Государственное санитарно-эпидемиологическое нормирование Российской Федерации

3.3.2. МЕДИЦИНСКИЕ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Порядок государственного надзора за качеством медицинских иммунобиологических препаратов

Методические указания
МУ 3.3.2.1081—01

Издание официальное

Минздрав России
Москва • 2001

gost.e-ecolog.ru

3.3.2. МЕДИЦИНСКИЕ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Порядок государственного надзора за качеством медицинских иммунобиологических препаратов

Методические указания
МУ 3.3.2.1081—01

ББК 51.9
П59

П59 **Порядок** государственного надзора за качеством медицинских иммунобиологических препаратов: Методические указания.— М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2001.—31 с.

ISBN 5—7508—0280—9

1. Разработаны Государственным научно-исследовательским институтом стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Л. А. Тарасевича (Т. А. Бектимиров, Т. Г. Бенцианова, Р. А. Волкова, М. С. Воробьева, Д. Т. Леви, Н. В. Медуницын, А. А. Мовсесянц).

2. Утверждены Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации – Первым заместителем министра здравоохранения Российской Федерации Г. Г. Онищенко 09.11.01, введены в действие с 1 января 2002 г.

3. Введены впервые.

ББК 51.9

ISBN 5—7508—0280—9

© Минздрав России, 2001
© Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2001

Содержание

1. Область применения ... 4
2. Нормативные ссылки ... 4
3. Сокращения, термины и определения ... 5
4. Общие положения ... 7
5. Цель инспектирования ... 7
6. Требования к инспектору ... 8
7. Подготовка к инспектированию ... 8
8. Порядок организации инспектирования ... 9
9. Проверка соответствия квалификации персонала и его обучение ... 10
10. Инспектирование производственных помещений ... 11
11. Проверка оборудования ... 12
12. Проверка соблюдения санитарно-гигиенических требований ... 13
13. Проверка документации ... 15
14. Проверка соблюдения требований к сырью, материалам и реактивам ... 16
15. Инспектирование процесса производства ... 18
16. Инспектирование соблюдения требований к контролю качества продукции на этапах производства ... 20
17. Проверка соблюдения условий упаковки, маркировки и транспортирования препаратов ... 21
18. Инспектирование складских помещений для хранения готовых препаратов ... 22
19. Инспектирование отделения биологического и технологического контроля ... 22
20. Инспектирование вивария ... 24
21. Самоинспекция ... 25
Приложение 1. Акт о готовности предприятия к производству препарата ... 27
Приложение 2. Акт ... 28
Приложение 3. Предписание о введении особого режима приемки готовых препаратов ... 30
Приложение 4. Предписание ... 31

УТВЕРЖДАЮ

Главный государственный санитарный врач Российской Федерации – Первый заместитель Министра здравоохранения Российской Федерации

Г. Г. Онищенко

09.11.01

МУ 3.3.2.1081—01

Дата введения – 1 января 2002 г.

3.3.2. МЕДИЦИНСКИЕ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Порядок государственного надзора за качеством медицинских иммунобиологических препаратов

Методические указания

1. Область применения

1.1. Настоящие методические указания устанавливают единый порядок государственного надзора за качеством медицинских иммунобиологических препаратов, в части инспектирования условий производства медицинских иммунобиологических препаратов (далее – МИБП).

1.2. Методические указания предназначены для юридических лиц, производящих МИБП, независимо от их ведомственной принадлежности и формы собственности, а также для организаций, осуществляющих инспектирование условий производства МИБП.

2. Нормативные ссылки

2.1. ГОСТ 24297—87 «Входной контроль продукции», 1987.

2.2. РД 64--117—90 «Входной контроль качества сырья, вспомогательных материалов, промежуточных продуктов и комплектующих изделий на предприятиях Министерства медицинской промышленности СССР».

2.3. «Good manufacturing practice for biological products. WHO Technical Report Series № 822», 1992.

2.4. СП 1.2.011—94 «Безопасность работы с микроорганизмами I—II групп патогенности», 1994.

2.5. СП 3.3.2.015—94 (GMP) «Производство и контроль медицинских иммунобиологических препаратов для обеспечения их качества» (М., 1994).

2.6. МУ 3.3.2.056—96 «Определение класса чистоты производственных помещений и рабочих мест», 1996.

2.7. МУК 4.1/42.588—96 «Методы контроля медицинских иммунобиологических препаратов», 1996.

2.8. МУ 44—116 «Асептическое производство медицинских иммунобиологических препаратов», 1997.

2.9. МУ 45—116 «Определение класса чистоты производственных помещений и рабочих мест. Приборы и методы», 1997.

2.10. Федеральный закон «О лекарственных средствах» от 22 июня 1998 г. № 86-ФЗ.

2.11. Федеральный закон «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» от 17 сентября 1998 г. № 157-ФЗ.

2.12. ОСТ 42—510—98 (GMP) «Правила организации производства и контроля лекарственных средств», 1998.

2.13. МУ 332684—98 «Сертификация медицинских биологических препаратов», 1998.

2.14. СП 1.2.731—99 «Безопасность работы с микроорганизмами III—IV групп патогенности и гельминтами», 1999.

2.15. МУК 4.2.734—99 «Микробиологический мониторинг производственной среды», 1999.

2.16. Нифантьев О. Е., Нифантьев Е. О.«Руководство по организации самоинспекции систем качества на фармацевтическом предприятии», 2000.

3. Сокращения, термины и определения

3.1. *Валидация* – документированное подтверждение соответствия оборудования, условий производства, технологического процесса, качества полуфабриката и конечного продукта, действующим регламентам и/или требованиям нормативной документации, доказывающее, что методика, процесс, оборудование, сырье, деятельность или система действительно приводят к ожидаемым результатам.

3.2. *Входной контроль* – контроль сырья, реактивов и других материалов, поступивших на предприятие и используемых при изготовлении препарата.

3.3. *Готовая серия препарата* – совокупность емкостей, полученных из одного готового к разливу полуфабриката, разлитых из одной емкости (высушенных в одном аппарате) в течение одного цикла.

3.4. *Карантин* – состояние исходных или упаковочных материалов, промежуточных продуктов, нефасованного и конечного продукта, отделенного физически или посредством других эффективных мероприятий в ожидании решения о его выпуске, выбраковке или переработке.

3.5. *Качество МИБП* – совокупность свойств препарата, соответствующих требованиям НД.

3.6. *Конечный продукт* – продукт, прошедший все стадии производства и контроля.

3.7. *Контроль в процессе производства* – испытания продукта на соответствие установленным требованиям, осуществляемые во время его производства. Частью контроля в процессе производства является контроль окружающей среды или оборудования.

3.8. *Контроль качества продукции* – проверка с помощью утвержденных методов соответствия показателей качества продукции установленным требованиям.

3.9. *Медицинские иммунобиологические препараты* – лекарственные средства, предназначенные для иммунопрофилактики, диагностики и иммунотерапии заболеваний.

3.10. *НОК МИБП* – Национальный орган контроля медицинских иммунобиологических препаратов.

3.11. *Нормативная документация (далее – НД)* – документы, устанавливающие требования к готовому препарату, его изготовлению, контролю, условиям хранения, транспортирования и применения, утвержденные в установленном порядке. В НД на МИБП входят фармакопейная статья (ФС, ФСП), регламент производства (РП), инструкция по применению.

3.12. *ОБТК* – отдел биологического и технологического контроля.

3.13. *Производство* – совокупность всех операций, входящих в процесс изготовления препарата.

3.14. *Сертификация продукции* – процедура подтверждения соответствия, посредством которой независимая от изготовителя и потребителя организация удостоверяет в письменной форме, что продукция соответствует установленным требованиям.

3.15. *Сертификат производства* – документ, подтверждающий, что условия производства и контроля на предприятии обеспечивают выпуск МИБП, соответствующих установленным требованиям.

3.15. *Спецификация* – документ, в котором подробно описаны требования, которым должен соответствовать продукт или материал, используемый или получаемый при изготовлении. Спецификация служит основой оценки качества.

3.16. *Стандартная процедура операции (СПО)* – составленная по установленной форме письменная инструкция по осуществлению любых операций, используемых при производстве МИБП (методики, технологические операции, входной контроль, работа оборудования, надзор за ним и его чистка, уборка, очистка помещений).

3.17. *GMP* (*Good manufacturing practice*) – надлежащие условия производства.

4. Общие положения

Целью введения в действие настоящих методических указаний (далее – МУ) является систематизация и унификация требований к инспектированию и самоинспектированию условий производства МИБП.

МУ предусматривают требования к инспектированию действующих предприятий.

При составлении МУ были учтены требования СП 3.3.2.015—94 «Производство и контроль медицинских иммунобиологических препаратов для обеспечения их качества», ОСТ 42—510—98 «Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств» и других нормативных документов, указанных в разделе 2.

МУ устанавливают общие принципы инспектирования условий производства МИБП на соответствие их требованиям СП 3.3.2.015—94 (далее – GMP) и регламенту производства на конкретный препарат.

5. Цель инспектирования

5.1. Инспекция проводится для решения вопросов:

- о готовности предприятия к производству нового для него препарата;
- возможности выдачи «Сертификата производства» (см. МУ «Сертификация производства МИБП»);
- сертификации качества МИБП.

5.2. Инспекция проводится

а) в плановом порядке:

- в порядке госнадзора за внедрением и соблюдением стандартов;
- в порядке надзора за сертифицированными препаратами;

б) во внеплановом порядке:

- в случае ухудшения качества препарата, а также при повторных рекламациях;
- в случае несоответствия результатов контроля в ОБТК и в испытательной организации.

6. Требования к инспектору

6.1. Государственный инспектор (сотрудник ГИСК или другой испытательной организации) должен быть компетентным в области GMP, специалистом в области производства и контроля МИБП (определенного препарата или группы препаратов).

6.2. Инспектор должен постоянно повышать свою квалификацию в области разработки, производства и контроля МИБП.

6.3. Инспектор должен действовать дипломатично, тактично и убедительно, быть всегда объективным и следить за тем, чтобы все его требования были профессиональными и соответствовали действующим документам.

6.4. Инспектор в ходе проверки должен соблюдать положения, установленные настоящими МУ.

7. Подготовка к инспектированию

7.1. Руководитель предприятия в IV квартале текущего года представляет в ГИСК им. Л. А. Тарасевича план сертификации производства МИБП на предстоящий год.

7.2. Инспектирование предприятий проводится комиссионно. Состав комиссии и ее председатель назначаются приказом директора ГИСК или другой испытательной организации. Как правило, комиссию возглавляет заместитель директора ГИСК или руководитель лаборатории. В состав комиссии включаются инспекторы специализированных лабораторий ГИСК и испытательных организаций (при необходимости), а также лабораторий общих методов исследования.

7.3. Комиссия должна ознакомиться с:

- номенклатурой препаратов, выпускаемых предприятием;
- наличием рекламаций и брака за период между последней и предстоящей проверками;

• актом предыдущей проверки и отчетом предприятия по устранению недостатков, отмеченных комиссией;

• годовым и квартальными отчетами предприятия.

7.4. Комиссия проводит:

• анализ качества препарата по данным сводных протоколов, паспортам ОБТК, результатам контроля в ГИСК или других испытательных организациях;

• анализ материалов последних проверок и отчетов предприятия по выполнению предписаний и рекомендаций комиссии;

• анализ отчетов ОБТК;

• проверку сроков действия НД на препарат;

• проверку сроков действия «Сертификата производства» (если речь идет о выдаче «Сертификата производства» на новый срок).

8. Порядок организации инспектирования *

Схемы планового и внепланового инспектирования являются сходными и включают следующее.

8.1. ГИСК информирует предприятие о сроках проведения инспектирования и составе комиссии.

8.2. Руководство предприятия обеспечивает размещение в гостинице членов комиссии.

8.3. Руководство предприятия предоставляет в распоряжение комиссии оргтехнику и всю необходимую документацию.

8.4. Председатель комиссии представляет руководству предприятия всех членов комиссии и сообщает о цели предстоящей проверки.

8.5. После завершения инспектирования составляется либо «Акт о готовности» (прилож. 1), либо «Акт проверки» (прилож. 2)**, а в случае необходимости – предписания (прилож. 3 или 4) и рекомендации, которые предварительно доводятся до сведения руководства предприятия.

8.6. Ученый совет ГИСК после обсуждения принимает окончательное решение о результатах инспектирования. «Акт проверки» – юридический документ, который является основанием для применения соответствующих санкций.

---

* В этот раздел не включены ряд положений, имеющихся в соответствующем разделе СП 3.3.2.015—94, т. к. они относятся только к новым предприятиям.

** В зависимости от цели инспектирования.

8.7. По результатам проверки руководство предприятия составляет план мероприятий по устранению выявленных нарушений с указанием сроков и ответственных лиц. План, утвержденный руководителем предприятия, должен быть направлен в ГИСК не позднее 10 дней после получения «Акта».

8.8. Руководство предприятия уведомляет ГИСК об устранении нарушений. Проверка выполнения может осуществляться либо путем дополнительных проверок, либо путем анализа информации, полученной от предприятия.

9. Проверка соответствия квалификации персонала и его обучение

9.1. Наличие на каждом производственном участке достаточного количества компетентного персонала, квалификация которого обеспечивает производство и выпуск препарата требуемого качества.

9.2. Наличие у руководителя предприятия, его заместителей, руководителей подразделений соответствующего образования и опыта работы в области производства и контроля МИБП.

9.3. Наличие документов, в которых зафиксированы функции руководителей участков и их ответственность.

9.4. Обеспеченность предприятия и отдельных участков специалистами с техническим образованием.

9.5. Наличие должностных инструкций на каждого сотрудника предприятия, утвержденных в установленном порядке.

9.6. Подготовка персонала при приеме на работу.

9.7. Наличие согласования кандидатуры руководителя ОБТК с ГИСК им. Л. А. Тарасевича.

9.8. Наличие и соблюдение:

- планов обучения персонала правилам GMP;
- документов, определяющих периодичность, порядок обучения персонала правилам GMP с указанием ответственных лиц;
- картотеки повышения квалификации на каждого сотрудника;
- учебных материалов (компьютерные программы) по самообучению сотрудников;
- планов прохождения диспансеризации с указанием ответственных лиц.

10. Инспектирование производственных помещений *

Соответствие состояния производственных помещений требованиям GMP:

- изолированность производственных помещений друг от друга, а также от административных и бытовых помещений;
- окна, соединения стен, потолков и пола герметизированы;
- доступность для обработки поверхности стен, потолка, пола и необходимой мебели, не задерживающей пыль;
- рациональность расположения труб и электропроводки для уборки и дезобработки помещения;
- наличие надежной системы вентиляции и кондиционирования воздуха, позволяющей поддерживать в помещениях определенную температуру, влажность и чистоту воздуха. Наличие в помещениях УФ-облучателя для обеззараживания воздуха;
- обеспечение и поддержание необходимого класса чистоты производственных помещений. Периодичность и порядок контроля соответствия производственного помещения и рабочих мест необходимому классу чистоты;
- наличие вытяжных шкафов или специальных боксов, оборудованных вытяжной вентиляцией с очисткой удаляемого воздуха, если проводятся работы, сопровождающиеся образованием пыли или аэрозоля;
- наличие специальных шлюзов или передаточных окон между отдельными помещениями для входа и выхода персонала, удаления отходов производства;
- наличие отдельных помещений (санпропускников), находящихся в непосредственной близости с производственным помещением и соединяющихся с ним системой шлюзов, через которые персонал проходит после принятия душа и переодевается в спецодежду;
- наличие СПО в каждом производственном помещении, предназначенном для проведения определенных технологических процедур;
- расположение вивария в соответствии с требованиями GMP;
- состояние производственных помещений (необходимость косметического ремонта), наличие и состояние вентиляции (на входе и выходе), состояние электроснабжения, наличие и характер пыли и других видов загрязнения, качество водоснабжения, контроль за температурой и влажностью;

---

* В этот раздел не включен ряд положений, имеющихся в соответствующем разделе СП 3.3.2.015—94, т. к. они относятся только к новым предприятиям.

• соответствие помещений для производства стерильных препаратов требованиям класса чистоты. Наличие тщательно герметизированной системы очистки воздуха, снабженной фильтрами для стерилизации поступающего воздуха и обеззараживания воздуха на вытяжке, наличие положительного давления, разности давления воздуха;

• соответствие помещений или ламинаров, предназначенных для получения стерильного препарата из возбудителей 1, 2, 3 групп, требованиям: наличие отрицательного давления воздуха в помещении для работы с инфекционным материалом;

• наличие в производственных помещениях сигнализации, а также переговорных устройств для постоянной связи с вспомогательным службами и руководством.

11. Проверка оборудования

При инспектировании необходимо проверить.

11.1. Наличие акта проведения пуско-наладочных работ нового оборудования.

11.2. Наличие документов о валидации оборудования.

11.3. Наличие документов о валидации процессов, в которых данное оборудование используется.

11.4. Проверка санитарного состояния оборудования.

11.5. Наличие СПО по подготовке и очистке (мойке) оборудования.

11.6. Калибровка и проверка контрольно-измерительного оборудования перед работой (pH-метры, весы и т. д.).

11.7. Наличие документированного подтверждения проведенной подготовки и проверки оборудования в соответствии с требованиями СПО.

11.8. Наличие СПО по использованию оборудования.

11.9. Наличие журнала с указанием сроков технического осмотра оборудования, в т. ч. системы подачи воздуха и системы водоподготовки.

11.10. Наличие регистрации результатов технического осмотра и проведенных мероприятий.

11.11. Наличие необходимой маркировки оборудования.

11.12. Наличие маркировки на трубопроводах (направление движения, какое вещество).

11.13. Наличие поверки контрольно-измерительного оборудования.

11.14. При использовании компьютеров для контроля технологического процесса:

- обеспечивается ли охрана компьютерной системы от несанкционированного доступа;
- прошла ли компьютерная система валидацию;
- проверяется ли точность входных и выходных данных компьютера;
- имеется ли дублирующий файл данных.

11.15. При использовании асбестовых фильтров обеспечивается ли последующая фильтрация через фильтры типа «Миллипор».

12. Проверка соблюдения санитарно-гигиенических требований

12.1. Как организована вакцинация сотрудников и кто несет ответственность за ее проведение.

12.2. Наличие на каждом участке утвержденных в установленном порядке СПО, определяющих:

- соблюдение личной и производственной гигиены персонала;
- приготовление растворов дезинфицирующих средств для обработки перчаток и рук персонала;
- подготовку персонала к работе;
- мойку рук, обработку перчаток и рук дезинфицирующими средствами, надевание спецодежды;
- контроль степени микробной контаминации персонала, в т. ч. рук и производственных помещений;
- стирку и стерилизацию технологической одежды и белья;
- контроль степени микробной контаминации и ворсоотделения ткани технологической одежды.

12.3. Санитарно-гигиенические требования к персоналу:

- наличие документов, свидетельствующих о том, что весь персонал перед приемом на работу и в период работы проходит медицинское обследование;
- наличие документов о регулярной проверке зрения персонала, осуществляющего визуальный контроль;
- наличие документов, свидетельствующих о том, что каждый сотрудник при поступлении на работу обучен практике личной гигиены и режиму работы с инфекционным материалом;
- наличие записей в журнале об отстранении от работы сотрудников с явными признаками заболевания или с открытыми ранами;

• наличие условий для смены одежды и мытья персонала в соответствии с СПО;

• наличие отдельных помещений для приема пищи, курения и т. д.;

• наличие в чистых помещениях защитных масок и головных уборов, по качеству соответствующих технологическому процессу и типу рабочей зоны;

• условия проведения технологического процесса должны исключить или свести к минимуму контакты работающего персонала с сырьем, вспомогательными материалами, материалами первичной упаковки и готовым продуктом;

• соблюдаются ли перед входом в «чистые» помещения требования о снятии всех украшений, удалении косметики, принятии душа, мытье рук со щеткой с моющими средствами, обработке рук дезинфицирующими средствами, надевается ли стерильная одежда и обувь;

• соблюдаются ли требования к одежде и обуви в соответствии с классом чистоты производственного помещения и рабочих мест (ношение масок, стерильных перчаток, стерильной или продезинфицированной обуви). Смена стерильных защитных приспособлений перед каждой рабочей процедурой;

• соблюдается ли требование о регулярной обработке дезинфицирующими средствами перчаток и рук.

12.4. Санитарно-гигиенические требования к помещениям:

• соответствие планировки производственных помещений поточности процесса с кратчайшими расстояниями между технологически связанными помещениями;

• соблюдение максимальной группировки помещений с одинаковой степенью чистоты при размещении производства;

• размещение оборудования и материалов, предотвращающее смешение различных видов и серий исходного сырья, полуфабрикатов и готовых лекарственных средств;

• обеспечение защиты от загрязнений при перемещении исходного сырья, полуфабрикатов и готовых продуктов внутри зданий и из одного здания в другое;

• использование помещений, исключающее перекрестную контаминацию препаратов;

• наличие систем вентиляции, водоподготовки, водопровода и канализации, удаления отходов производства и другого оборудования, обеспечивающих чистоту помещения, оборудования и готового препарата.

При обследовании производственных помещений, в которых выполняются технологические операции, требующие условий асептики, проверяют соответствие классов чистоты характеру выполняемых в них технологических процессов. Проверку проводят в соответствии с МУ 3.3.2.056—96, МУ45—116 (1997), МУ 44—116 (1997).

12.5. Санитарно-гигиенические требования к оборудованию:

- наличие СПО с описанием методов санитарной обработки оборудования;
- наличие СПО по очистке и уборке производственных помещений и оборудования с указанием чистящих средств, их концентрации и частоты санитарной обработки принципы замены чистящих средств;
- контроль эффективности санитарной обработки оборудования;
- наличие документа с указанием ответственного за санитарно-гигиеническое состояние оборудования.

13. Проверка документации

13.1. Наличие полного комплекта действующей НД на все инспектируемые МИБП (ФС, ФСП, РП, инструкции) и СПО, утвержденные в соответствии с установленными требованиями.

13.2. Регулярность пересмотра документов, касающихся производства конкретного препарата, с указанием даты пересмотра. Все документы должны быть в напечатанном виде.

13.3. Наличие РД предприятия (приказа, распоряжения) с указанием ответственных за разработку, пересмотр и распространение документов.

13.4. Наличие на каждую серию препарата специального документа, содержащего следующую информацию:

- сведения о стерилизации и другой необходимой обработке всего оборудования и материалов, использовавшихся для изготовления серии;
- выход, получаемый на разных стадиях производства серии;
- название и дозировка препарата;
- дата изготовления, номер серии, полная формула серии, включая идентификацию посевных и исходных материалов, номер серии каждого компонента (ингредиента), использованного при изготовлении данной серии;

• документ (маршрутная карта), подписанный руководителем производства, фиксирующий каждый этап производства, и особые сведения, полученные в процессе изготовления серии;

• протоколы всех контрольных испытаний, проведенных в процессе производства, включая данные о сериях, забракованных на промежуточных стадиях производства;

• регистрация использованных упаковочных материалов, емкостей;

• на всех документах кроме подписи исполнителя должна быть подпись сотрудника, ответственного за признание правильности произведенных операций и дата;

• паспорт, подписанный заместителем директора предприятия по качеству (руководителем отдела биологического и технологического контроля – ОБТК), свидетельствующий о том, что данная серия препарата соответствует требованиям НД;

• запись в журнале ОБТК о выпуске или браковке серии препарата, если серия забракована указать причину брака, принятые меры, запись о ее уничтожении.

13.6. Наличие журналов по формам, в которых ведутся записи по каждой серии.

Журналы должны быть опечатаны, прошнурованы и храниться не менее трех лет после окончания срока годности последней зарегистрированной серии.

13.7. Проверка наличия другой документации:

• спецификации на оборудование;

• спецификации на компьютерные программы;

• инструкции и программы обучения персонала;

• документы по учету сырья, материалов первичной упаковки, этикеток.

14. Проверка соблюдения требований к сырью, материалам и реактивам

При инспектировании участка входного контроля должно быть проверено.

14.1. Наличие положения о входном контроле (стандарта предприятия о входном контроле) в соответствии с требованиями ГОСТов 24297—87 и РД 64—117—90.

14.2. В перечне сырья и материалов должны быть как минимум следующие графы: наименование сырья или материала, номер

соответствующего нормативного документа (ТУ, ОСТ, ГОСТ, ФС и др.), квалификация (для реактивов), конкретные пункты НД или показатели качества, по которым будет проводиться контроль, кто проводит контроль, периодичность контроля (если нужно). В перечне должен быть предусмотрен контроль:

- для реактивов, входящих в готовую продукцию – основных показателей;
- для инактивирующих и обеззараживающих средств – основного вещества и опасных примесей;
- для воды очищенной и воды для инъекций – по всем показателям соответствующих ФС (ФСП), в т. ч. микробиологической чистоты и пирогенности с указанием периодичности разных видов контроля;
- для стеклотары – по всем показателям ГОСТа;
- в перечень сырья и материалов должны быть включены материалы для укупорки флаконов (если они используются), а также материалы для маркировки и упаковки;
- в перечень сырья и материалов должны быть включены субстанции МИБП, если они не производятся самим предприятием.

14.3. Наличие СПО по отбору проб для проведения входного контроля.

14.4. Наличие библиотеки НД на сырье и материалы.

14.5. Наличие журнала регистрации результатов входного контроля.

14.6. Наличие рабочих журналов по входному контролю.

14.7. Наличие музея проб, прошедших входной контроль.

14.8. Наличие необходимого оборудования на участке входного контроля.

14.9. Наличие документального подтверждения проведения поверки, калибровки и проверки измерительного оборудования на участке входного контроля.

14.10. Наличие на складах сырья и материалов выделенного места для:

- поступившего сырья и материалов до получения результатов входного контроля (карантин) и отдельно – места для прошедших входной контроль;
- изолированного места для забракованного сырья и материалов.

14.11. Наличие специальной маркировки (желательно разного цвета) для сырья и материалов:

- поступивших (карантин); при этом емкости, из которых взята выемка, должны иметь соответствующую этикетку;
- прошедших входной контроль (на каждую емкость);
- забракованных (на каждую емкость).

14.12. Соблюдение СПО о порядке выдачи сырья и материалов со склада.

14.13. Санитарное состояние складов сырья и материалов.

14.14. Соблюдение правил хранения:

- токсических веществ;
- кислот;
- легковоспламеняющихся веществ.

15. Инспектирование процесса производства

При инспектировании процесса производства препарата проверяют.

15.1. Наличие на предприятии действующих НД.

15.2. Наличие СПО для каждой операции технологического процесса на всех стадиях изготовления препарата на рабочем месте, где эта операция проводится.

15.3. Наличие СПО для каждой единицы оборудования, используемого в работе, и на все проводимые на данном этапе технологического процесса тесты, уборку помещения и т. д. Наличие СПО валидации оборудования.

15.4. Регистрация (в журнале, протоколе) каждой операции, позволяющая проследить правильность ее выполнения. Наличие под каждой записью в журнале или протоколе подписи лица, выполнявшего операцию. Оформление аналогичным образом любых отклонения в процессе выполнения технологических операций.

15.5. Наличие документального подтверждения, что перед началом каждой технологической процедуры проведена проверка рабочей зоны, технологического оборудования и контрольно-измерительной аппаратуры, а в процессе производства используются сырье, материалы и реактивы, прошедшие входной контроль и разрешенные к использованию ОБТК, а вода, среды для культивирования и реактивы, изготовленные в производственном подразделении проверены на соответствие НД.

15.6. Обеспечение поточности производства, наличие четкого разделения участков работы с исходным материалом (особенно патогенным) и полупродуктом, недопущение перекреста полупродуктов, получаемых на разных стадиях производства.

15.7. Наличие документации, подтверждающей валидацию оборудования, поверку и калибровку контрольно-измерительных приборов.

15.8. Наличие документально подтвержденных условий, исключающих контаминацию препарата на всех этапах его производства:

- обеспечение необходимого класса чистоты помещений (конструкция помещений, их изоляция, предварительная обработка, подача стерильного воздуха, ежедневная уборка до и после выполнения технологической операции);
- использование закрытых систем производства, механизация и автоматизация технологического процесса;
- допуск в производственные помещения только уполномоченного персонала.

15.9. Обеспечение безопасности персонала при работе с патогенным материалом, особенно с живыми микроорганизмами:

- наличие и соблюдение СПО, регламентирующих правила работы с патогенным материалом на конкретном этапе производства;
- наличие и использование инженерных и индивидуальных средств защиты, специальной технологической одежды, не вызывающей контаминацию препарата (ворсинки и т. д.);
- осуществление специфической защиты персонала – вакцинация соответствующими вакцинами.

15.10. Обеспечение безопасности работы персонала с используемым оборудованием:

- наличие СПО по эксплуатации оборудования;
- проведение профилактических осмотров и планового ремонта оборудования.

15.11. Наличие и соблюдение СПО по правилам работы с опасным сырьем и материалами (пожароопасные материалы, кислоты, щелочи). Наличие соответствующей регистрации всех отклонений от этих инструкций в процессе производства.

15.12. Наличие и соблюдение СПО по инактивации отходов и очистке оборудования, трубопроводов, посуды, контактировавших с патогенным материалом. Осуществление контроля полноты инактивации.

15.13. Обеспечение контроля качества продукта на отдельных этапах производства в соответствии с действующей документацией:

- наличие и соблюдение СПО по контролю;
- наличие необходимых для контроля аттестованных стандартных образцов.

15.14. Регистрация и соответствующая маркировка забракованных полуфабрикатов и конечных продуктов (внутрипроизводственный брак), их хранение в условиях, исключающих их использование в производственном процессе вплоть до утилизации брака. Наличие соответствующих СПО.

15.15. Наличие СПО, определяющей условия возможной переработки материала без ущерба для качества конечной продукции или уничтожения забракованной продукции. Наличие регистрационных журналов или протоколов.

15.16. Наличие и выполнение СПО, касающихся внутренней упаковки – мойка, стерилизация, контроль качества перед заполнением по механическому, химическому и микробному загрязнению.

15.17. Регистрация объема выхода продукции на каждом этапе и его соответствие регламентированному выходу, наличие СПО по процедуре приостановки выпуска продукции и дальнейших мероприятий в случае выявления существенных различий.

15.18. Хранение подлежащей розливу продукции в условиях, обеспечивающих сохранение ее свойств.

15.19. Наличие СПО по маркировке продукции на всех этапах.

16. Инспектирование соблюдения требований к контролю качества продукции на этапах производства

16.1. Проведение контроля продукции в соответствии с ФСП и РП на всех этапах производства. Наличие на каждом этапе производства СПО по выполнению определенной процедуры. Регистрация их соблюдения.

16.2. Наличие документации, подтверждающей:

- утвержденную НД на каждый вид исходного сырья, материалов, реактивов. Соответствие сырья и вспомогательных материалов, полуфабрикатов и условий их хранения на складе или в цехе требованиям НД;
- выполнение регламентированных технологических операций и соблюдение технологических режимов работы;
- проверку санитарного состояния цеха и рабочих мест.

16.3. Наличие и использование стандартных образцов и референс-материалов.

16.4. Проведение контроля каждой серии препарата на всех этапах его производства. Наличие соответствующей документации.

16.5. Наличие документов, разрешающих использование конкретных партий сырья, реактивов, исходных материалов, включая этикетки и инструкции по применению.

16.7. Наличие документов, подтверждающих:

- проведение расследования причин внутрипроизводственного брака;
- проверку ОБТК всех этапов технологического процесса, хранения готовой продукции, регистрации отправления препарата потребителю и изъятия продукции от потребителя.

17. Проверка соблюдения условий упаковки, маркировки и транспортирования препаратов

17.1. Соблюдение требований к упаковке и упаковочным материалам.

17.2. Проверка полноты комплектации внешней упаковки.

17.3. Наличие разрешения ОБТК на использование каждой серии упаковочных материалов.

17.4. Операция по упаковке:

- наличие СПО, определяющей порядок упаковки определенной продукции и документ, подтверждающий его выполнение;
- организация контроля за этикетками;
- наличие стандартных сопроводительных документов на продукцию, поступившую в цех упаковки;
- наличие актов об уничтожении неиспользованных заполненных этикеток с указанием их количества.

17.5. Соблюдение условий получения, хранения и контроля этикеток и упаковочных материалов:

- наличие журнала учета заказов на этикетки, их получения, а также получения упаковочных материалов;
- наличие журнала входного контроля этикеток и упаковочных материалов (образцы должны быть наклеены в журнале) с указанием даты поступления, количества, идентичности напечатанной этикетки утвержденному образцу, количества поврежденных этикеток и уничтоженных этикеток.

17.6. Наличие документального подтверждения того, что препарат транспортировался в соответствии с СП 3.3.2.028—95.

18. Инспектирование складских помещений для хранения готовых препаратов

18.1. Наличие складских помещений для готовой продукции до получения окончательного разрешения на ее реализацию (карантин), складских помещений для готовой продукции после получения разрешения на реализацию, удовлетворяющих требованиям:

- соответствие размеров помещения объему выпускаемых препаратов;
- режим температуры и другие параметры соответствуют СП 3.3.2.028—95;
- наличие отдельных стеллажей (секций), маркированных для каждого препарата;
- наличие журнала учета движения препарата с указанием срока поступления на склад и срока и места рассылки каждой серии.

18.2. Наличие изолятора, в котором содержится до уничтожения забракованная и отозванная от потребителя готовая продукция.

18.3. Наличие журнала регистрации МИБП с указанием названия конкретного препарата, номера серии, сроков ее поступления в карантин и сроков получения разрешения на реализацию серии, с последующей передачей ее на склад готовой продукции.

19. Инспектирование отделения биологического и технологического контроля

19.1. Наличие на предприятии отделения биологического и технологического контроля (ОБТК), изолированного от производственных помещений.

19.2. Оснащенность ОБТК полным комплектом лабораторного оборудования, необходимого для проведения всех видов контроля МИБП.

19.3. Укомплектованность ОБТК высококвалифицированным персоналом.

19.4. Наличие в ОБТК полного комплекта нормативной документации на все МИБП, производимые предприятием, а также спецификаций на все материалы, реактивы и пр., используемые в процессе производства.

19.5. Наличие в ОБТК копий всех СПО, имеющихся на рабочих местах в производственных подразделениях.

19.6. Наличие журналов, свидетельствующих о контроле за соблюдением технологического процесса.

19.7. Наличие журнала о проведении мониторинга состояния окружающей среды.

19.8. Наличие комплекта протоколов на каждую изготовленную серию, содержащих информацию в соответствии с п. 13.6 настоящих МУ.

19.9. Наличие СПО о порядке отбора образцов серии на контроль.

19.10. Наличие соответствующих этикеток на таре с отобранными образцами.

19.11. Наличие журнала на каждое наименование МИБП, в который записываются результаты контроля каждой серии и заключения по ним.

19.12. Наличие записи в журнале о серии, не прошедшей испытания в связи с дефектами, не влияющими на ее физико-химические и биологические свойства и возвращенной в цех-изготовитель для устранения дефектов.

19.13. Наличие записи в журнале о браковке серии с указанием причины брака и принятых мерах. Наличие актов об уничтожении забракованных серий.

19.14. Наличие копий паспортов на каждую серию препарата, а также разрешение на выпуск и реализацию препарата, подписанных руководителем ОБТК.

19.15. Наличие сведений об отзыве забракованных серий.

19.16. Наличие картотеки рекламаций, перечень специалистов, принимавших участие в расследовании, принятые меры.

19.17. Наличие документов:

- запрещение использования в производстве сырья, материалов, реактивов, забракованных по результатам входного контроля;
- запрещение использования неисправных, не прошедших поверку контрольно-измерительных приборов, технологического оборудования;
- фактов нарушения технологии производства;
- фактов нарушения санитарно-гигиенического режима.

19.18. Своевременность направления в ГИСК протоколов производства и контроля, а также образцов препарата на предреализационный и последующий контроль.

19.19. Наличие копий сводных протоколов, документов, отчетов, направляемых в ГИСК или другие испытательные организации.

19.20. Проверка музея юридических образцов:

- наличие отдельных помещений для хранения юридических образцов, а также образцов реактивов и материалов, использованных в процессе производства;
- наличие ответственных лиц за формирование и хранение образцов;
- наличие и соблюдение СПО по правилам отбора и хранения образцов для музея;
- соответствие помещения музея по условиям хранения препаратов в соответствии с ФСП;
- наличие журналов учета и движения юридических образцов с указанием лиц, проводивших изъятие;
- наличие журнала с записями результатов контроля юридических образцов;
- наличие актов списания препарата с указанием причин списания и метода утилизации.

20. Инспектирование вивария

При инспектировании проверяют следующее.

20.1. Соответствие размещения вивария требованиям GMP.

20.2. Соблюдение режима работы с микроорганизмами различных групп патогенности.

20.3. Соблюдение санитарно-гигиенических требований.

20.4. Квалификацию руководителя, ветеринарных врачей, технического персонала вивария.

20.5. Наличие санитарного блока: душевых, туалетов.

20.6. Наличие бытового помещения для обслуживающего персонала.

20.7. Наличие необходимого количества комплектов спецодежды для персонала.

20.8. Наличие изолированного помещения для карантина вновь поступающих животных.

20.9. Наличие изолированного помещения для содержания подозрительных на инфекционное заболевание животных.

20.10. Наличие отдельных помещений для содержания разных видов животных.

20.11. Наличие отдельных помещений для работы с различными возбудителями.

20.12. Наличие этикеток на каждой клетке с животными с указанием названия (номера) опыта, даты начала и окончания опыта, даты заражения.

20.13. Наличие боксовых помещений для экспериментальных работ, требующих особых условий.

20.14. Наличие в помещениях для работы с инфекционным материалом дезинфицирующих растворов с указанием срока их изготовления.

20.15. Наличие отдельного помещения для кормокухни.

20.16. Наличие дезинфекционно-моечного отделения.

20.17. Наличие отдельных помещений:

- для хранения сухих кормов;
- для чистого (обеззараженного) запасного инвентаря, клеток, поилок и пр.

20.18. Наличие холодильной камеры для хранения трупов животных.

20.19. Наличие оборудования для дезинфекции клеток и условия утилизации отходов и трупов животных.

20.20. Наличие документов, содержащих информацию:

- источники получения животных, дата получения, количество, вес (возраст), пол, порода (линия);
- ветеринарное свидетельство;
- источники получения кормов, сроки, количество;
- перечень и количество животных, находящихся в виварии, из них:

– на карантине;

– в опыте;

– зараженных с указанием, чем и в каких помещениях.

20.21. Наличие СПО на отдельные действия (манипуляции), проводимые в виварии.

21. Самоинспекция

21.1. Самоинспекция проводится в соответствии с порядком, установленным настоящими МУ. Постоянно действующая система самоинспекции позволяет своевременно выявить отступления от требований НД (GMP).

21.2. При инспектировании предприятия комиссия проверяет:

- наличие подготовленного руководителем ОБТК плана по самоинспекции, согласованного соответствующими работниками предприятия и утвержденного директором предприятия;
- наличие документов о проведении самоинспекции с указанием состава комиссии, ее председателя, целей, задач и сроков проведения проверки;
- акты проверки и предложения комиссии по результатам проверки;
- план мероприятий по устранению замечаний комиссии самоинспекции с указанием сроков устранения и ответственных;
- сведения об устранении выявленных нарушений.

21.3. Все перечисленные документы хранятся в ОБТК и в подразделениях по назначению.

Приложение 1

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ОРГАН КОНТРОЛЯ МЕДИЦИНСКИХ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ СТАНДАРТИЗАЦИИ И КОНТРОЛЯ МЕДИЦИНСКИХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ им. Л. А. ТАРАСЕВИЧА

А К Т
о готовности предприятия к производству препарата

от «___» _____ 200___ г. № _____

Проверка готовности _____
(наименование предприятия, ведомственная принадлежность)

к производству _____
(наименование препарата)

Руководитель предприятия _____
(Ф., И., О.)

Заместитель по качеству, руководитель ОБТК _____
(Ф.,И.,О.)

Составлен комиссией _____
(Ф.,И.,О.)

Присутствовали: _____
(должности, Ф., И., О. ответственных сотрудников предприятия)

Результаты проверки готовности _____

Приложение: 1.
2.

Акт составлен на _____ л. в _____ экз. и направлен (вручен):
1. _____
2. _____
3. _____

Председатель комиссии

Члены комиссии

Приложение 2

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ОРГАН КОНТРОЛЯ МЕДИЦИНСКИХ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ СТАНДАРТИЗАЦИИ И КОНТРОЛЯ МЕДИЦИНСКИХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ им. Л. А. ТАРАСЕВИЧА

АКТ

от «___» _____ 200___ г. № _____

Проверки соблюдения НД и СП «Производство и контроль МИБП для обеспечения их качества» (GMP) при производстве и контроле

_____

_____

на предприятии _____

(указать юридический адрес предприятия)

Руководитель предприятия-изготовителя _____

_____

Основание. Приказ директора ГИСК им. Л. А. Тарасевича от _____200___г. № _____

Составлен комиссией в составе: руководитель проверки _____

члены комиссии: _____

_____

_____

Присутствовали: _____

_____

1. Исходные данные: результаты контроля препарата в ГИСК или в испытательной организации, анализ паспортов, акты предыдущих проверок _____

_____

_____

2. Результаты проверки _____

_____

_____

3. Выводы: Комиссия рекомендует /не рекомендует выдать «Сертификат производства» на следующие препараты _____

_____

(точное название ФС, ФСП: номер и срок действия)

_____

_____

сроком _____

Акт составлен в 2 экземплярах

Руководитель проверки:

Члены комиссии:

Акт одобрен Протокол №

С актом ознакомлен и 1 экземпляр получил
Руководитель предприятия-изготовителя

Приложение 3

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ОРГАН КОНТРОЛЯ МЕДИЦИНСКИХ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ СТАНДАРТИЗАЦИИ И КОНТРОЛЯ МЕДИЦИНСКИХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ им. Л. А. ТАРАСЕВИЧА

Руководителю _____
(наименование предприятия, ведомственная подчиненность)
_____
_____
(фамилия, инициалы)

ПРЕДПИСАНИЕ
о введении особого режима приемки готовых препаратов

От _____ 200___ г.
№ _____

Выдано на основании акта проверки
от _____ 200___ г.
№ _____

При проверке _____
(наименование препарата)
на соответствие требованиям НД _____
(наименование и обозначение НД)
_____ выявлены факты систематического нарушения указанных НД по следующим параметрам _____
_____
(наименование препаратов, показателей, характеристик)
_____
_____
_____
(наименование организации)
в связи с чем вводится особый режим контроля указанных препаратов с «____» _____ 2000 г.

Присвоение контрольного номера ОБТК указанных препаратов и реализация могут быть разрешены только ГИСК им. Л. А. Тарасевича или другой испытательной организацией.

За реализацию препаратов после вступления особого режима приемки без письменного разрешения ГИСК им. Л. А. Тарасевича или другой испытательной организации должностные лица предприятия несут ответственность в соответствии с действующим законодательством.

Руководитель проверки

Приложение 4

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ОРГАН КОНТРОЛЯ МЕДИЦИНСКИХ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ СТАНДАРТИЗАЦИИ И КОНТРОЛЯ МЕДИЦИНСКИХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ им. Л. А. ТАРАСЕВИЧА

Руководителю _____
(наименование предприятия, ведомственная подчиненность)

_____

_____
(фамилия, инициалы)

ПРЕДПИСАНИЕ

От _____ 200___ г.
№ _____

Выдано на основании акта проверки
от _____ 200___ г.
№ _____

При проверке _____
(наименование объекта)
были установлены нарушения требований НД _____
(обозначение НД,

_____
характер нарушения)

Руководитель проверки

Порядок государственного надзора
за качеством медицинских иммунобиологических препаратов

Методические указания
МУ 3.3.2.1081—01

Редактор Акопова Н. Е.
Технический редактор Свиридова Л. В.

Подписано в печать 28.11.01

Формат 60x88/16 Печ. л. 2,0
Тираж 500 экз. Заказ 50

ЛР № 021232 от 23.06.97 г.

Министерство здравоохранения Российской Федерации
101431, Москва, Рахмановский пер., д. 3

Оригинал-макет подготовлен к печати и тиражирован Издательским отделом
Федерального центра госсанэпиднадзора Минздрава России
125167, Москва, проезд Аэропорта, 11.
Отделение реализации, тел. 198-61-01

gost.e-ecolog.ru