САНИТАРНЫЕ ПРАВИЛА

ЗДРАВООХРАНЕНИЕ РОССИИ

НАДЛЕЖАЩАЯ ПРАКТИКА ПРОИЗВОДСТВА МЕДИЦИНСКИХ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ СП 3.3.2.1288-03



gost.e-ecolog.ru

3.3.2. МЕДИЦИНСКИЕ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

НАДЛЕЖАЩАЯ ПРАКТИКА ПРОИЗВОДСТВА МЕДИЦИНСКИХ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Санитарно-эпидемиологические правила
СП 3.3.2.1288-03

Москва
МОРКНИГА
2020

ББК 51.9я8
О13

Текст подготовлен с использованием профессиональной юридической системы «Консультант Плюс» и сверен с официальным источником

О13

Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 18.04.2003 № 60 «О введении в действие Санитарно-эпидемиологических правил СП 3.3.2.1288-03» (вместе с «СП 3.3.2.1288-03. 3.3.2. Медицинские иммунобиологические препараты. Надлежащая практика производства медицинских иммунобиологических препаратов. Санитарно-эпидемиологические правила», утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 17.03.2003) (Зарегистрировано в Минюсте РФ 22.05.2003 № 4584). — М: МОРКНИГА, 2020. —38 с.

ISBN 978-5-403080-20-0

ББК 51.9я8

ISBN 978-5-403080-20-0

© «МОРКНИГА», 2020

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ГЛАВНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ САНИТАРНЫЙ ВРАЧ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ПОСТАНОВЛЕНИЕ
от 18 апреля 2003 г. № 60

О ВВЕДЕНИИ В ДЕЙСТВИЕ САНИТАРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ПРАВИЛ СП 3.3.2.1288-03

На основании Федерального закона «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» от 30 марта 1999 г. № 52-ФЗ (Собрание законодательства Российской Федерации, 1999, № 14, ст. 1650) и «Положения о государственном санитарно-эпидемиологическом нормировании», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 июля 2000 г. № 554 (Собрание законодательства Российской Федерации, 2000, № 31, ст. 3295), постановляю:

Ввести в действие с 25 июня 2003 года санитарно-эпидемиологические правила «Надлежащая практика производства медицинских иммунобиологических препаратов. СП 3.3.2.1288-03», утвержденные Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 17 апреля 2003 г.

Г.Г.ОНИЩЕНКО

Утверждаю
Главный государственный
санитарный врач
Российской Федерации -
Первый заместитель
Министра здравоохранения
Российской Федерации
Г.Г.ОНИЩЕНКО
17.03.2003

Дата введения: 25 июня 2003 года

3.3.2. МЕДИЦИНСКИЕ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

НАДЛЕЖАЩАЯ ПРАКТИКА ПРОИЗВОДСТВА МЕДИЦИНСКИХ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.3.2.1288-03

I. Область применения

1.1. Настоящие санитарно-эпидемиологические правила (далее санитарные правила) разработаны в соответствии с Федеральным законом «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» от 30 марта 1999 г. № 52-ФЗ (Собрание законодательства Российской Федерации, 1999, № 14, ст. 1650), «Положением о государственном санитарно-эпидемиологическом нормировании», утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 июля 2000 г. № 554 (Собрание законодательства Российской Федерации, 2000, № 31, ст. 3295).

1.2. Санитарные правила устанавливают организационные и санитарно-эпидемиологические требования к производству и контролю медицинских иммунобиологических препаратов (МИБП), гарантированно обеспечивающих их активность, безопасность и стабильность.

1.3. Санитарные правила предназначены для юридических лиц и индивидуальных предпринимателей, независимо от ведомственной принадлежности и форм собственности, осуществляющих производство медицинских иммунобиологических препаратов.

II. Общие положения

2.1. Юридические лица и индивидуальные предприниматели, выпускающие медицинские иммунобиологические препараты (МИБП), должны иметь все условия для производства препаратов, соответствующие принципам надлежащей практики производства и настоящих санитарных правил.

2.2. В каждой организации создают систему управления качеством, составляющими которой являются:

- система обеспечения качества;
- надлежащая производственная практика, включающая в себя и контроль качества.

2.3. Для функционирования системы управления качеством создают отделение (группу) обеспечения качества (далее - ООК) и отделение биологического и технологического контроля (далее - ОБТК).

2.4. Все виды деятельности, имеющие отношение к качеству, оформляют документально.

2.5. Система управления качеством должна гарантировать следующее:

- при создании препарата были учтены требования надлежащей лабораторной практики, надлежащей клинической практики и надлежащей практики производства к разработке, испытаниям и условиям производства МИБП;
- на все производимые МИБП имеются нормативные документы (далее НД);
- на все производственные и контрольные операции имеются инструкции или стандартные операционные процедуры (далее СОП), утвержденные в установленном порядке;
- организации обеспечены сырьем, реактивами и материалами в т.ч. упаковочными, соответствующими установленным к ним требованиям;
- проводится валидация и поверка оборудования, приборов, технологических процессов и методов;
- на производстве МИБП используется сырье, материалы, реактивы и упаковочный материал, предусмотренные требованиями НД и прошедшие обязательный входной контроль;
- вся продукция подвергается необходимому контролю в соответствии с установленными методиками, как в процессе производства, так и после окончания его.

2.6. Все результаты контроля должны быть аргументированы следующим:

- все контрольно-измерительные приборы (далее КИП), пипетки, оборудование и т.д. регулярно проходят процедуру калибровки, метрологического контроля и валидации;
- контроль МИБП позволяет обеспечивать надлежащее качество препарата в течение всего срока годности;
- проводится регулярная инспекция (внутренняя инспекция всех без исключения производственных цехов, отделов, лабораторий);
- соблюдаются требования по условиям хранения и транспортирования МИБП.

2.7. Производитель обеспечивает качество МИБП и гарантирует их соответствие назначению и требованиям нормативных документов.

2.8. Надлежащую практику производства, являющуюся важнейшей частью системы управления качеством, обеспечивают выполнением следующих условий производства МИБП:

- четкой регламентацией всех технологических процессов;
- регулярной валидацией всех технологических процессов, подтвержденной документально;
- наличием квалифицированного персонала;
- наличием необходимых помещений для проведения всех этапов производства и контроля;

- наличием необходимых материалов и реактивов, оборудования;
- наличием СОП на все этапы технологического процесса;
- протоколами проведения всех этапов производства серии, а также количества полученной продукции в сравнении с расчетным;
- хранением в полном объеме в доступной форме всех протоколов производства серии, включая документы на реализацию продукции;
- наличием системы отзыва от потребителя реализованных серий;
- учетом и расследованием причин внутреннего брака (брак ОБТК) и брака по результатам контроля серии в национальном органе контроля (далее НОК);
- четом и расследованием рекламаций на качество препаратов;
- наличием складских помещений для хранения сырья, материалов, реактивов, полуфабрикатов и готовой продукции.

2.9. К контролю качества МИБП предъявляются следующие требования:

- наличие отдельного помещения и необходимого оборудования для контроля качества продукции;
- наличие квалифицированного персонала;
- наличие утвержденных методик отбора проб и последующего контроля сырья, материалов, промежуточных продуктов, полуфабрикатов и готовых препаратов;
- реализация каждой серии препарата только при наличии разрешения заместителя руководителя по качеству (руководителя ООК или ОБТК), при наличии паспорта на серию, подписанного руководителем ОБТК;
- наличие музея образцов для хранения образцов исходного сырья и готовых препаратов.

III. Требования к отделению обеспечения качества (ООК)

3.1. Отделение (группа) обеспечения качества должно быть самостоятельным и независимым от производства структурным подразделением.

3.2. Во всех случаях выявления нарушения соблюдения правил надлежащей практики производства и настоящих санитарных правил, несоответствия качества производимых МИБП требованиям НД, замечаний инспектирующих органов и т.д. должна существовать система (процедура) оперативного оповещения руководителя организации.

3.3. Отделение обеспечения качества должно гарантировать следующее:

- МИБП производятся с учетом требований надлежащей практики производства;
- любое отклонение от установленных процедур документируется и обосновывается. В случаях выявления критических отклонений необходимо установить причину этих отклонений, сделать соответствующие выводы и все подробно документировать;
- технологические процессы и методы контроля обеспечивают требования к качеству, установленные нормативными документами (регламента производства (далее РП), фармакопейной статьей (далее ФС), фармакопейной статьей предприятия (далее ФСП), СОП, инструкции и т.д.);
- права, обязанности и ответственность руководителей и сотрудников подразделений, лабораторий, цехов, отделов и т.д. определены должностными инструкциями;
- все вопросы, связанные с обеспечением качества МИБП, решаются при непосредственном участии руководителя отдела или лица, исполняющего его обязанности;

- все документы, связанные с обеспечением качества МИБП, рассматриваются и согласовываются с отделением;
- на все виды деятельности, входящие в обязанности отделения обеспечения качества, оформляются протоколы в соответствии с СОП.

3.4. Основные обязанности отделения обеспечения качества регламентируются «Положением об отделении», не подлежат передаче другим службам и заключаются в следующем:

- контроле за сроками действия РП и ФСП, организации своевременного пересмотра РП и ФСП, внесении предложений по изменениям РП и ФСП;
- подготовке и представлении на утверждение руководителю организации СОП, инструкций, спецификаций и т.д. на все этапы технологического процесса;
- контроле за строгим соблюдением РП и СОП;
- проведении и составление акта расследования во всех случаях выявления отклонений от требований регламента производства МИБП. Полученные выводы должны быть запротоколированы и доведены до сведения руководителя организации. Все выявленные нарушения устраняют в кратчайшие сроки;
- контроле за обеспечением чистоты всего технологического оборудования. Части оборудования, заполняемые в технологическом процессе теми или иными МИБП или их составляющими, должны подвергаться очистке, а при необходимости дезинфекции, сразу же после завершения процесса в соответствии с СОП;
- мониторинге окружающей среды;
- контроле за функционированием систем вентиляции, водообеспечения и т.д.;
- контроле за соблюдением санитарно-гигиенических требований;
- контроле за состоянием технологического оборудования и обеспечении его чистоты;
- обеспечении постоянного контроля за ведением протоколов, журналов, наличием инструкций и СОП. Хранение всех документов допускается как в письменном виде, так и на магнитных носителях;
- обеспечении своевременной метрологической поверки и калибровки автоматического, механического, электронного и другого оборудования в соответствии с графиком, обеспечении хранения протоколов поверки и калибровки;
- организации и обеспечении валидационных исследований в соответствии с разработанными протоколами, отражающими полноту валидации и фиксирующими любые изменения производственного процесса, оборудования, сырья, материалов, которые могут оказать влияние на качество МИБП;
- проверке и анализе сводных протоколов серий, протоколов производства серии, контрольных листов;
- проведении по утвержденному графику внутренней инспекции в соответствии с «СОП по проведению внутренней инспекции», в котором должны быть изложены необходимые требования, а сама процедура должна быть документирована.

IV. Требования к отделению биологического и технологического контроля (ОБТК)

4.1. ОБТК должно быть независимым от производственных подразделений и располагаться в отдельном изолированном помещении.

4.2. ОБТК должно:

- быть укомплектовано квалифицированными специалистами, имеющими опыт в области производства и контроля МИБП;
- иметь полный комплект действующей НД на всю номенклатуру МИБП, производимых организацией, а также другие НД, спецификации на реактивы и материалы, используемые при производстве и контроле, инструкции и СОПы, используемые в работе ОБТК;
- иметь полный комплект оборудования, приборов, реактивов и материалов для проведения всех видов контроля;
- иметь все производственные и контрольные тест-штаммы, используемые в производстве и при контроле, а также полный комплект стандартных образцов.

4.3. Структура и штаты ОБТК должны соответствовать номенклатуре и объему производства.

4.4. Организация имеет право реализовывать серию препарата только при наличии заключения ОБТК по результатам контроля и оформления паспорта на серию. Форма паспорта должна быть согласована с национальным органом контроля или соответствующей испытательной организацией.

4.5. ОБТК должно сохранять протоколы производства каждой произведенной серии МИБП, вводимых людям, - не менее 2-х лет, прочих МИБП - не менее 6 мес.

4.6. Функции ОБТК:

4.6.1. Входной контроль сырья, материалов, воды, посуды, этикеток, упаковочных материалов на соответствие всем требованиям и спецификаций с выдачей разрешения на их использование при производстве и контроле.

4.6.2. Контроль за соблюдением требований НД по хранению сырья, материалов, реактивов, полуфабрикатов и готовых препаратов в организации.

4.6.3. Участие в постадийном контроле, проводимом в соответствии с регламентом производства.

4.6.4. Контроль за соблюдением требований СОП к отбору образцов:

- для проведения входного контроля;
- для закладки в музей арбитражных образцов реактивов, материалов и т.д.;
- для контроля на этапах производства;
- для контроля готовой серии препарата;
- для закладки в музей юридических образцов серий готовых препаратов.

4.6.5. Контроль готовой серии препарата на соответствие требованиям ФСП проводят в следующем порядке:

- цех-изготовитель предъявляет ОБТК промаркированную и упакованную серию препарата, а также протокол производства серии;
- ОБТК проверяет качество маркировки и упаковки на соответствие утвержденным формам, внешний вид препарата, наличие в коробке инструкции по применению, а также при необходимости пилочки для вскрытия ампулы, пипетки и т.п.;
- ОБТК производит отбор образцов серии в соответствии с СОП в количествах, достаточных для проведения полного контроля, контролирует их и при положительных результатах контроля отбирает образцы для закладки в музей юридических образцов.

Результаты контроля серии считают положительными, если при испытании по всем тестам, предусмотренным ФСП, все показатели качества соответствуют требованиям ФСП.

Результаты контроля считают отрицательными, если выявляют несоответствие хотя бы по одному показателю.

Результаты контроля оформляют протоколом в соответствии с СОП, одновременно оформляют паспорт на серию.

4.6.6. ОБТК оформляет накладную на сдачу серии препарата на склад готовой продукции.

4.6.7. На контейнеры с серией ОБТК наклеивает этикетки о ее соответствии требованиям ФСП.

4.6.8. С серией препарата, не прошедшей контроль в ОБТК, проводят следующее:

- в связи с обратимыми дефектами, не влияющими на ее физико-химические и биологические свойства, ОБТК возвращает данную серию препарата цеху - изготовителю для их устранения;
- данная серия должна быть подвергнута переработке по технологии, предусмотренной регламентом производства на данный препарат. После переработки серии ей присваивают очередной номер;
- серию подвергнутой переработки по технологии, предусмотренной регламентом производства на данный препарат, разрешается повторно предъявить ОБТК. После переработки серии ей присваивают очередной номер;
- при невозможности переработки серию препарата бракуют и опечатывают печатью ОБТК. Заключение о браке серии принимает руководитель ОБТК. Уничтожение забракованной серии производят в соответствии с СОП и оформляют актом. Учет забракованных серий ведет ОБТК.

4.6.9. ОБТК осуществляет контроль за соблюдением требований НД по транспортированию полуфабрикатов и готовых препаратов.

4.6.10. ОБТК оформляет следующие документы:

- паспорт на каждую выпущенную серию;
- сводные протоколы производства на препараты национального календаря профилактических прививок;
- сводные протоколы производства на препараты календаря прививок по эпидемическим показаниям;
- квартальные и годовые отчеты о работе ОБТК для направления их в НОК.

4.6.11. ОБТК направляет в НОК или в соответствующие испытательные организации:

- образцы серий МИБП на контроль (количество серий согласуют с испытательной организацией НОК МИБП);
- паспорта на каждую выпущенную серию;
- сводные протоколы производства на препараты национального календаря профилактических прививок и календаря прививок по эпидемическим показаниям;
- квартальные и годовые отчеты о работе ОБТК.

4.6.12. ОБТК участвует в расследовании рекламаций, а также причин брака по результатам контроля в НОК или в соответствующей испытательной организации:

- осуществляет контроль образцов серий, поступивших с места рекламации, в сравнении с музейными образцами. При подтверждении несоответствия музейных образцов серии требованиям ФСП забракованную серию уничтожают и составляют соответствующий акт;
- участвует в расследовании причин появления брака в организации при изготовлении серии и невыявления его при контроле серии в ОБТК;

- осуществляет контроль экспериментально-производственных серий, разрабатываемых МИБП, предназначенных для представления в НОК или использования в клинических и государственных испытаниях;
- ведет учет этикеток и контроль за их использованием и хранением.

4.7. Музей арбитражных образцов является структурным подразделением ОБТК и предназначен для хранения образцов серий препаратов, выпущенных предприятием.

4.7.1. Помещение для хранения юридических образцов должно быть изолировано от других структурных подразделений и оборудовано в соответствии с требованиями к условиям хранения соответствующих МИБП. В помещении музея располагают стеллажи, на каждом из которых должна быть этикетка, содержащая необходимую информацию о препарате, хранящемся на стеллаже (название препарата, № серии, срок годности).

4.7.2. Арбитражные образцы каждого препарата должны находиться в строго определенном для него месте.

4.7.3. Помещение, принадлежащее музею арбитражных образцов, пломбируют печатью ОБТК.

4.7.4. Обеспечивает формирование музея, условия хранения арбитражных образцов руководитель ОБТК, который также несет ответственность за необходимую выемку образцов.

4.7.5. Арбитражные образцы серий МИБП, выпущенные организацией, предназначаются для оценки качества МИБП в случаях:
- поступления рекламаций на качество препарата с мест применения;
- выявления несоответствия образцов серии препарата требованиям НД при контроле в НОК или другой испытательной организации;
- для наблюдения за качеством препаратов в процессе хранения.

4.7.6. Арбитражные образцы от серии выпущенного препарата отбирают методом случайной выборки в количестве, необходимом для проведения полного двойного контроля на соответствие требованиям ФСП.

4.7.7. Отбор арбитражных образцов проводит сотрудник ОБТК совместно с руководителем производственного подразделения в соответствии с СОП.

4.7.8. Сведения об отборе арбитражных образцов с паспортными данными о результатах контроля серии препарата с указанием Ф.И.О. сотрудника, проводившего отбор проб, регистрируются в специальном журнале.

4.7.9. ОБТК должно периодически в течение срока годности МИБП проводить неразрушающий контроль по физическим свойствам серий МИБП и делать соответствующие отметки в журнале.

4.7.10. В случае изменения физических свойств серии препарата потребителю направляют распоряжение о задержке ее применения. Решение о дальнейшем ее применении принимают комиссионно в соответствии с СОП. Уничтожение серии препарата в связи с несоответствием ее требованиям ФСП оформляют актом.

4.7.11. Сведения об изъятии арбитражных образцов с указанием причин изъятия, количества, результатов контроля, Ф.И.О. и подписями лиц, проводивших изъятие и контроль, фиксируют в соответствующем журнале.

4.7.12. Журнал регистрации всех сведений об арбитражных образцах должен находиться у руководителя ОБТК.

4.7.13. Арбитражные образцы каждой серии готовой продукции должны храниться до одного года после истечения срока годности для препаратов, вводимых людям, до 6 мес. - для диагностических препаратов и питательных сред.

4.8. Правила отбора образцов продукции на контроль в НОК и др. испытательные организации включают следующее:

4.8.1. Отбор образцов продукции для направления на контроль в НОК или соответствующую испытательную организацию имеет право осуществлять только сотрудник ОБТК.

4.8.2. На контроль в НОК или соответствующую испытательную организацию направляют образцы серии, прошедшей контроль в ОБТК, в количестве, необходимом для проведения полного контроля.

4.8.3. Отбор образцов для контроля, музея арбитражных образцов и направления в НОК или испытательные организации оформляют актом. Отобранные образцы изолируют от остальной продукции, упаковывают, опломбировывают или опечатывают на месте отбора.

V. Требования к подготовке специалистов, медицинскому обслуживанию, мерам по безопасным условиям работы

5.1. В организации должно быть необходимое количество персонала, имеющего соответствующее образование и способного выполнять производственные операции или операции по контролю качества в соответствии с СОП и инструкциями. Сотрудник в течение рабочего дня должен работать только в одном помещении и быть занят производством только одного МИБП.

5.2. Требования к подготовке персонала:

5.2.1. Вновь принимаемых сотрудников обучают условиям и правилам работы на производстве, включающим ознакомление с правилами надлежащей практики производства, надлежащей лабораторной практики, СОП и инструкциями в соответствии с особенностями предстоящей работы. С персоналом, работающим с микроорганизмами 1 и 2 групп патогенности, проводят дополнительную подготовку по особой программе.

5.2.2. С персоналом регулярно проводят переподготовку, программу подготовки кадров регулярно пересматривают.

5.2.3. Система обучения персонала должна включать первичное, периодическое, специальное и экстренное обучение. Первичное обучение проводят с нанимаемыми на работу сотрудниками в соответствии с их должностными обязанностями. Экстренное обучение проводят в случае выявления ошибок, которые повлекли или могли повлечь ухудшение качества продукции.

5.2.4. Система обучения должна охватывать любую производственную деятельность, которая может повлиять на качество готового продукта. Главной целью обучения является достижение стандартного выполнения процедур производства. Периодически оценивают программу подготовки кадров по ее эффективности и осуществляют мониторинг правильности действия персонала.

5.2.5. Формами обучения могут быть лекционные и практические занятия, проводимые самой организацией или сторонними организациями, а также семинары, выставки, конференции, компьютерный метод обучения и самообучения.

5.2.6. Регулярно проводят аттестацию персонала. Формами аттестации являются устные экзамены, письменные работы и практические занятия.

5.2.7. Документы по обучению утверждают и хранят в организации, они включают:

- планы обучения;
- специальные программы;
- индивидуальные планы обучения;
- индивидуальные карты учета обучения;
- аттестационные листы;
- инструкции и иллюстративный материал по обучению.

5.3. Все лица, принимаемые на работу, проходят медицинское обследование.

5.4. К работе не допускаются лица с инфекционными заболеваниями или имеющие повреждения открытых участков тела.

5.5. Персоналу, занятому в производстве МИБП, проводят диспансеризацию не реже 1 раза в год, осуществляют постоянное медицинское наблюдение и регулярно обследуют на туберкулез. Сотрудникам, осуществляющим визуальный контроль препаратов, регулярно проверяют зрение.

5.6. В производственных помещениях не допускается принимать еду, пить, курить, наносить косметику, а также хранить продукты питания, напитки, табачные изделия, выращивать комнатные растения.

5.7. Все лица, входящие в производственные помещения, включая постоянных сотрудников и временных посетителей, должны строго соблюдать правила личной гигиены, включая мытье рук и ношение защитной одежды.

5.8. Руководитель организации обеспечивает регулярный контроль состояния здоровья персонала.

5.9. Обеспечение безопасности персонала:

5.9.1. Всем вновь поступающим на работу проводят подробный инструктаж по санитарно-эпидемиологическому режиму, охране труда и технике безопасности. Особое внимание при инструктаже обращают на специфику работы на конкретном участке производства МИБП.

5.9.2. Необученный персонал и посетителей не допускают в производственные помещения. Если это необходимо, с ними проводят инструктаж о правилах поведения на производстве, и они должны находиться под особым наблюдением.

5.9.3. Защиту персонала от заражения, а также воздействия используемого сырья и реактивов (кислоты, щелочи, легковоспламеняющиеся материалы и т.д.) обеспечивают:
- вакцинацией против инфекций, с возбудителями которых работает персонал;
- обеспечением персонала соответствующей технологической одеждой и средствами индивидуальной защиты;
- соблюдением правил, регламентирующих работу персонала на конкретных участках производства.

5.9.4. Сотрудники, занимающиеся производством, хранением, контролем препаратов, уходом за животными и подвергающиеся риску заражения, должны быть привиты соответствующими вакцинами.

5.9.5. Производством вакцины БЦЖ и препаратов туберкулина могут заниматься только лица, состояние здоровья которых контролируется регулярной рентгеноскопией. К производству МИБП из крови или плазмы сыворотки человека допускаются только лица, привитые против гепатита В.

5.9.6. После окончания работы с живыми микроорганизмами персонал и одежда должны пройти соответствующую санитарную обработку.

5.9.7. Инструкции и СОПы доводят до сведения вновь поступающего на работу и включают в ежегодную программу повышения его квалификации.

5.9.8. Инструкции и СОПы хранят на предприятии в порядке, установленном для хранения документов.

5.10. В каждой организации должны действовать инструкции и СОПы, утвержденные в установленном порядке, определяющие:

- должностные обязанности персонала;
- порядок проведения медицинских осмотров персонала при поступлении на работу и периодической диспансеризации;
- правила соблюдения личной и производственной гигиены персонала;
- порядок проведения подготовки персонала к работе;
- правила приготовления растворов дезинфицирующих средств для обработки перчаток и рук персонала;
- порядок проведения мойки рук и обработки перчаток и рук дезинфицирующими средствами;
- порядок проведения контроля степени микробной контаминации персонала;
- порядок проведения стирки и стерилизации технологической одежды и белья;
- порядок ношения одежды.

VI. Санитарно-гигиенические требования

6.1. Система санитарно-гигиенических мероприятий, реализуемых при производстве МИБП, должна обеспечивать безопасность персонала в условиях работы с заразным материалом, высокоактивными, летучими и токсическими веществами, исключить возможность загрязнения продукции, а также окружающей организацию среды.

В организации должны быть в наличии СОПы и инструкции по санитарии, включающие описание валидированных процедур очистки помещений и оборудования, по правилам здоровья, гигиены, одежды персонала, а также по устранению отходов и неутилизируемых остатков.

Санитарно-гигиенические требования к производству МИБП охватывают персонал, помещения, оборудование.

6.2. Санитарно-гигиенические требования к персоналу:

- весь персонал при поступлении на работу и во время работы должен проходить регулярные медицинские обследования;
- весь персонал должен быть обучен практике личной гигиены, все занятые в производстве должны соблюдать высокий уровень личной гигиены;
- любой работник с явными признаками заболевания или открытыми повреждениями не должен быть допущен к работе с исходными, упаковочными и применяемыми в технологическом процессе материалами, готовым препаратом, пока условия риска не исчезнут;
- необходимо избегать прямого контакта между руками работающего и исходными материалами, материалами для первичной упаковки, промежуточным или готовым продуктом;
- для гарантии защиты продукции от загрязнения персонал должен носить соответствующую специальную одежду и головной убор, хранящиеся в соответствующих контейнерах;
- в зонах производства и лабораторных исследований не разрешается курение, прием пищи, содержание растений, пищевых продуктов, напитков, сигарет, личных медикаментов.

6.3. Условия проведения технологического процесса должны обеспечить сведение к минимуму контактов работающего персонала с сырьем, вспомогательными материалами, материалами первичной упаковки и готовым продуктом в процессе обслуживания оборудования и при проведении производственных операций.

6.4. Меры личной гигиены должны соблюдаться всеми, входящими в зону производств (гости, инспекция и пр.).

6.5. Лица, работающие в «чистых» помещениях[1], обязаны:

- строго ограничить вход в «чистые» помещения и выход из них, для чего должны быть разработаны соответствующие инструкции;
- осуществлять производственный процесс минимально необходимым количеством персонала. Инспекционные и контрольные процедуры, в основном, следует проводить за пределами «чистых» зон;
- ограничить перемещения в помещениях 1 и 2 классов чистоты;
- не поднимать и не использовать предметы, упавшие на пол во время работы;
- перед входом в «чистые» помещения (в помещения подготовки персонала) снять все украшения и удалить косметику, включая лак для ногтей, принять душ и вымыть руки щеткой с моющими средствами, обработать руки дезинфицирующими средствами и надеть стерильные технологическую одежду и обувь.

6.6. Каждый человек, входящий в производственные помещения, надевает специальную одежду, соответствующую выполняемым им производственным операциям.

6.7. При работе в производственных помещениях различного класса чистоты используют специальную для этих целей технологическую одежду.

В помещениях 4 класса чистоты необходимо носить защитную одежду фабричного изготовления, состоящую из стандартного набора принадлежностей (комбинезон, куртка и брюки, халат, шапочка или косынка - переходная одежда).

В помещениях 3 класса чистоты следует носить одно- или двухслойный брючный костюм, собранный на талии, с высоким воротом и соответствующей обувью или дополнительной верхней обувью (бахилами). Все материалы не должны распространять волокна или частицы.

В помещениях 1 (А) и 2 (В) классов чистоты следует использовать комбинезон с воротником-стойкой, стянутой на поясе, с манжетами, плотно облегающими кисти рук и щиколотки ног. На одежде не должно быть лишних складок, внутренних и наружных карманов.

Головной убор должен иметь форму шлема-капюшона, полностью закрывающего волосы, нос, рот и подбородок. Работу проводят в маске, стерильных перчатках из резины или эластичных полимеров, а также в простерилизованной обуви. Сверху на обувь надевают бахилы, полностью закрывающие ступню.

Нижнюю часть брюк заправляют в бахилы, а рукава комбинезона - в перчатки. Ни одна часть тела или нижнего белья не должна быть открыта. Одежда должна быть удобной для работы и пригнана по фигуре.

Чистые стерильные защитные приспособления должны обеспечиваться на каждую рабочую процедуру или, как минимум, раз в день, маски и перчатки меняют на каждую рабочую процедуру.

Технологическая одежда должна быть изготовлена из материала, отвечающего гигиеническим требованиям, и обладать минимальным ворсоотделением. Стирать, чистить ее и хранить необходимо таким образом, чтобы она не подвергалась до-

1 Санитарно-гигиенические требования к «чистым» помещениям и деление их на классы чистоты - см. раздел 6.10.8.

полнительному загрязнению. Одежда должна быть удобной для работы и свободно пригнанной по фигуре.

6.8. Перчатки и руки во время работы регулярно обрабатывают дезинфицирующими средствами.

6.9. Санитарно-гигиенические требования к помещениям:

6.9.1. Вновь строящиеся организации, производящие МИБП, должны располагаться вне пределов жилых зон и на достаточном расстоянии от производств, отрицательно влияющих на качество продукции.

6.9.2. Производственные здания, сооружения и помещения должны быть спроектированы в соответствии с нормативными документами.

6.9.3. Планировка производственных помещений должна обеспечивать:

- полное соблюдение условий санитарно-гигиенического режима;
- поточность процесса с кратчайшими расстояниями между технологически связанными помещениями;
- исключение взаимопересечения людских и технологических потоков;
- максимальную группировку помещений с одинаковой степенью чистоты;
- рациональное размещение оборудования и материалов для предотвращения смешения различных видов и серий исходного сырья, полупродуктов и готовых лекарственных средств.

6.9.4. В здании должны быть предусмотрены:

- чистые и удобные санитарно-бытовые помещения, расположенные вблизи производственных помещений;
- системы вентиляции, водопровода и канализации, удаления отходов производства и другие, необходимые для обеспечения чистоты помещения, оборудования и готового продукта;
- установки кондиционирования, необходимые для поддержания в помещениях температуры и относительной влажности воздуха, требуемых для сохранения качества препарата во время его производства и хранения, обеспечение гигиенических требований к персоналу и подлежащей эксплуатации и четкости работы используемого оборудования.

6.9.5. Внутренние поверхности (стены, полы, потолки) должны быть гладкими, без трещин, к ним должен быть обеспечен свободный доступ для санитарной обработки и дезинфекции.

6.9.6. Внутренние поверхности должны быть покрыты материалами, не вступающими во взаимодействие с моющими и дезинфицирующими средствами.

6.9.7. Следует ограничить наличие дренажных устройств. В асептических зонах устройство дренажных систем недопустимо. Если дренажные устройства предусмотрены технологическим процессом, они должны быть снабжены надежными люками, исключающими образование обратных потоков. В конструкции люков должна быть предусмотрена возможность дезинфекции.

6.9.8. Все устройства для стоков должны быть неглубокими, открытыми, легко обрабатываемыми и сообщаться с наружными дренажными устройствами.

6.9.9. Цеха и лаборатории, отдел контроля качества дополнительно оборудуют аварийными душами, раковинами самопомощи или устройствами для промывки глаз.

6.10. Требования к содержанию производственных помещений:

6.10.1. Производственные помещения содержат в соответствии с правилами санитарного режима в чистоте и надлежащем порядке. Не допускается разведение

комнатных растений, скопление мусора, появление насекомых-паразитов и грызунов.

6.10.2. Каждая организация должна иметь подробную программу проведения санитарных мероприятий, устанавливающую:

- перечень помещений и оборудования, подлежащих уборке и обработке, методы и периодичность их проведения;
- перечень инвентаря, материалов, моющих и дезинфицирующих средств, применяемых при уборке помещений и обработке оборудования;
- перечень сотрудников, непосредственно выполняющих уборку помещений и обработку оборудования и руководящих их проведением.

Эти инструкции постоянно доводят до сведения соответствующего персонала и включают в программу подготовки кадров и повышения квалификации.

6.10.3. Выделяют помещения для хранения моющих и дезинфицирующих средств, инвентаря и материалов, применяемых при уборке помещений и обработке оборудования.

6.10.4. Предусматривают использование дезинфицирующих средств и их чередование для предотвращения формирования устойчивых форм микроорганизмов.

6.10.5. Дезинфицирующие растворы должны быть стерильны. Во избежание размножения микроорганизмов рабочие растворы хранят установленное время в чистых емкостях. Частично заполненные емкости нельзя доливать свежеприготовленными растворами.

6.10.6. Регулярно проводят контроль (по соответствующим инструкциям) содержания механических частиц и/или микроорганизмов в воздухе классифицируемых производственных помещений и контроль степени микробной обсемененности оборудования, поверхностей помещения, рук персонала и технологической одежды.

6.10.7. Помещения (включая производственные, для хранения и санитарно-бытовые) должны быть объединены в функционально-технологические блоки, при необходимости с автономными системами инженерного обеспечения.

6.10.8. Для производственных помещений, в которых выполняют технологические операции, требующие условия асептики, устанавливаются определенные классы чистоты (таблица 1).

Таблица 1

КЛАССЫ ЧИСТОТЫ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ПОМЕЩЕНИЙ

КЛАСС ЧИСТОТЫ ПОМЕЩЕНИЙ ИЛИ ЗОН	МАКСИМАЛЬНО ДОПУСТИМОЕ КОЛИЧЕСТВО ЧАСТИЦ В 1 М3 ВОЗДУХА РАЗМЕРОМ, МКМ				МАКСИМАЛЬНО ДОПУСТИМОЕ КОЛИЧЕСТВО ЖИЗНЕСПОСОБНЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ В 1 М3 ВОЗДУХА
	>= 0,5	>= 5	>= 0,5	>= 5	
	ОСНАЩЕННОЕ СОСТОЯНИЕ		ФУНКЦИОНИРУЮЩЕЕ СОСТОЯНИЕ		
21(А)	3500	0	3500	0	менее 1
2(В)	3500	0	350000	2000	10
3(С)	350000	2000	3500000	20000	100
4(Д)	3500000	20000	не определено <*>		200 - 500

Для зон или помещений классов чистоты 1(А), 2(В) и 3(С) система снабжения воздухом должна иметь соответствующие фильтры, например, фильтры HEPA. Для достижения классов чистоты 2(В), 3(С), 4(Д) необходима кратность воздухообмена, учитывающая размер помещения, находящееся в нем оборудование и персонал.

Класс чистоты производственных помещений характеризуется максимально допустимым количеством механических частиц и микроорганизмов в воздухе помещений, на поверхностях ограждающих конструкций, оборудования, одежды работающего персонала.

Определение механических включений в воздухе помещений и контроль микробной обсемененности помещений проводят в соответствии с методическими указаниями.

Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны, методам измерения и контроля показателей микроклимата и концентраций вредных веществ определены санитарными правилами и гигиеническими нормативами.

6.10.9. Не допускается примыкание помещений 1, 2, 3 классов чистоты к наружным ограждающим конструкциям. Помещения более высокого класса чистоты необходимо располагать внутри помещения более низкого класса.

6.10.10. Помещения 1, 2, 3 классов чистоты не допускается располагать в подвале или в цокольном этаже.

6.10.11. Через производственные помещения 1, 2, 3 классов чистоты, как правило, не должны проходить коммуникации и воздуховоды.

6.11. Состав санитарно-бытовых помещений определяется характером производственных процессов.

6.11.1. Для хранения одежды различных видов (уличной и специальной одежды - переходной и технологической) предусматривают гардеробные. Гардеробные для хранения уличной и переходной одежды располагают при входе в здание. Технологическую одежду хранят в специальных гардеробных.

6.11.2. Душевые, помещения для мытья рук и туалеты должны быть изолированы от производственных помещений.

6.11.3. Помещения для приема пищи и отдыха должны быть изолированы.

6.11.4. Для подготовки персонала должно быть создано необходимое количество помещений классов чистоты 3(С) и 4(Д) отдельно для каждого пола с надлежащей вентиляцией и соответствующим оборудованием. Вторая гардеробная и вторая умывальная должны иметь в оснащенном состоянии тот же класс чистоты, что и помещения, куда они ведут.

Помещения для подготовки персонала должны обеспечить разделение различных этапов переодевания. В эти помещения можно входить лишь в чистой переходной одежде и сменной обуви.

6.11.5. Помещение для подготовки персонала располагают вне зоны производства МИБП, особенно при производстве стерильной продукции, непосредственно примыкая к производственным «чистым» помещениям.

6.11.6. Помещения оборудуют умывальниками с холодной и горячей водой. Для сушки рук используют стерильные полотенца однократного или многократного использования или воздушные сушилки. В помещениях должны быть закрывающиеся емкости для использованной технологической одежды, а также моющие и дезинфицирующие средства для мытья и обработки рук.

VII. Требования к помещениям

7.1. Требования к производственным помещениям:

7.1.1. Здания для производства МИБП проектируют в соответствии с нормативными документами.

7.1.2. Производство МИБП может осуществляться в одном или нескольких зданиях, расположенных в соответствии с требованиями нормативных документов на установленном расстоянии от жилой застройки, а также других объектов, которые могут отрицательно влиять на производственный процесс и качество продукции.

7.1.3. Территория, на которой расположены здания производства МИБП, должна иметь зеленую зону и ограждение.

Поверхность почвы между зданиями должна быть заасфальтирована, должны быть приняты меры, исключающие проникновение на территорию грызунов и других животных.

7.1.4. Территория, здания размещения производства МИБП должны охраняться и быть обеспечены охранной и противопожарной сигнализацией.

7.1.5. При планировании помещений для производства МИБП предусматривают в соответствии с нормативными документами системы электроснабжения, освещения, кондиционирования, вентиляции, герметизации, водопровода, канализации с обеззараживанием инфекционных материалов и удалением отходов.

7.1.6. При планировании размещения производственных подразделений в зданиях предусматривают следующее:

- производственные помещения отдельных наименований МИБП должны быть объединены в функционально-технические блоки: культивирования микроорганизмов, инактивации, концентрации, очистки, розлива, хранения, санитарно-бытовые помещения и т.д., которые при необходимости должны быть обеспечены автономными системами обеспечения производственного процесса;
- поточность производства с кратчайшими расстояниями между отдельными технологическими участками. Производственные помещения должны быть связаны между собой передаточными шлюзами отдельно для прохода персонала и для передачи продукции по этапам технологии;
- исключить пересечение путей следования персонала и технологических потоков, пересечения «грязных» и «чистых» потоков движения продукции, отходов производства, лабораторной посуды, расходных материалов и пр.;
- оборудование должно быть размещено и закреплено за определенными технологическими процедурами, при этом должны быть созданы максимальные условия изоляции технического обслуживания оборудования от производственного процесса;
- технологические помещения должны быть сгруппированы также и по классу чистоты. Для каждого технологического помещения должен быть установлен класс чистоты в зависимости от требований регламента производства. Помещения более высокого класса должны быть расположены внутри помещений более низкого класса. Не допускается размещение помещений, для которых предусмотрены высокие классы чистоты в подвале или цокольном этаже зданий.

7.1.7. В производственных помещениях создают условия для соблюдения санитарно-гигиенического режима, техники безопасности и пожарной безопасности. Должны быть предусмотрены санитарно-бытовые помещения, исключающие необходимость

выхода персонала за пределы участка во время работы.

7.1.8. В помещениях, где согласно регламенту производства МИБП производят работы с токсическими веществами, высокоаллергенными веществами, летучими химикатами, ядами, а также с микроорганизмами 1 - 4 групп патогенности, должны быть обеспечены условия, предупреждающие перекрестную контаминацию, биологические и химические выбросы в соответствии с санитарными правилами.

7.1.9. Производственные помещения маркируют и используют строго по назначению.

7.1.10. Помещения должны иметь гладкие внутренние поверхности (стены, полы, потолки, окна, двери). Трубы водоснабжения, тепла, канализации, электропроводка должны быть скрыты. Не должно быть выступов, ниш, должен быть удобный доступ для уборки, мытья, обработки дезинфицирующими средствами.

Потолки должны быть загерметизированы, стыки между стенами, полами и потолками должны иметь закругленную форму.

Материалы для отделки стен, полов, потолков должны быть негорючими и устойчивыми к воздействию дезинфицирующих средств, легко подвергаться мытью и уборке.

7.1.11. Все производственные помещения должны быть обеспечены переговорными устройствами.

7.1.12. Санитарно-бытовой блок должен включать помещения: для хранения верхней одежды, для отдыха и приема пищи, для подготовки персонала к работе - раздевалка, мытье рук, душевая, туалеты. Этапы переодевания и смены обуви должны быть разделены, чтобы избежать загрязнения технологической одежды и обуви микроорганизмами и механическими частицами.

7.2. Требования к помещениям для упаковки МИБП:

7.2.1. Помещения для упаковки МИБП должны быть достаточными по площади и обеспечивать условия для правильной организации технологических операций, включая перемещение МИБП и упаковочных материалов, а также хранения этикеток на внешнюю упаковку и упаковочных материалов.

7.2.2. Оборудование должно быть расположено таким образом, чтобы устранить опасность смешивания как различных МИБП, так и разных серий одного и того же МИБП.

7.2.3. В помещениях соблюдают санитарные требования по освещению, температурному режиму, влажности воздуха, вентиляции и т.д.

7.3. Требования к помещениям для хранения МИБП (склад готовой продукции):

7.3.1. Устройство и оборудование, эксплуатация помещений хранения МИБП должны обеспечивать сохранность МИБП.

7.3.2. В складском помещении поддерживают температуру и влажность воздуха в соответствии с инструкциями по применению хранимых препаратов и санитарными правилами, проверку которых осуществляют не реже 2 раз в сутки или автоматически регистрируют на пишущих устройствах. Для наблюдения за этими параметрами складские помещения обеспечивают термометрами и гигрометрами, которые закрепляют на внутренних стенах хранилища вдали от нагревательных приборов на высоте 1,5 - 1,7 м от пола и на расстоянии не менее 3-х метров от дверей. Термометры и гигрометры должны иметь автоматические датчики, установленные снаружи.

Для каждого помещения заводят журнал или карту учета температуры и относительной влажности.

7.3.3. Для поддержания чистоты воздуха помещения оборудуют приточно-вытяжной вентиляцией. Для организаций с малым объемом выпуска МИБП складские помещения могут быть заменены камерой Фриго, холодильной комнатой и т.д., хранение МИБП в которых должно быть под контролем температуры, влажности воздуха в соответствии с инструкциями по применению хранения МИБП и санитарными правилами.

7.3.4. Складские помещения обеспечивают необходимым количеством стеллажей, шкафов и поддонов. Установку стеллажей осуществляют таким образом, чтобы они находились на расстоянии 0,6 - 0,7 м от наружных стен, не менее 0,5 м от потолка и не менее 0,25 м от пола. Расстояние между стеллажами должно составлять не менее 0,75 м для обеспечения достаточного освещения и свободного доступа к препаратам.

Складские помещения содержат в чистоте, полы помещений не реже одного раза в день убирают влажным способом с применением разрешенных в установленном порядке моющих средств (в соответствии с СОП).

7.3.5. В складских помещениях МИБП размещают на стеллажах в контейнерах отдельно в соответствии с их номенклатурой, с соответствующей цветной маркировкой и с учетом установленных сроков хранения. Допускается размещение МИБП на поддонах, размещенных на полу, с соблюдением тех же правил.

7.3.6. На стеллажах, полках, шкафах прикрепляют стеллажную карту, в которой указывают наименование препарата, серию, срок годности, количество упаковок.

7.3.7. В процессе хранения ответственное лицо осуществляет регулярный визуальный контроль (не реже 1 раза в месяц) за состоянием внешней упаковки. При выявлении дефектов внешней упаковки - устранение их проводят в соответствии с СОП.

7.3.8. На складе готовой продукции категорически не допускается хранение сырья, материалов, полуфабрикатов МИБП и оборудования, не имеющего отношение к работе склада.

7.3.9. В помещениях хранения, а также на территории склада систематически проводят мероприятия по борьбе с грызунами, насекомыми и другими вредителями.

VIII. Требования к оборудованию

8.1. Оборудование должно быть сконструировано, смонтировано и размещено таким образом, чтобы:

- обеспечивать непрерывность процесса производства МИБП;
- оптимизировать потоки исходного сырья, материалов и свести к минимуму перемещение персонала;
- гарантировать условия асептичности и стерильности в процессе эксплуатации;
- создавать удобства для выполнения производственных операций и уменьшать риск ошибок;
- допускать эффективную уборку пыли и грязи.

8.2. Оборудование используют в строгом соответствии с назначением и инструкцией по эксплуатации, в процессе его установки проводят валидацию.

8.3. Монтаж оборудования по возможности производят так, чтобы автоматические и механические части, обвязка и сервисные зоны размещались вне чистой зоны, что позволит производить техническое обслуживание и ремонт вне последней. Все части оборудования, не требующие доступа в процессе производства, а также передающие

устройства должны быть закрыты или отгорожены.

Если техническое обслуживание или ремонт оборудования выполняют в чистой зоне, применяют чистые инструменты и приспособления. После таких операций, перед началом производственного процесса всю чистую зону тщательно моют и дезинфицируют.

8.4. Оборудование должно легко подвергаться мойке и дезинфекции, содержаться в исправности и подвергаться санитарной обработке в соответствии с графиком.

8.5. Всему оборудованию проводят плановый профилактический ремонт и валидацию. Его использование, после таких мероприятий, разрешает отделение обеспечения качества.

8.6. Использование оборудования и аппаратуры, способных выделять волокна и др. механические частицы во внешнюю среду в чистых зонах, должно быть ограничено, а при проведении асептических операций полностью исключено.

8.7. Требования к элементам оборудования, соприкасающимся с МИБП:

- не должны подвергаться химическим реакциям, коррозии, окислению, ощелачиванию, содержать вещества, которые, выделяясь или вымываясь, могут попасть в состав МИБП;
- не должны быть пирогенными, поверхностно-активными, токсичными, взаимодействовать с МИБП, оказывать влияние на чистоту МИБП;
- должны быть изготовлены из материалов, не оказывающих ингибирующего действия на активность препарата.

8.8. Стерилизацию оборудования выполняют после полной разборки прибора.

8.9. Оборудование, размеры и конфигурация которого не позволяет простерилизовать его в автоклаве, подвергают паровой стерилизации на месте с подтверждением уменьшения в 1Е6 раз количества микроорганизмов, наиболее устойчивых к паровой стерилизации.

8.10. Пар не должен служить источником загрязнения оборудования и продукта.

8.11. Для перекачивания или разлива препарата используют эластичные шланги с упругими, прочными стенками, поддающиеся многократной стерилизации. Прочность шлангов не должна меняться при длительном воздействии химических веществ, используемых в качестве инактиваторов, стабилизаторов и консервантов.

8.12. Узлы оборудования, соприкасающиеся с препаратом, должны быть съемными и выдерживать режим многократной стерилизации при 180 град. С в течение 4 часов. Монтажная схема должна гарантировать, что каждая точка внутренних полостей аппарата, трубопроводов, запорной и регулирующей аппаратуры, а также других элементов технических систем работает в асептических условиях.

8.13. Герметизация оборудования и коммуникаций является обязательной предпосылкой работы в стерильных условиях.

8.14. Транспортирование МИБП по трубопроводам, а также рабочий режим аппаратов не должны нарушать стерильности продукта.

8.15. В процессе производства все части оборудования, контактирующие с продуктом, не должны нагреваться более чем до 32 град. С.

8.16. Смазывающие вещества и охлаждающие жидкости не должны находиться в контакте с продукцией.

8.17. Установки для обработки воды должны гарантировать получение воды соответствующего качества. Они не должны работать с превышением их производительности.

Полученная вода должна храниться или циркулировать при температуре 80 град.

С или не более 4 град. С, т.е. при условиях, предупреждающих микробный рост.

8.18. Химическую посуду тщательно моют в автоматах с использованием моющих средств с малым осаждением с последующим промыванием дистиллированной или деионизированной водой.

8.19. Фильтры для фильтрации МИБП, вводимых парентерально, не должны отделять волокна. Использование фильтров, отделяющих волокна, возможно только в том случае, если их нельзя заменить другими. В этом случае проводят дополнительную фильтрацию через фильтры, не отделяющие волокна, с размером пор не более 0,22 мк. Использование фильтров, содержащих асбест, с последующей очистительной фильтрацией или без нее разрешается только в том случае, если будут представлены доказательства, что другие фильтры влияют на качество продуктов.

8.20. Автоматическое, механическое и электронное оборудование, включая компьютерное, должно калиброваться и контролироваться в соответствии с программой обеспечения условий соответствующей эксплуатации.

8.21. Протоколы калибровки и контроля сохраняют в письменной форме в течение срока эксплуатации. При проведении контроля с помощью компьютера сохраняют резервный файл данных, введенных в компьютер.

8.22. Ферментеры, автоклавы, термостаты и др. оборудование должны быть снабжены записывающими устройствами. Целесообразно снабжение оборудования устройствами сигнализации, извещающими о неисправности.

8.23. Весы и др. оборудование для измерения должны иметь необходимый диапазон измерения. Точность приборов должна обеспечивать соответствующие производственные или контрольные операции. Калибровка этого оборудования должна проводиться точно по графику.

8.24. Оборудование для мытья и стирки материалов, используемых в производственном процессе, должно быть подобрано и использоваться так, чтобы не создавать дополнительные источники загрязнения.

8.25. Установленные в производственном помещении трубы маркируют с указанием содержимого труб и направления потока.

8.26. Всему оборудованию, включая системы для стерилизации и фильтрации воздуха, обработки воды, дистилляторы, проводят плановый технический осмотр с документированием их дальнейшего использования.

8.27. Части оборудования, заполняемые в производственном процессе теми или иными МИБП или их составляющими, очищают сразу после завершения процесса. Это позволяет исключить перекрестное загрязнение последующих серий, особенно в случаях, где компоненты МИБП могут адсорбироваться на пластиковых линиях, и избежать размножения микроорганизмов и присыхания материала.

Процесс очистки должен приводить к полному удалению всех следов ранее изготовленного материала. После очистки в аппарате не должна оставаться влага, способствующая размножению бактерий и накоплению пирогенов.

8.28. При валидации и контроле методов очистки оборудования пробы с их поверхности берут тампонами или путем смывов.

8.29. Пробы берут с разных участков площадью 20 х 30 мм. В случае труднорастворимых продуктов предпочтительнее использовать тампоны.

8.30. Допустимые лимиты остаточных количеств смываемых продуктов должны быть установлены в СОП.

8.31. Оператор (или другое ответственное лицо) должен проверять оборудование

до начала работы, обращая особое внимание на тщательность очистки оборудования. Средства очистки сами по себе не должны загрязнять продукт.

8.32. Оборудование, используемое для работы со стерильным материалом, проверяют микробиологическими методами в соответствии с СОП.

8.33. Хроматографическое оборудование может использоваться для очистки только одного препарата и должно очищаться и стерилизоваться после каждой серии. Особое внимание уделяют процессу деконтаминации и очистки при повторном использовании того же оборудования на нескольких стадиях производства.

8.34. Должны быть четко установлены продолжительность использования хроматографических колонок и методы стерилизации. Необходимо соблюдать соотношения между сорбционной способностью колонки и микробной или эндотоксиновой нагрузкой.

8.35. Мероприятия по уборке, очистке и эксплуатации оборудования должны быть изложены в письменной форме и находиться при оборудовании в виде инструкций и СОПов.

В упомянутых документах должны быть указаны:

- лица, ответственные за эксплуатацию и очистку конкретного оборудования;
- режим технического обслуживания, очистки и санитарных мероприятий;
- методики демонтажа и монтажа оборудования, если это необходимо для стерилизации отдельных узлов;
- методика и периодичность поверки оборудования непосредственно перед использованием;
- периодичность поверки оборудования, его калибровка должны быть указаны в регистрационном журнале по эксплуатации, в котором должна содержаться информация о поверке, калибровке, техническом обслуживании, операциях по очистке, стерилизации и ремонту с указанием даты и лиц, выполняющих все эти операции.

8.36. Лица, ответственные за эксплуатацию оборудования, ежегодно составляют график контроля и профилактического ремонта оборудования.

8.37. Неисправное оборудование немедленно маркируется как дефектное, а ремонт его проводят в кратчайший срок. В случае невозможности ремонта это оборудование удаляют из зон производства и контроля.

IX. Требования к валидации

9.1. В каждой организации по производству МИБП проводят валидацию систем обеспечения технологических процессов, всего технологического оборудования, процессов и методов контроля.

9.2. Валидации подлежат:

9.2.1. Чистые помещения и зоны.

9.2.2. Системы, обеспечивающие производство и имеющие непосредственное отношение к качеству МИБП, включая:

- подачу чистого воздуха;
- подачу сжатого воздуха;
- подачу неочищенного и чистого пара;
- систему подготовки очищенной воды;
- систему подготовки воды для инъекций;

- вакуумную систему.

9.2.3. Технологическое оборудование, включая:
- ламинарные боксы,
- термостаты и холодильники,
- автоклавы,
- ферментеры,
- стерилизационные туннели,
- установки для лиофилизации,
- центрифуги,
- моечные машины,
- разливочно-запаячные машины и др.

9.2.4. Технологические процессы, такие как:
- подготовка и внесение посевного материала,
- культивирование бактерий и вирусов, культуры клеток,
- ферментация,
- фильтрация,
- дезинтеграция,
- сепарация,
- сорбция,
- инактивация/деконтаминация,
- мойка стеклопосуды,
- чистка оборудования,
- стерилизация,
- замораживание и лиофилизация,
- стерильное наполнение ампул и флаконов,
- герметизация ампул и флаконов.

9.2.5. Иммунологические, химические и физико-химические методы контроля качества готовых МИБП, исходного сырья, а также полуфабрикатов на всех стадиях технологического процесса, такие как:
- реакция нейтрализации;
- реакция гемагглютинации, реакция торможения гемагглютинации, реакция непрямой гемагглютинации, реакция связывания комплемента;
- метод иммуноферментного анализа (ИФА);
- определение белка по методу Лоури;
- метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) и др.

9.3. На все объекты валидации должны быть СОПы, утвержденные в установленном порядке.

9.4. В каждой организации по производству лекарственных средств должен быть разработан валидационный план, в соответствии с которым проводится валидация конкретного оборудования, процесса или метода. Валидационный план утверждает заместитель руководителя по качеству.

Валидационный план относится ко всей организации, в нем указывают:
- описание оборудования, систем, процессов и методов, валидацию которых проводят;
- время и порядок (т.е. график), в котором должна быть проведена валидация;
- стадию (тип) валидации объекта валидации (валидация установленного, действующего или эксплуатируемого оборудования);

- форму протокола валидации на каждый вид оборудования с указанием процедур и средств измерения, необходимых для проведения валидации;
- время и периодичность проведения последующей валидации.

9.5. В организации по производству МИБП должно быть подразделение (или лицо), ответственное за проведение валидации МИБП. При необходимости организация может заключить договор на проведение валидации со сторонней организацией. Валидацию проводят в соответствии с СОП. Проведение валидации и ее правильность контролирует НОК в ходе инспектирования организации и анализа протоколов валидации. Протокол валидации подписывает лицо, ответственное за валидацию, и утверждает зам. руководителя по качеству.

9.6. Подразделение, ответственное за проведение валидации, выполняет следующее:
- составляет валидационный план организации;
- контролирует обеспеченность проведения валидации всеми необходимыми средствами измерения и документами;
- определяет ответственное лицо за выполнение каждого пункта плана;
- определяет состав исполнителей для проведения валидации с привлечением технической и метрологической служб организации, а также всех заинтересованных лиц;
- контролирует своевременное выполнение валидационного плана;
- разрабатывает формы протоколов валидации;
- готовит отчет о проведении валидации;
- маркирует оборудование соответствующей этикеткой с указанием даты проведенной валидации и даты следующей валидации;
- исключает несанкционированные изменения в оборудовании или методе после проведения валидации;
- принимает меры к недопущению использования оборудования, не прошедшего валидацию или с истекшим сроком действия валидации.

9.7. Требования к проведению валидации:

9.7.1. Валидацию проводят согласно утвержденной форме протокола валидации - документа, описывающего подробную процедуру и результаты валидации. Протокол включает в себя все детали проверки системы, оборудования или применимости процесса или метода перед тем, как их использовать.

9.7.2. Протокол валидации включает:
- базовую информацию об оборудовании, системе, процессе или методе;
- назначение и цели проведения валидации;
- состав исполнителей и ответственность лиц, участвующих в проведении валидации;
- полное описание используемой процедуры;
- параметры, которые измеряются, и порядок их измерения;
- формулы расчета и дает примеры анализа полученных результатов;
- заранее определенные критерии принятия заключений;
- результаты измерений и отклонений полученных результатов от требуемых параметров, обнаруженных в ходе проведения валидации;
- сведения о метрологической поверке (или калибровке[1]) средств измерений, с помощью которых проводилась валидация;

1 Калибровка средств измерения может быть принята только в том случае, если для данного средства измерения отсутствует государственная метрологическая поверка.

- ссылки на НД и СОПы, связанные с ходом проведения данной валидации;
- заключение о пригодности данного оборудования.

9.8. При валидации процесса необходимо использовать так называемый метод «худших случаев», когда процесс заведомо проводится в неблагоприятных условиях. Так, при валидации процесса разлива препарата следует предусмотреть его остановку из-за возможного отключения электроэнергии, снижение класса чистоты помещения с класса «А» до класса «В» из-за ухудшения работы системы вентиляции, нахождение в зоне разлива дополнительного персонала для устранения возможных неполадок и т.п. Валидацию процесса считают удовлетворительной, если он соответствует необходимым требованиям в условиях этих «худших случаев» три раза подряд.

9.9. При валидации методик контроля следует установить или подтвердить наличие таких характеристик методики, как сходимость, воспроизводимость, правильность, нижний предел детекции, устойчивость к изменениям внешних условий (например, изменение температуры и/или времени инкубации) в соответствии с НД.

9.10. Требования к порядку внесения изменений после валидации:

9.10.1. После проведения валидации никакие изменения не могут быть внесены в оборудование, процесс или в процедуру применения метода.

9.10.2. Для внесения необходимых изменений в организации разрабатывают специальную систему, которая должна включать:

- подачу предложения на внесение изменений с объяснением причин, требующих данного изменения;
- рассмотрение этого предложения всеми заинтересованными лицами и подразделениями;
- одобрение этого предложения отделением обеспечения качества и заместителем руководителя по качеству;
- техническое и/или документированное обеспечение проведения необходимых изменений в системе, оборудовании, процессе или методе;
- проведение ревалидации;
- внесение результатов ревалидации в установленном порядке в РП или в документы, связанные с применением данного оборудования, процесса или метода.

9.11. Требования к повторной валидации:

9.11.1. Внеплановую повторную валидацию (ревалидацию) проводят в случаях:

- переоборудования производственных помещений;
- переоборудования систем, обеспечивающих производство (подача воздуха, отопление, вентиляция и др.);
- замены или ремонта технологического оборудования;
- изменения нормативных документов на препарат, исходное сырье, вспомогательные, упаковочные и маркировочные материалы;
- изменения технических документов;
- выявления нерегламентированных отклонений при проведении технологических процессов;
- модификации методов контроля.

9.11.2. Повторную валидацию (плановая и внеплановая) проводят в соответствии с настоящими санитарными правилами.

X. Требования к метрологическому обеспечению производства и контроля МИБП

10.1. Организации по производству МИБП должны иметь метрологическую службу, осуществляющую задачи по обеспечению единства измерений в соответствии с законодательством.

10.2. Метрологическая служба действует в соответствии с Положением о метрологической службе организации.

10.3. В организациях по производству МИБП на всех этапах технологического процесса и в методах контроля качества МИБП используют средства измерения, прошедшие государственную метрологическую поверку (или калибровку).

10.4. Основными задачами метрологической службы организации являются:

- обеспечение единства и требуемой точности измерений;
- обеспечение соответствия параметров средств измерения (далее СИ) (шкалы, класс, погрешность и др.) параметрам контролируемого процесса или величины;
- организация ремонта и своевременной поверки и калибровки СИ;
- проведение метрологической экспертизы НД (регламентов пр-ва, технологических инструкций, а также методик измерения, СОП и др.);
- контроль за проведением измерений в соответствии с аттестованными методиками;
- участие в разработке, аттестации и применении стандартных образцов организации;
- проведение анализа состояния метрологического обеспечения производства и ведение учета СИ (журналы, паспорта, регистрационные карты);
- контроль за проведением ежедневной проверки СИ с записью результатов проверки в журналах;
- контроль технического состояния СИ.

10.5. При этом проверяют:

- качество клейма - оно должно быть нестираемым, четким, ясно различимым, с понятными обозначениями;
- качество шкалы - все деления шкалы должны быть ясно различимы, все цифры - четко читаемыми; не должно быть стертых делений и нечетких обозначений;
- качество защитного стекла - оно должно быть целым, не иметь трещин, стекло должно быть закреплено;
- качество указателей кнопок, переключателей, других надписей на приборах;
- маркировку СИ этикеткой с указанием типа СИ, заводского номера, датой поверки, датой очередной поверки;
- осуществление технического обслуживания СИ по графику планово-профилактического ремонта;
- обучение специалистов, работа по совершенствованию и повышению квалификации работников метрологической службы;
- разработку предложений о замене или ремонте дефектных, а также устаревших СИ, не удовлетворяющих требованиям НД (класс, погрешность, шкала и др.).

10.6. Помимо вышеперечисленного, в задачи метрологической службы входят:

- участие в рамках своей компетенции в разработке документов на проведение методик;

- контроль за выполнением методик с применением соответствующих средств измерения с необходимыми характеристиками (погрешность, чувствительность и т.д.);
- обучение и контроль за правильностью применения средств измерения и обработкой данных;
- при использовании отраслевых стандартных образцов (ОСО) контроль за правильностью их хранения, этикетирования и применения: температура хранения ОСО должна строго соответствовать указанной в свидетельстве; ОСО должны храниться в отдельной емкости с указанием названия ОСО, срока годности и лица, ответственного за хранение ОСО; текст этикетки на каждой ампуле ОСО должен соответствовать указанному в свидетельстве.

XI. Требования к документам

11.1. Организация, выпускающая МИБП, должна иметь полный комплект оригиналов нормативных документов (НД) на всю выпускаемую номенклатуру МИБП. В случае единой для нескольких организаций инструкции по применению допускается наличие заверенной ксерокопии.

11.2. НД разрабатывают в соответствии с ФСП, РП, РД и инструкцией по применению.

11.3. Внесение изменений в тексты нормативных документов осуществляется только в установленном порядке. Любые исправления текста НД не допускаются.

11.4. На все операции, осуществляемые в конкретном подразделении, готовят СОП или инструкции, которые утверждаются руководителем организации-производителя или зам. руководителя по качеству. СОП и инструкции, касающиеся технологии производства МИБП, составляют на основании соответствующих разделов РП. СОП на методы контроля составляют на основании соответствующих разделов ФС (ФСП).

11.5. На каждую производимую серию МИБП оформляют протокол производства серии (история приготовления серии), в котором отражают все этапы технологического процесса.

11.6. Начало любого технологического процесса документально оформляют с обязательным указанием того, что оборудование и рабочая зона освобождены от предыдущей продукции, документов и материалов, не имеющих отношения к предстоящему производственному процессу.

11.7. В ходе технологического процесса во время каждого предпринимаемого действия информация о нем должна быть запротоколирована; по завершении операции протокол должен быть датирован и подписан лицом, ответственным за технологический процесс, и содержать следующую информацию:
- наименование продукта;
- номер производственной серии;
- дату и время начала (процесса), основных промежуточных стадий и завершения производства;
- фамилию лица, ответственного за каждую стадию производства;
- фамилию лица, выполняющего производственную операцию, и, при необходимости, лица (лиц), проверившего(их) каждую из этих операций (например, взвешивание);
- номер серии и фактически отвешенное количество каждого исходного сырья

(включая номер серии и количество любого добавленного регенерированного или переработанного сырья);
- о любых относящихся к делу производственных операциях или происшествиях, а также основном использовании оборудования;
- о выполненных операциях контроля в процессе производства и фамилию лица, выполнившего их, а также полученных результатах;
- о количестве продукции, полученной на различных стадиях производства (выход), вместе с комментариями или объяснениями существенных отклонений от ожидаемого выхода;
- подробные сведения об особых проблемах;
- разрешение на любое отклонение от регламента, санкционированное подписью ответственного лица.

11.8. На каждую произведенную серию оформляют следующие документы:
- на препараты национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям - сводный протокол производства и контроля иммунобиологического препарата. В случаях, когда МИБП является ассоциированным, в сводном протоколе приводят сведения о каждом компоненте и о готовом продукте;
- на другие МИБП, в том числе на диагностические и питательные среды - протокол производства серии.

11.9. Сводные протоколы производства и контроля МИБП, а также протоколы производства МИБП подписываются заместителем руководителя по качеству.

11.10. В случае несоответствия серии МИБП требованиям ФСП при контроле в ОБТК данную серию бракуют. В журнале ОБТК делают соответствующую запись о направлении ее на переработку или уничтожение. Акт об уничтожении серии хранят в ОБТК.

11.11. Передачу сырья, материалов, полуфабрикатов и т.п., предусмотренные этапами технологического процесса, оформляют соответствующими направлениями, записями в журналах или другими принятыми в организации формами регистрации.

11.12. Все документы на серию каждого МИБП хранят, а именно:
- на препараты, вводимые человеку, - не менее 2-х лет по окончании срока годности;
- на другие препараты - не менее 6 мес. по окончании срока годности.

Документы должны быть доступны в любое время для проверки национальным органом контроля МИБП.

11.13. Документы по рассылке препарата оформляют так, чтобы можно было в случае необходимости отозвать каждую направленную потребителю серию МИБП.

XII. Требования к стандартным образцам МИБП. Основные положения, порядок разработки, аттестации, утверждения и регистрации

12.1. Стандартные образцы МИБП (СО МИБП) - средство измерения в виде определенного количества или свойства вещества, предназначенного для воспроизведения и хранения размеров величин, характеризующих свойства МИБП или его компонентов, значения которых установлены в результате метрологической аттестации.

Целью применения СО является количественное определение и единообразное обозначение активности МИБП или содержания в них тех или иных компонентов, а также определение метрологических характеристик (чувствительности, специфичности) диагностических методов.

Область применения СО - контроль МИБП; СО не могут быть использованы в качестве лекарственных средств.

Основными аттестуемыми характеристиками СО являются специфическая активность, содержание антител, концентрация бактерий или активность действующего начала, а также однородность, стабильность и срок годности.

Различают 3 вида СО: международные[1], национальные (государственные) и СО организации.

12.2. Порядок разработки СО (национального стандартного образца - НСО или стандартного образца организации) предусматривает:

12.2.1. Составление программы разработки СО, которая должна включать:

- обоснование его назначения;
- предполагаемые аттестуемые характеристики СО с указанием методов определения.

12.2.2. Выполнение научно-исследовательских (экспериментальных работ).

12.2.3. Изготовление СО.

12.2.4. Проведение калибровки НСО по отношению к Международным стандартам, а СО организации - по отношению к НСО.

12.2.5. Установление срока годности СО методом ускоренного теста.

12.2.6. Разработку проекта нормативных документов на СО (свидетельство на СО и инструкцию по применению).

12.2.7. При разработке СО должно использоваться только валидированное оборудование и методы.

12.3. Порядок аттестации, утверждения и регистрации СО предусматривает:

- аттестацию, утверждение и регистрацию НСО осуществляет национальный орган контроля;
- аттестацию, утверждение и регистрацию СО организации осуществляет организация-производитель;
- после проведения аттестации СО подписывается свидетельство на СО, утверждается инструкция по применению, после чего название СО вносят в реестр НСО (СО организации).

12.4. На каждую упаковку СО наносят этикетку, содержащую следующий текст:

- название СО;
- значение аттестуемой характеристики;
- регистрационный номер СО в Реестре НСО (СО предприятия);
- условия хранения;
- срок годности.

12.5. Переаттестацию СО после окончания срока годности проводят на основании результатов переаттестации их характеристик, после чего утверждают новый комплект документов на СО.

---

1 В данном документе не рассматриваются международные стандартные образцы.

XIII. Требования к производственным штаммам

13.1. К производственным штаммам относят штаммы бактерий, вирусов, бактериофагов и др., которые используют для получения МИБП.

13.2. Каждый производственный штамм должен иметь паспорт, в котором отражают:

- историю его выделения;
- культуральные свойства;
- видовую идентификацию;
- наличие посторонних агентов (микробиологическая чистота);
- ведущие биологические свойства: вирулентность, токсигенность, антигенная активность, термостабильность, биохимические свойства и т.п.

13.3. Контроль производственных штаммов осуществляет НОК (другая испытательная организация).

13.4. Организация-производитель получает производственные штаммы по запросу НОК (другой испытательной организации).

13.5. Новый штамм, предлагаемый в качестве производственного, с типоспецифической сывороткой к нему должен быть направлен с материалами по его изучению и паспортом в НОК (другую испытательную организацию) для аттестации, утверждения паспорта и последующего хранения.

13.6. Работу с производственными штаммами осуществляют в соответствии с настоящими санитарными правилами. Для ее проведения выделяют отдельное помещение с ламинарными установками, установленными в боксах с давлением воздуха; в предбоксах давления воздуха не должно быть.

13.7. Используемое оборудование, аппаратура, лабораторная посуда, спецодежда, инвентарь для уборки и т.п. должны быть предназначены только для работы с производственными штаммами.

13.8. Работу с производственными штаммами и субстратами, используемыми для их накопления, проводят в соответствии с СОП.

13.9. Порядок работы с производственными штаммами в процессе изготовления препарата должен быть отражен в соответствующих разделах РП.

XIV. Требования к сырью, материалам, реактивам

14.1. На каждый вид исходного сырья, материалов и реактивов (далее материалов) организация, выпускающая МИБП, должна иметь нормативные документы (НД) и разработанную на ее основе спецификацию. Организация может включать дополнительные требования в спецификацию, согласовав их с поставщиком. Организация в случае необходимости может осуществлять инспектирование организаций-поставщиков.

14.2. Организация должна иметь перечень материалов, подлежащих входному контролю, с указанием контролируемых показателей.

14.3. Получение каждой серии материалов регистрируют. При этом проверяют совпадение сведений в бланке заказа, в накладной, на этикетках поставщика и в сопроводительных документах, целостность упаковки и этикеток, отсутствие загрязнений на упаковке, наличие документов, удостоверяющих качество полученных материалов (паспорт, сертификат).

14.4. Организация должна иметь СОП по обращению с материалами, предусматривающий порядок их заказа, приема, хранения, взятия образцов для контроля, порядок контроля, выдачи и транспортирования в производственные подразделения.

Полученные материалы должны быть снабжены этикеткой, содержащей следующую информацию:

- название продукта, условное обозначение и/или код;
- номер серии;
- срок годности или дату, после которой требуется дополнительная проверка качества.

14.5. Каждая серия полученных материалов подвергается входному контролю в ОБТК организации в соответствии с СОП и может быть использована только после разрешения ОБТК. Результаты контроля регистрируют.

14.6. Отбор проб для входного контроля должен проводиться в маркированные контейнеры в специально оборудованном помещении с соблюдением действующих санитарно-гигиенических норм, правил техники безопасности и условий, исключающих загрязнение сырья и обеспечивающих безопасность работающего персонала.

14.7. Материалы хранят в специальных помещениях, изолированных от основного производства, с соблюдением условий, обеспечивающих их сохранность в течение регламентированных сроков хранения и предотвращающих их смешивание и загрязнение. Для предотвращения смешивания и загрязнения сырья предусматривают отдельные помещения или участки приема, хранения и выдачи.

При хранении материалов к ним обеспечивают удобный доступ.

14.8. Материалы должны иметь специальную маркировку. Следует использовать цветные этикетки в процессе прохождения различных стадий контроля и в зависимости от его результатов: материалы находятся на карантине - желтый цвет, взяты на контроль - белый цвет (помечается каждая емкость, из которой взяты образцы на контроль), разрешено к использованию - зеленый цвет, забраковано - красный цвет.

Материалы, прошедшие входной контроль и разрешенные к использованию, хранят отдельно от материалов, которые находятся на карантине или были забракованы при контроле.

14.9. Забракованные материалы соответствующим образом маркируют и изолируют для предотвращения их случайного попадания в технологический процесс. Должно быть документированное подтверждение того, что забракованные материалы не использовались в технологическом процессе.

14.10. От каждой серии материалов, разрешенной к использованию в производстве и входящих в состав препарата, оставляют образцы в количестве, достаточном для проведения повторного контроля. Длительность хранения таких образцов определяют с учетом регламентированных сроков их годности. Сроки хранения указывают в соответствующем СОП. Образцы хранят в музее ОБТК.

14.11. Выдачу и баланс материалов регистрируют. Их доставку к производственному участку осуществляют в условиях, обеспечивающих сохранение свойств и в необходимых случаях безопасность для окружающей среды и персонала.

14.12. Все компоненты, входящие в состав нестерильных МИБП, регулярно подвергают проверке на микробную контаминацию.

Все компоненты, входящие в состав стерильных МИБП, регулярно подвергают проверке на стерильность или микробную контаминацию и при необходимости - на пирогенность. Допустимое количество микроорганизмов указывают в стандартах

организации на каждый вид сырья. При необходимости проводят определение содержания механических включений в исходном сырье.

14.13. Особые требования соблюдают для материалов внутренней упаковки препаратов (ампулы, флаконы, банки, пробки и др.). Их изготавливают из материалов, разрешенных для использования в медицинских целях и не влияющих на качественные показатели и стабильность помещенных в них препаратов. Материалы внутренней упаковки, используемые в производстве МИБП, должны:

- обеспечивать герметичную защиту препаратов от возможной контаминации, воздействий неблагоприятных условий внешней среды и механических воздействий;
- обеспечивать при необходимости постоянство создаваемых условий (вакуум, инертный газ);
- быть достаточно прозрачным для визуальной оценки физических свойств препаратов;
- быть удобными при применении препаратов и эстетичными по внешнему виду.

14.14. Температуру в помещениях для хранения материалов поддерживают в регламентированных пределах и постоянно регистрируют на записывающих устройствах или контролируют термометрами, установленными на разных уровнях и в разных участках помещения.

XV. Требования к технологическому процессу

15.1. Для обеспечения выпуска МИБП, соответствующих требованиям нормативных документов, технологический процесс осуществляют в соответствии с действующим регламентом производства.

15.2. Любые изменения в технологическом процессе вносят в регламент и утверждают в установленном порядке:

15.2.1. Производственные штаммы микроорганизмов, маточные посевные серии и банки клеточных культур, используемых в производстве МИБП, хранят в изолированных помещениях. Доступ в помещения, где они хранятся, разрешается только определенному персоналу.

15.2.2. Для спорообразующих микроорганизмов выделяют строго предназначенные помещения и оборудование.

15.2.3. Не допускается одномоментное проведение в производственных процессах двух различных видов споровых микроорганизмов.

15.2.4. Для производства гомологичных сывороточных препаратов выделяют отдельное помещение и оборудование.

15.2.5. Все емкости, используемые в технологическом процессе, должны быть четко промаркированы.

15.2.6. При производстве стерильных МИБП создают зоны с положительным давлением. На участках, где используют патогенные микроорганизмы, требуется создание зон отрицательного давления. Воздух помещений, где проводят работы с патогенным материалом, не должен рециркулировать.

15.2.7. Помещения, предназначенные для использования субстанций животного происхождения и микроорганизмов, не имеющие непосредственной связи с основным производственным процессом, должны быть изолированы и иметь автономную систему вентиляции и отдельный персонал.

15.2.8. Приготовление буферных растворов, питательных сред и т.п. осуществляют в специальных помещениях, не имеющих непосредственного отношения к производственному процессу.

15.3. Все операции технологического процесса выполняет и контролирует квалифицированный персонал с использованием предусмотренного оборудования и приборов в специально предназначенных для этих целей помещениях. На каждую операцию разрабатывают СОП, выполнение каждой операции регистрируют в протоколах производства серии и журналах, куда заносят также любые отклонения в процессе выполнения технологической стадии или операции. Обо всех отклонениях в технологическом процессе докладывают старшему по смене и руководителю отделения.

15.4. До начала любой операции технологического процесса необходимо убедиться в том, что рабочая зона, технологическое оборудование и контрольно-измерительные приборы подготовлены в соответствии с установленными требованиями (РП, СОП, инструкции по эксплуатации). Необходимо убедиться, что сырье, материалы, вспомогательные и упаковочные материалы прошли соответствующий контроль и разрешены ОБТК к использованию.

15.5. При проведении технологического процесса производства МИБП обеспечивают следующие условия:

15.5.1. Поточность технологического процесса, исключающую возможность перекреста промежуточных продуктов и полуфабрикатов, получаемых на разных стадиях производства. Особое внимание обращают на данные требования при производстве препаратов, в основе изготовления которых предусмотрено использование патогенных штаммов или токсинов. Важнейшим требованием такого производства должно быть полное разделение участков, где проводят работу с патогенными штаммами, токсинами, от участков производства инактивированного полуфабриката или готового препарата.

15.5.2. Исключение возможности контаминации препарата на всех этапах его производства должно быть осуществлено следующими мерами:

- использованием производственных помещений необходимого класса чистоты, которое может быть достигнуто путем изоляции «чистых» помещений от вспомогательных соблюдением санитарного состояния производственных помещений, обеспечением их стерильным воздухом, контролем чистоты воздуха и расположенного в помещениях оборудования, санитарного состояния рабочих мест;
- максимальным разделением потоков движения персонала, материалов и полуфабрикатов;
- валидацией процессов, при которых возможна опасность контаминации;
- доступом в производственные помещения только работающего на данных участках персонала;
- разным цветом (разной маркировкой) одежды персонала, работающего на разных участках;
- обеспечением безопасности и безаварийности работы всего технологического оборудования;
- своевременной инактивацией и утилизацией отходов;
- механизацией и автоматизацией технологического процесса и использованием «закрытых систем» производства;

- использованием оборудования для работы с одним конкретным видом продукции.

Допускается цикличность использования оборудования для последовательного производства нескольких препаратов при исключении возможности перекрестной контаминации, что должно быть подтверждено протоколом соответствующей проверки.

15.5.3. Внесение взвешенного и/или отмеренного сырья (реактивов, полуфабриката) на этапах производства при получении каждой серии препарата должно осуществляться уполномоченным персоналом цеха в соответствии с СОП. Эту работу должен проводить один сотрудник под контролем другого.

15.5.4. Сроки и условия хранения полуфабрикатов должны соответствовать требованиям регламента.

15.5.5. Качество продукта на отдельных этапах технологического процесса должно контролироваться в полном объеме, предусмотренном нормативными документами. Результаты контроля должны регистрироваться в протоколах производства серии.

15.5.6. Забракованные полуфабрикаты и готовые препараты должны быть зарегистрированы, промаркированы и изолированы от пригодных для производства в соответствии с СОП. Они должны храниться в условиях, исключающих их использование в производственном процессе вплоть до принятия решения о возможности утилизации забракованной продукции.

15.5.7. Уничтожение забракованной продукции осуществляет специально организованная комиссия, которая составляет акт об уничтожении продукции.

15.5.8. Продукция, подлежащая розливу или фасовке (таблетки, свечи и др.), должна храниться в надлежащих условиях, обеспечивающих сохранение ее свойств.

15.5.9. На каждом этапе технологического процесса необходимо регистрировать объем выхода продукции и сопоставлять его с регламентированным выходом. В случае выявления существенных различий необходимо приостановить выпуск продукции или дальнейшую отработку полуфабриката до выявления причин такого несоответствия и их устранения.

15.6. С целью предотвращения выпуска готового продукта, не соответствующего ФСП, проводят постадийный контроль процесса производства, который осуществляется в соответствии с регламентом производства и СОП сотрудниками производственного участка (постоянно) и/или ОБТК.

15.6.1. В ходе постадийного контроля ОБТК проверяет:

- выполнение регламентированных технологических операций и соблюдение технологических режимов работы;
- соблюдение режимов и сроков хранения сырья, материалов, реактивов, полуфабрикатов;
- правильность и четкость маркировки полуфабрикатов и используемых материалов (реактивов);
- санитарное состояние цехов, рабочих мест и оборудования.

15.6.2. Результаты постадийного контроля отражают в протоколе производства серии. При обнаружении отклонений от режимов и норм технологического процесса должны быть приняты меры в соответствии с СОП. Все отклонения регистрируют в соответствующих протоколах и о них своевременно информируют руководителя организации.

15.6.3. В случае обнаружения нарушений сотрудник ОБТК в книге предложений ОБТК указывает сроки их устранения.

15.6.4. С целью обеспечения стабильности технологического процесса рекомендуется при производственных операциях использовать для анализа компьютерные программы и статистические методы, позволяющие своевременно выявлять отклонения от нормального хода технологического процесса, устанавливать причины его нарушения.

15.6.5. Готовый препарат (серия) передают на контроль в ОБТК после окончания всех видов контроля, предусмотренного ФСП, полностью промаркированный и упакованный во внешнюю упаковку. Выемку препарата на контроль в ОБТК, юридических образцов, образцов, предназначенных для отправки в НОК, осуществляет ОБТК с регистрацией в специальном журнале.

15.7. Требования к маркировке и упаковке:

15.7.1. В организации должны быть инструкции, отражающие правила приемки и идентификации упаковочных и маркировочных материалов, проверки работы оборудования, порядок работы при упаковке и маркировке и организации рабочих мест.

15.7.2. Готовый продукт должен иметь четкую маркировку. Содержание маркировки и оформление надписей должны соответствовать требованиям, установленным действующей нормативной документацией на конкретные виды препаратов.

15.7.3. Изготовление и входной контроль этикеток и других печатных материалов организуют таким образом, чтобы избежать возможности их смешивания и/или перепутывания.

15.7.4. Этикетки, другие печатные материалы и клише для маркировки и маркированные внешние упаковки хранят в опечатанных контейнерах в закрытом под замком помещении. Этикетки и другие маркировочные материалы, предназначенные для каждого наименования препарата, хранят отдельно. Их передача на производство может быть разрешена только при наличии соответствующего письменного распоряжения ОБТК.

15.7.6. Транспортирование этикеток из помещения для хранения к линии маркировки и упаковки организуют так, чтобы гарантировать невозможность их смешивания или замены этикетками, предназначенными для маркировки других МИБП.

15.7.6. Неиспользованные или вышедшие из употребления этикетки, маркированные упаковочные материалы подлежат возвращению в ОБТК для уничтожения, что документально оформляют в соответствии с СОП.

XVI. Требования к клинике экспериментальных животных (виварию)

16.1. Виварий размещают в отдельном изолированном от других производственных помещений здании, имеющем автономные системы вентиляции.

16.2. Помещения для содержания животных должны включать изолированные комнаты для карантина вновь поступивших животных.

16.3. Виварий должен быть обеспечен квалифицированными кадрами, включая ветеринарного врача и технический персонал.

16.4. Санитарно-гигиеническое состояние вивария должно соответствовать требованиям к условиям содержания различных групп животных.

16.5. Для работы с микроорганизмами различных групп патогенности создают условия, соответствующие требованиям СП по работе с возбудителями 1, 2, 3 и 4 групп патогенности.

16.6. Виварий обеспечивают боксовыми помещениями для работ, требующих особых условий.

16.7. В помещениях, где проводят работу с инфекционным материалом, необходимо иметь дезинфицирующий раствор с указанием срока его изготовления и окончания срока годности.

16.8. На каждой клетке с животными прикрепляют этикетку с указанием номера клетки, названия опыта, даты начала и окончания, даты заражения, ф.и.о. ответственного сотрудника, чем и когда заражены животные.

16.9. В виварии должны быть:

- помещение для кормокухни;
- дезинфекционно-моечное отделение;
- помещение для хранения сухих кормов;
- помещение для чистого запасного инвентаря, клеток, полок и др.

16.10. Виварии оборудуют холодильными камерами для хранения трупов животных.

16.11. Виварии обеспечивают специальным оборудованием для дезинфекции клеток и условиями для утилизации отходов и трупов животных.

16.12. На все манипуляции, проводимые в виварии, должны быть СОП.

16.13. Виварии должны иметь документы, содержащие информацию:

- источники получения животных, дату получения, количество, вес (возраст), пол, порода (линия);
- ветеринарное свидетельство на каждую партию животных;
- источники получения кормов, сроки, количество;
- перечень и количество животных, находящихся в виварии, из них на карантине, в опыте, зараженных чем и в каких помещениях.

XVII. Требования к проведению внутренней инспекции

17.1. Во всех организациях, производящих МИБП, проводят внутреннюю инспекцию, целью которой является оценка производителем соответствия условий производства и контроля МИБП положениям настоящего документа, РП на каждый производимый препарат.

17.3. Программа и план проведения внутренней инспекции составляют с учетом наиболее ответственных и наиболее уязвимых участков производственного процесса и включают все подразделения организации.

17.4. В организации составляют и утверждают инструкции по проведению внутренней инспекции, которые должны включать следующее:

- персонал и его обучение;
- помещения и их соответствие установленным классам чистоты;
- состояние производственных помещений и оборудования;
- условия хранения сырья, материалов, реактивов, готовых препаратов, юридических образцов;
- документацию;
- санитарно-гигиенические условия производства;
- проверку оборудования;
- программу проведения валидации оборудования и приборов;
- порядок рассмотрения рекламаций;
- результаты проведения предыдущих внутренних инспекций и принятые меры.

СОДЕРЖАНИЕ

I.	Область применения	4
II.	Общие положения	4
III.	Требования к отделению обеспечения качества (ООК)	6
IV.	Требования к отделению биологического и технологического контроля (ОБТК)	7
V.	Требования к подготовке специалистов, медицинскому обслуживанию, мерам по безопасным условиям работы	11
VI.	Санитарно-гигиенические требования	13
VII.	Требования к помещениям	18
VIII.	Требования к оборудованию	20
IX.	Требования к валидации	23
X.	Требования к метрологическому обеспечению производства и контроля МИБП	27
XI.	Требования к документам	28
XII.	Требования к стандартным образцам МИБП. Основные положения, порядок разработки, аттестации, утверждения и регистрации	29
XIII.	Требования к производственным штаммам	31
XIV.	Требования к сырью, материалам, реактивам	31
XV.	Требования к технологическому процессу	33
XVI.	Требования к клинике экспериментальных животных (виварию)	36
XVII.	Требования к проведению внутренней инспекции	37

gost.e-ecolog.ru