку процедуры контроля характеристик поступающих материалов для производства БМКП и критических характеристик и параметров технологического процесса.

303. Частота и объемы верификации процесса производства БМКП должны быть определены во внутренней документации. В организации должно быть обеспечено проведение обзоров верификации с внесением, при необходимости, изменений в процесс производства БМКП.

304. При валидации транспортировки должны быть определены маршруты транспортировки с учетом оценки рисков влияния в процессе транспортировки температурных условий, влажности, вибрации, времени транспортировки, сбоя устройств регистрации данных, необходимости доливки жидкого азота.

305. Условия среды помещений, которые могут повлиять на качество БМКП и материалов для производства БМКП, должны мониторироваться в процессе транспортировки.

306. Средства обеспечения (пар, вода, воздух, специальные газы), влияющих на качество БМКП, должны быть валидированы. Инженерные системы, обеспечивающие распределение и (или) получение таких средств обеспечения, должны быть квалифицированы.

307. Методики, используемые при квалификации и валидации процессов очистки, должны быть валидированы с учетом:

- а) обеспечения обнаружения и количественного определения контаминантов в количествах, установленных внутренней документацией;
- б) подтверждения отсутствия влияния компонентов анализируемого материала (продукта) на обнаружение и количественное определение контаминантов;

в) подтверждения отсутствия влияния на обнаружение и количественное определение контаминантов на поверхностях чистых помещений средств санитарной обработки.

308. При производстве БМКП рекомендуется использование одноразовых материалов (стерильных пластиковых расходных материалов, емкостей, дозаторов наполняющих устройств), не требующих проведения валидации процесса их очистки.

309. В случае применения автоматизированного процесса очистки должен быть валидирован используемый рабочий диапазон инженерной системы.

310. При валидации процессов очистки необходимо проводить оценку возможности микробиологического загрязнения и, в случае наличия в спецификации на БМКП требований по содержанию эндотоксинов, загрязнения эндотоксинами. Влияние времени перед очисткой оборудования и многоразовых материалов и времени между их очисткой и использованием на микробиологическую чистоту и загрязнение эндотоксинами после проведения очистки должно учитываться при определении времени выдержки в грязном и чистом состояниях оборудования и многоразовых материалов при планировании валидации процессов очистки.

311. Валидацию процесса очистки следует проводить при производстве нескольких серий БМКП. В этом случае при планировании валидации процесса очистки необходимо учитывать периодичность производства серий БМКП для получения достаточного количества данных для оценки качества очистки.

312. Протоколы валидации процесса очистки должны содержать описания мест отбора проб, обоснования выбора мест отбора проб и определять критерии приемлемости.

313. Пробы для контроля очистки, как правило, отбираются методом свабов и (или) ополаскивания на последней стадии очистки. Материал, используемый для отбора проб методом свабов, не должен оказывать влияния на результат исследования проб.

314. Периодичность очистки должна определяться на основании оценки рисков для качества БМКП и соответствовать критериям приемлемости для подтверждения валидации метода очистки.

315. В случае если при проведении валидации процесса очистки установлена неэффективность процесса очистки оборудования или валидация процесса очистки оборудования невозможна, то для производства каждого вида БМКП необходимо использовать отдельное оборудование.

316. Повторная валидация процессов, квалификация оборудования и систем должны проводиться в случае внесения в процесс, оборудование, системы изменений, которые могут привести к выходу из строя оборудования или систем, ухудшению качества производимого БМКП, ухудшению процессов очистки и транспортировки, а также создать иные риски для материалов для производства БМКП, промежуточных продуктов производства БМКП, БМКП.

XIII. Подтверждение соответствия произведенного БМКП

требованиям, установленным при его государственной регистрации, и выпуск серии БМКП

317. В организации должно быть определено уполномоченное лицо организации, которое является ответственным за выпуск всех серий БМКП и должно иметь сведения об обеспечении качества всех серий БМКП и осуществлять координацию мер при установлении несоответствия качества производимой или произведенной серии БМКП требованиям, установленным при его государственной регистрации.

318. Каждая серия БМКП должна пройти процедуру подтверждения соответствия требованиям, установленным при государственной регистрации, осуществляемую уполномоченным лицом организации до ее выпуска на внутренний рынок или на экспорт.

319. Производство, контроль качества, транспортировка и хранение серии БМКП могут осуществляться различными организациями. В случае производства серий одного БМКП различными организациями организации, осуществившие выпуск серий этого БМКП, должны предоставить владельцу регистрационного удостоверения на этот БМКП, информацию об уполномоченных лицах организации.

320. Уполномоченное лицо организации принимает решение о выдаче разрешения на выпуск серии БМКП при соответствии процесса производства БМКП требованиям Правил, соответствии БМКМ спецификации на БМКП и требованиям нормативной документации на БМКП.

321. Процедура подтверждения соответствия серии БМКП требованиям, установленным при его государственной регистрации, и форма документа, подтверждающего соответствие серии БМКП таким требованиям, должны быть установлены внутренней документацией.

322. При подтверждении соответствия выпускаемой серии БМКП требованиям, установленным при его государственной регистрации, уполномоченным лицом организации подтверждается:

- а) наличие у организации лицензии на осуществление деятельности по производству БМКП;
- б) соответствие процесса производства серии БМКП и серий БМКП требованиям Правил и требованиям, установленным при государственной регистрации данного БМКП, а также требованиям внутренней документации;
- в) осуществление поставки материалов для производства БМКП поставщиками, прошедшими квалификацию;
- г) использование для производства БМКП материалов, соответствующих требованиям, установленным спецификациями на материалы;
- д) соответствие промежуточных продуктов производства БМКП и нефасованных БМКП требованиям, установленным спецификациями на них;
- е) осуществление контроля процессов производства и методов контроля качества БМКП;
- ж) утверждение лицами, имеющими полномочия в соответствии с Правилами, отклонений и (или) изменений в технологическом процессе производства БМКП или контроле качества;
- з) в случае внесения изменений в регистрационное досье на зарегистрированный БМКП - наличие решения уполномоченного федерального органа исполнительной власти о внесении изменений в документы, содержащиеся в регистрационном досье на зарегистрированный БМКП;
- и) проведение проверок и контрольных испытаний (в том числе дополнительных отборов проб, инспектирования, проверок и испытаний, вызванных отклонениями в технологическом процессе или плановыми изменениями);
- к) утверждение документации по технологическому процессу производства БМКП и контролю качества в соответствии с Правилами;
- л) проведение внутренних аудитов в соответствии с требованиями Правил;
- м) соответствие условий хранения серии БМКП установленным нормативной документацией на БМКП требованиям;
- н) документальное оформление соответствия серии БМКП требованиям, установленным при его государственной регистрации.