**МИНИСТЕРСТВО ПРОМЫШЛЕННОСТИ И ТОРГОВЛИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

 **ПРИКАЗ**

 **от 14 июня 2013 года N 916**

 **Правила надлежащей производственной практики \***

(с изменениями на 18 декабря 2015 года)

 **I. Общие положения**

3. Настоящие Правила не распространяются на вопросы охраны труда персонала, занятого в производстве, на обеспечение промышленной безопасности, пожарной безопасности, взрывобезопасности, химической безопасности, санитарно-гигиенической безопасности и иной безопасности при производстве лекарственных средств, а также не затрагивают вопросы охраны окружающей среды. Принятие необходимых мер в указанных случаях, является непосредственной обязанностью производителя в соответствии с нормативными правовыми актами Российской Федерации.

 **II. Термины и определения**

**валидация** - документально оформленные действия, дающие высокую степень уверенности в том, что методика, процесс, оборудование, материал, операция или система соответствуют заданным требованиям и их использование будет постоянно приводить к результатам, соответствующим заранее установленным критериям приемлемости;

**квалификация** - действия, удостоверяющие и подтверждающие документально тот факт, что оборудование или вспомогательные системы смонтированы должным образом, правильно функционируют и действительно приводят к ожидаемым результатам. Понятие "валидация" является более широким и иногда включает в себя понятие "квалификация";

**система банков клеток** - система, при которой последовательные серии продукции производят из клеточных культур, принадлежащих главному банку клеток, который полностью охарактеризован на подлинность и отсутствие контаминации. Некоторое количество емкостей главного банка клеток используется для формирования рабочего банка клеток. Система банков клеток должна быть валидирована на определенное количество пересевов или количество удвоений популяции, до достижения которых они могут использоваться в текущем производстве;

 **III. Основные требования к организации производства и контроля качества лекарственных средств (часть I)**

 **Фармацевтическая система качества (Глава 1)**

 **Принцип**

**Фармацевтическая система качества**

 **Организация производства и контроля качества лекарственных средств**

14. Основные требования настоящих Правил:

a) (i) все производственные процессы должны быть регламентированы, должны систематически пересматриваться с учетом накопленного опыта, а также должна подтверждаться их способность обеспечивать постоянное производство лекарственных средств требуемого качества в соответствии со спецификациями;

б) (ii) критические стадии производственного процесса и существенные изменения процесса должны пройти валидацию;

 **Контроль качества**

16. Основные требования к контролю качества:

а) (i) наличие соответствующих помещений и оборудования, обученного персонала и утвержденных методик для отбора проб, контроля и испытаний исходного сырья и упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции, а также при необходимости для мониторинга условий производственной среды в целях выполнения настоящих Правил;

б) (ii) проведение отбора проб исходного сырья и упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции аттестованным персоналом в соответствии с методиками, утвержденными подразделением контроля качества;

в) (iii) методики испытаний должны быть валидированы;

 **Обзор качества продукции**

19. (1.11) В рамках фармацевтической системы качества производитель и юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение (если они являются разными организациями), должны оценивать результаты обзора качества продукции и делать вывод о необходимости корректирующих и предупреждающих действий или проведения повторной валидации. Должны быть разработаны процедуры управления и анализа таких действий; эффективность этих процедур должна быть проверена при проведении самоинспекций.

**Управление рисками для качества**

 **Персонал (Глава 2)**

 **Принцип**

 **Общие требования**

**Ответственный персонал**

30. (2.5) Основные обязанности руководителя производства:

а) (i) обеспечивать производство и хранение продукции в соответствии с утвержденной документацией для достижения необходимого качества;

б) (ii) утверждать инструкции, касающиеся производственных операций, и обеспечивать их точное выполнение;

в) (iii) обеспечивать оценку и подписание производственных записей уполномоченным на это персоналом перед их передачей в подразделение контроля качества;

г) (iv) контролировать работу подчиненного структурного подразделения, содержание помещений, эксплуатацию и техническое обслуживание оборудования;

д) (v) обеспечивать проведение соответствующей валидации;

32. (2.7) Руководители производства и подразделения контроля качества имеют общие или совместно выполняемые обязанности, относящиеся к качеству, которые включают в себя, в частности, следующее:

утверждение процедур и других документов, включая внесение изменений в них;

мониторинг и контроль производственной среды;

контроль производственной гигиены;

валидацию процессов;

 **Обучение**

 **Гигиена персонала**

 **Помещения и оборудование (Глава 3)**

 **Принцип**

 **Помещения**

 **Общие требования**

**Производственная зона**

52. (3.6) Для минимизации риска для здоровья людей вследствие перекрестной контаминации при производстве некоторых лекарственных препаратов, таких как сенсибилизирующие вещества (например, пенициллины) или биологические лекарственные препараты (например, из живых микроорганизмов), необходимо предусмотреть специально предназначенные и обособленные помещения, оборудование и средства их обслуживания. В одних и тех же помещениях не допускается производство отдельных видов антибиотиков, определенных гормонов, цитотоксинов, высокоактивных лекарственных средств и продукции, не являющейся лекарственными средствами. В исключительных случаях производство таких лекарственных средств допускается в одних помещениях при разделении циклов производства по времени с соблюдением специальных мер предосторожности и проведением необходимой валидации.

 **Подготовка и контроль документации**

99. (4.1) Производитель должен разработать все виды документов и обеспечить их соблюдение. Требования применяются в равной мере ко всем типам носителей информации. Комплексная система должна быть понятной, надлежащим образом документально оформленной и валидированной, и в отношении нее должен быть установлен достаточный контроль. Некоторые документы (инструкции и (или) записи) могут быть смешанными по форме, то есть часть документа может существовать в электронном виде, а другая часть - на бумажном носителе. Взаимосвязи и меры по контролю в отношении оригиналов документов, учетных копий, обработки данных и записей должны быть четко изложены как для смешанных по форме, так и для однородных по форме систем документации. Учет копий осуществляется в порядке, определяемом производителем. Должны быть внедрены соответствующие контрольные мероприятия в отношении электронных документов, таких как шаблоны, формы и первичные документы. Должны проводиться соответствующие контрольные мероприятия для обеспечения целостности записей в течение срока хранения.

 **Хранение документов**

108. (4.10) Необходимо четко определить, какие записи относятся к конкретному виду производственной деятельности и где они находятся. Необходимо предусмотреть меры контроля, которые обеспечивают целостность записей на протяжении всего срока их хранения. При необходимости эти меры должны быть валидированы.

110. (4.12) Для других видов документации срок хранения зависит от видов деятельности, которую эта документация сопровождает. Критическую документацию, включая исходные данные (например, касающиеся валидации или стабильности), подтверждающие информацию регистрационного досье, необходимо хранить на протяжении срока действия регистрационного удостоверения. Допускается уничтожать определенную документацию (например, исходные данные, сопровождающие отчеты по валидации или стабильности), если данные были заменены полным комплектом новых данных. Обоснование таких действий должно быть оформлено документально. При этом необходимо учитывать требования к хранению документации на серию, например, в случае данных по валидации процесса сопровождающие исходные данные следует хранить, по крайней мере, такое же время, как и документацию на все серии, для которых разрешение на выпуск подтверждено данными этих валидационных исследований.

**Спецификации**

**Спецификации на исходное сырье и упаковочные материалы**

**Спецификации на промежуточную и нерасфасованную продукцию**

**Спецификации на готовую продукцию**

**Промышленный регламент и технологические инструкции**

**Инструкции по упаковке**

 **Досье на серию**

 **Записи по производству серии**

122. В случае если валидированный процесс подвергается постоянному мониторингу и контролю, то автоматически создаваемые отчеты могут ограничиваться общим заключением о соответствии и отчетами об отклонениях и (или) отступлениях от спецификации.

 **Записи по упаковке серии**

**Процедуры и записи**

**Приемка**

**Отбор проб**

**Проведение испытаний**

**Иные действия**

132. (4.29) Необходимо иметь письменно изложенные принципы, процедуры, планы, отчеты и относящиеся к ним записи предпринятых действий или сделанных заключений, где применимо, в отношении:

валидации и квалификации процессов, оборудования и систем;

 **Производство (Глава 5)**

**Принцип**

 **Общие требования**

 **Предотвращение перекрестной контаминации при производстве**

 **Валидация**

156. (5.21) Мероприятия по валидации должны быть основой для надлежащей организации производства и контроля качества лекарственных средств в соответствии с настоящими Правилами. Они должны проводиться в соответствии с установленными процедурами. Полученные результаты и выводы должны быть оформлены документально.

157. (5.22) При введении нового промышленного регламента или нового метода производства необходимо доказать их пригодность для серийного производства. Должно быть доказано, что данный процесс производства при использовании предусмотренных исходного сырья, упаковочных материалов и оборудования позволяет постоянно производить продукцию требуемого качества.

158. (5.23) Существенные изменения процесса производства, включая любое изменение оборудования или исходного сырья и упаковочных материалов, которые могут повлиять на качество продукции и (или) воспроизводимость процесса, должны пройти валидацию.

159. (5.24) Процессы и процедуры следует подвергать периодической ревалидации (повторной валидации) для гарантии того, что они остаются пригодными для достижения требуемых результатов.

 **Исходное сырье**

 **Технологические операции: промежуточная и нерасфасованная продукция**

172. (5.37) Критические процессы должны пройти валидацию (

пункты 156 -

159 настоящих Правил ).

**Упаковочные материалы**

**Операции по упаковке**

 **Готовая продукция**

**Отклоненные, повторно использованные и возвращенные материалы и продукция**

 **Контроль качества (Глава 6)**

**Принцип**

**Общие требования**

204. (6.2) Основные обязанности руководителя подразделения контроля качества изложены в

пунктах 24 -

45 настоящих Правил . На подразделение контроля качества могут быть возложены иные обязанности, в том числе разработка, валидация и внедрение всех процедур по контролю качества, хранение контрольных образцов исходного сырья, упаковочных материалов и продукции, обеспечение правильной маркировки упаковок с исходным сырьем и продукцией, наблюдение за стабильностью продукции, участие в расследовании претензий в отношении качества продукции. Указанные обязанности должны выполняться в соответствии с утвержденными процедурами и при необходимости оформляться документально.

**Правила надлежащего лабораторного контроля качества**

**Документация**

 **Отбор проб**

**Проведение испытаний**

218. (6.15) Методики контроля качества должны быть валидированы. Все испытания, приведенные в регистрационном досье, должны быть проведены в соответствии с утвержденными методиками.

**Программа последующего изучения стабильности**

232. (6.29) Число серий и периодичность испытаний должны обеспечивать достаточный объем данных для проведения анализа тенденций изменения. В программу последующего изучения ежегодно должна включаться, как минимум, одна серия произведенного лекарственного препарата в каждой дозировке и в каждом виде первичной упаковки. Исключением являются случаи, когда в течение года не произведено ни одной серии данного лекарственного препарата, если иное не будет обосновано производителем. Для лекарственных препаратов, последующее изучение стабильности которых требует использования животных и не существует альтернативных валидированных методик, периодичность контроля может быть установлена на основании оценки рисков. Могут использоваться рамочные или матричные структуры при документальном оформлении, если их пригодность соответствующим образом научно обоснована.

**Деятельность, передаваемая для выполнения другой организации (аутсорсинг) (Глава 7)**

 **Принцип**

**Общие требования и рекомендации**

**Заказчик**

**Исполнитель**

 **Договор**

 **Претензии и отзыв продукции (Глава 8)**

**Принцип**

**Претензии**

**Отзыв продукции**

 **Самоинспекция (Глава 9)**

**Принцип**

 **IV. Основные требования к фармацевтическим субстанциям, используемым в качестве исходного сырья (Часть II)**

**Введение (1)**

 **Цель (1.1)**

 **Область применения (1.2)**

287. Производитель должен определить и документально обосновать стадию, с которой должно начинаться производство фармацевтической субстанции. Для процессов синтеза эта стадия определяется как стадия ввода в технологический процесс исходного сырья для производства фармацевтических субстанций. Для других процессов (например, для ферментации, экстракции, очистки) данную стадию определяют с учетом конкретных особенностей производства. В таблице N 1 приведены требования относительно момента, когда обычно вводят в процесс исходное сырье для производства фармацевтических субстанций. Начиная с этой стадии, на данные промежуточные продукты и (или) стадии производства фармацевтических субстанций распространяются требования настоящей главы. Они включают в себя валидацию критических стадий производственного процесса, оказывающих влияние на качество фармацевтических субстанций. В то же время выбор производителем стадии технологического процесса для проведения валидации не обязательно означает, что эта стадия является критической. Требования настоящей главы распространяются, как правило, на стадии, выделенные в таблице N 1 серым фоном. Это не означает, что в процессе производства должны выполняться все стадии, указанные в данной таблице. Строгость следования требованиям настоящей главы должна возрастать от ранних стадий производства фармацевтических субстанций к завершающим стадиям технологического процесса, очистки и упаковки. Обработку физическими методами фармацевтических субстанций, такую как грануляция, покрытие оболочкой или физическое изменение размера частиц (например, грубый и тонкий помол), следует проводить, по крайней мере, в соответствии с требованиями настоящих Правил. Настоящая глава не применяется к стадиям, которые предшествуют введению в процесс веществ, определенных как исходное сырье для производства фармацевтических субстанций.

**Управление качеством (2)**

**Принципы (2.1)**

**Система управления рисками для качества (2.2)**

**Обязанности подразделения (подразделений) качества (2.3)**

**Обязанности по производственной деятельности (2.4)**

**Внутренние аудиты (самоинспекция) (2.5)**

**Обзор качества продукции (2.6)**

308. (2.61) Необходимо анализировать результаты указанного обзора и оценивать, следует ли предпринимать корректирующее действие или проводить повторную валидацию. Обоснование необходимости такого корректирующего действия должно быть оформлено документально. Согласованные корректирующие действия должны осуществляться своевременно и эффективно.

**Персонал (3)**

**Квалификация персонала (3.1)**

**Гигиена персонала (3.2)**

**Консультанты (3.3)**

**Здания и помещения (4)**

**Проектирование и строительство (4.1)**

 **Инженерные системы (4.2)**

**Вода (4.3)**

334. (4.33) Если производитель подвергает воду, используемую в производстве, специальной обработке для достижения определенного качества, то процесс обработки должен пройти валидацию и его необходимо контролировать с учетом установленных пределов.

**Разделение зон (4.4)**

337. (4.41) Специально выделенные производственные зоны должны быть предусмотрены также для веществ с инфицирующими свойствами, с высокой фармакологической активностью или токсичностью (например, некоторые стероиды или цитотоксические противоопухолевые средства) за исключением тех случаев, когда установлены и осуществляются валидированные процедуры инактивации и (или) очистки.

**Освещение (4.5)**

**Стоки и отходы (4.6)**

**Санитарная обработка и техническое обслуживание (4.7)**

**Технологическое оборудование (5)**

**Проектирование и монтаж (5.1)**

**Техническое обслуживание и очистка оборудования (5.2)**

**Калибровка (5.3)**

**Компьютеризированные системы (5.4)**

365. (5.40) Компьютеризированные системы, относящиеся к настоящим Правилам, подлежат валидации. Объем валидации зависит от многообразия, сложности и критичности применения компьютеризированных систем.

367. (5.42) Используемое программное обеспечение, которое было квалифицировано, не требует проведения испытаний того же уровня. Если существующая система не прошла валидацию во время установки, при наличии соответствующей документации можно провести ретроспективную валидацию.

372. (5.47) Изменения в компьютеризированных системах необходимо осуществлять в соответствии с процедурами внесения изменений, официально их санкционировать, оформлять документально и тестировать. Должны сохраняться записи всех изменений, включая модификацию и усовершенствование компьютерного оборудования, программного обеспечения и других критических компонентов системы. Эти записи должны быть доказательством того, что система поддерживается в валидированном состоянии.

**Документация и записи (6)**

**Система документации и спецификации (6.1)**

377. (6.12) Производитель должен организовать систему хранения всех документов (например, отчетов о разработке, отчетов о масштабировании, отчетов о передаче технологий, отчетов о валидации процесса, записей по обучению, записей по производству, документов по контролю и записей по реализации) с указанием сроков хранения таких документов.

**Записи очистки и использования оборудования (6.2)**

384. (6.20) В записях использования, очистки, санитарной обработки и (или) стерилизации, а также технического обслуживания основного оборудования должны быть указаны дата, время (при необходимости), наименование продукции, номер каждой серии произведенной на этом оборудовании продукции, а также лицо, которое проводило очистку и техническое обслуживание.

385. (6.21) Не требуется составления отдельных записей очистки и использования оборудования в случае, если оно специально предназначено для производства одного наименования промежуточного продукта или ФС и серии этого промежуточного продукта или ФС производятся в прослеживаемой последовательности. В случаях использования специально предназначенного оборудования записи его очистки, технического обслуживания и эксплуатации могут быть либо частью досье на серию, либо отдельным документом.

 **Записи на исходное сырье, промежуточные продукты, упаковочные материалы и материалы для маркировки фармацевтических субстанций (6.3)**

**Промышленный регламент и технологические инструкции (6.4)**

**Досье на серию (записи по производству и контролю качества) (6.5)**

**Документы лабораторного контроля (6.6)**

**Работа с исходным сырьем (7)**

**Общий контроль (7.1)**

**Приемка и карантин (7.2)**

**Отбор проб и проведение испытаний поступивших исходного сырья и материалов (7.3)**

**Хранение (7.4)**

**Повторная оценка (7.5)**

**Технологический процесс и контроль в процессе производства (8)**

**Технологические операции (8.1)**

 **Ограничение времени выполнения операций (8.2)**

**Отбор проб и контроль в процессе производства (8.3)**

**Смешивание серий промежуточной продукции или фармацевтических субстанций (8.4)**

444. (8.45) В тех случаях, когда физические характеристики ФС являются критическими (например, ФС, предназначенные для получения твердых лекарственных форм или суспензий для приема внутрь), операции смешивания необходимо валидировать, чтобы гарантировать однородность объединенной серии. Валидация должна включать проведение испытаний критических характеристик (например, распределения частиц по размерам, насыпной плотности и плотности при уплотнении), на которые может оказать влияние процесс смешивания.

**Контроль контаминации (8.5)**

**Упаковка и идентифицирующая маркировка фармацевтических субстанций и промежуточной продукции (9)**

**Общие требования (9.1)**

450. (9.10) Производитель должен утвердить процедуры, описывающие порядок приемки, идентификации, помещения в карантин, отбора проб, исследования и (или) испытания и выдачи разрешения на использование упаковочных материалов и материалов для маркировки, а также порядок обращения с такими материалами.

451. (9.11) Упаковочные материалы и материалы для маркировки должны соответствовать спецификациям. Те из них, которые не соответствуют таким спецификациям, должны быть отклонены для предотвращения их использования при выполнении операций, для которых они непригодны.

452. (9.12) Производитель должен вести записи для каждой поставки этикеток и упаковочных материалов с указанием данных об их приемке, проверке или испытании, а также об их принятии или отклонении.

 **Упаковочные материалы (9.2)**

453. (9.20) Тара должна обеспечивать надлежащую защиту от порчи или контаминации промежуточной продукции или ФС во время транспортировки и хранения в предусмотренных условиях.

454. (9.21) Тара должна быть чистой и, если этого требует характер промежуточной продукции или ФС, подвергаться санитарной обработке для обеспечения ее пригодности для использования по назначению. Такая тара не должна обладать химической активностью, абсорбирующими свойствами или служить источником посторонних примесей, чтобы не вызывать изменений качества промежуточной продукции или ФС сверх предельных значений, установленных в спецификации.

455. (9.22) Если тара предназначена для повторного использования, она должна очищаться в соответствии с утвержденными инструкциями, а все предыдущие этикетки должны быть удалены или стерты.

 **Выдача этикеток и контроль (9.3)**

456. (9.30) Доступ в зоны хранения этикеток должен быть разрешен только лицам, имеющим соответствующие полномочия.

457. (9.31) Производитель должен применять процедуры сопоставления количества выданных, использованных и возвращенных этикеток для оценки расхождения между количеством маркированных упаковок и количеством выданных этикеток. Факты расхождения необходимо расследовать, а полученные результаты должны быть утверждены подразделением (подразделениями) качества.

458. (9.32) Все неиспользованные этикетки с номерами серий или другой печатной информацией, относящейся к этим сериям, должны быть уничтожены. Возвращенные этикетки необходимо содержать и хранить таким образом, чтобы предотвратить их перепутывание и обеспечить надлежащую идентификацию.

459. (9.33) Устаревшие этикетки должны быть уничтожены.

460. (9.34) Производитель должен контролировать оборудование, используемое для печатания этикеток при операциях упаковки, в целях обеспечения соответствия всех оттисков печатному тексту, указанному в записях по производству серии.

461. (9.35) Отпечатанные этикетки, выдаваемые для определенной серии, должны тщательно проверяться в отношении их подлинности и соответствия установленным требованиям. Результаты такой проверки должны оформляться документально.

462. (9.36) Образец отпечатанной этикетки, соответствующий использованным этикеткам, необходимо включать в записи по производству серии.

 **Операции по упаковке и маркировке (9.4)**

463. (9.40) Производитель должен утвердить инструкции, предназначенные для обеспечения правильного использования упаковочных материалов и этикеток.

464. (9.41) Порядок осуществления операций по маркировке должен исключать возможность перепутывания материалов для маркировки. Необходимо физическое или пространственное разделение работ, связанных с разной промежуточной продукцией или ФС.

465. (9.42) Этикетки, используемые для маркировки наружной поверхности контейнеров с промежуточной продукцией или ФС, должны содержать название или идентификационный код, номер серии продукции и условия хранения, если такая информация является критической для обеспечения качества промежуточной продукции или ФС.

466. (9.43) Если промежуточная продукция или ФС предназначены для транспортировки за пределы сферы контроля системы управления материалами производителя, то на этикетке должны быть также указаны название и адрес производителя, количество содержимого, особые условия транспортировки и любые специальные требования, установленные фармакопейными статьями, нормативной документацией или нормативными документами. Для промежуточной продукции и ФС, которые имеют установленный срок годности, на этикетке и в документе, подтверждающем качество, должна быть указана дата истечения срока годности. Для промежуточной продукции и ФС, в отношении которых установлена дата повторных испытаний, такая дата должна быть указана на этикетке и (или) в документе, подтверждающем качество.

467. (9.44) Производитель должен проверить помещения и оборудование для упаковки и маркировки непосредственно перед их использованием, чтобы убедиться, что удалены все материалы, которые не нужны для следующей операции упаковки. Такая проверка должна быть оформлена документально в записях по производству серии, в журнале использования помещений и эксплуатации оборудования или отражена в другой системе документации.

468. (9.45) Производитель должен проверить упакованную и маркированную промежуточную продукцию или ФС, чтобы убедиться, что первичная и вторичная упаковка для серии имеет правильную маркировку. Такая проверка должна быть частью операции по упаковке. Результаты указанной проверки должны быть отражены в записях по производству серии или в документах по контролю.

469. (9.46) Упаковки с промежуточной продукцией или ФС, подлежащие транспортировке за пределы сферы контроля производителя, необходимо опломбировать таким образом, чтобы в случае нарушения или отсутствия пломбы получатель мог обратить внимание на возможность изменения содержимого.

 **Хранение и реализация (10)**

 **Хранение на складе (10.1)**

470. (10.10) Производитель должен предусмотреть помещения и технические средства, необходимые для хранения всех материалов в соответствии с установленными условиями (например, контролируемые температура и влажность, когда это необходимо). Необходимо вести записи параметров этих условий, если они являются критическими для сохранения свойств материалов.

471. (10.11) Производитель должен выделить отдельные зоны для временного хранения находящихся в карантине, отклоненных, возвращенных или отозванных материалов до принятия решения об их использовании, если не имеется другой системы для предотвращения непреднамеренного или несанкционированного использования указанных материалов.

 **Реализация (10.2)**

472. (10.20) Реализация ФС и промежуточных продуктов третьим лицам допускается только после выдачи подразделением (подразделениями) качества разрешения на их выпуск и подтверждения соответствия серии уполномоченным лицом. ФС и промежуточная продукция в статусе карантина могут быть переданы в другое подразделение, находящееся в сфере контроля производителя, если это разрешено подразделением (подразделениями) качества и при наличии соответствующих контроля и документации.

473. (10.21) Условия транспортировки ФС и промежуточной продукции не должны оказывать отрицательного воздействия на их качество.

474. (10.22) Особые условия транспортировки или хранения ФС или промежуточной продукции должны быть указаны на этикетке.

475. (10.23) Производитель должен убедиться в том, что исполнитель, ответственный за перевозку ФС или промежуточной продукции, осведомлен об условиях транспортировки и хранения и соблюдает их.

476. (10.24) Производитель должен иметь систему, позволяющую быстро установить пути реализации каждой серии промежуточной продукции и (или) ФС в целях обеспечения возможности их отзыва.

 **Лабораторный контроль (11)**

**Общий контроль (11.1)**

**Испытания промежуточной продукции и фармацевтических субстанций (11.2)**

**Валидация аналитических методик (11.3)**

491. Валидация аналитических методик должна осуществляться в соответствии с

пунктами 511 -

539 настоящих Правил .

 **Документы, подтверждающие качество (11.4)**

 **Контроль стабильности фармацевтических субстанций (11.5)**

498. (11.51) Методики испытаний, используемые при исследовании стабильности, должны пройти валидацию и обеспечивать получение необходимых данных о стабильности.

 **Даты истечения срока годности и проведения повторных испытаний (11.6)**

**Архивные образцы (11.7)**

 **Валидация (12)**

**Политика валидации (12.1)**

511. (12.10) Производитель должен документально оформить общую политику в отношении валидации, ее задачи и принципы, включая валидацию технологических процессов, процедур очистки, аналитических методик, процедур контроля в процессе производства, компьютеризированных систем, и в отношении лиц, ответственных за разработку, проверку, утверждение и документальное оформление каждого этапа валидации.

513. (12.12) Операции, которые считаются критическими для качества и чистоты ФС, подлежат валидации.

**Документация по валидации (12.2)**

514. (12.20) Для каждого процесса, подлежащего валидации, должен быть разработан протокол валидации. Этот протокол должен быть проверен и утвержден подразделением (подразделениями) качества и другими соответствующими подразделениями.

515. (12.21) В протоколе валидации должны быть определены критические стадии процесса и критерии приемлемости, а также вид проводимой валидации (например, ретроспективная, перспективная, сопутствующая) и количество производственных циклов.

516. (12.22) Отчет о валидации должен содержать перекрестные ссылки на протокол валидации и обобщать полученные результаты, объяснять любые обнаруженные отклонения с соответствующими выводами, включающими рекомендуемые изменения для исправления недостатков.

517. (12.23) Любые отклонения от протокола валидации должны быть оформлены документально с соответствующим обоснованием.

 **Квалификация (12.3)**

518. (12.30) До начала работ по валидации процесса необходимо завершить квалификацию критического оборудования и вспомогательных систем. Квалификацию обычно проводят по следующим этапам (по отдельности или в совокупности):

 **Подходы к валидации процесса (12.4)**

519. (12.40) Валидация процесса проводится в целях доказательства того, что процесс, функционирующий в пределах установленных параметров, обеспечивает эффективное и с воспроизводимыми результатами производство промежуточной продукции или ФС, соответствующих предварительно заданным спецификациям и показателям качества. Результаты валидации процесса подлежат документальному оформлению.

520. (12.41) Существует три подхода к валидации: перспективная валидация, сопутствующая валидация и ретроспективная валидация. Перспективная валидация является предпочтительным подходом, но имеются исключения, позволяющие использовать другие подходы.

521. (12.42) Перспективную валидацию рекомендуется выполнять для всех процессов, связанных с производством ФС, как указано в

пункте 513 настоящих Правил . Перспективная валидация, проводимая для процесса, связанного с производством ФС, должна быть завершена до начала реализации готового лекарственного препарата, произведенного из этой ФС.

522. (12.43) Сопутствующая валидация может быть проведена при отсутствии данных для повторяющихся технологических циклов, если выпущено ограниченное число серий ФС, если серии ФС выпускались редко или были произведены посредством валидированного процесса, который был модифицирован. До завершения сопутствующей валидации серии ФС могут быть выпущены и использованы для производства лекарственного препарата, предназначенного для реализации, при условии полного контроля серий ФС.

523. (12.44) Как исключение может быть проведена ретроспективная валидация для хорошо организованных процессов, в которые не было внесено значительных изменений для получения ФС требуемого качества вследствие изменений исходного сырья, оборудования, систем, технических средств или технологического процесса. Такой подход к валидации может быть использован, если:

а) (1) определены критические показатели качества и критические параметры процесса;

б) (2) установлены надлежащие критерии приемлемости и контроля в процессе производства;

в) (3) отсутствовали существенные сбои в ходе процесса или брак продукции по причинам, не связанным с ошибками оператора или отказами оборудования;

г) (4) были установлены профили примесей для данной ФС.

524. (12.45) Серии, отобранные для ретроспективной валидации, должны представлять репрезентативную выборку из всех серий, произведенных за проверяемый период, в том числе любых серий, не соответствующих спецификациям. При этом количество таких серий должно быть достаточным для доказательства постоянства процесса. В целях получения данных для ретроспективной валидации процесса может быть проведено испытание архивных образцов.

 **Программа валидации процесса (12.5)**

525. (12.50) Количество производственных циклов, необходимых для валидации, должно зависеть от сложности процесса или от значимости изменений процесса, подлежащих рассмотрению. Для перспективной и сопутствующей валидации должны быть использованы данные, полученные для трех последовательных производственных серий продукции надлежащего качества. Однако могут быть ситуации, когда для доказательства постоянства процесса необходимы дополнительные производственные циклы (например, процессы производства сложных ФС или длительные процессы производства ФС). Для оценки постоянства процесса при ретроспективной валидации, как правило, необходимо исследовать данные для 10-30 последовательных серий, но при соответствующем обосновании это число может быть уменьшено.

526. (12.51) Во время проведения исследований по валидации процесса необходимо контролировать и проверять его критические параметры. Параметры процесса, не связанные с качеством, например, переменные, контролируемые в целях сокращения потребления энергии или использования оборудования, можно не включать в валидацию процесса.

527. (12.52) Валидация процесса должна подтверждать, что профиль примесей для каждой ФС, находится в заданных пределах. Профиль примесей должен быть сходен (либо быть лучше) с ранее полученным профилем, а также (где это применимо) с профилем примесей, установленным при разработке процесса или серий, использованных для основных клинических и токсикологических исследований.

 **Периодическая проверка валидированных систем (12.6)**

528. (12.60) Системы и процессы необходимо подвергать периодической оценке для подтверждения того, что они по-прежнему функционируют правильным образом. Если в процесс или систему не было внесено существенных изменений и обзор качества подтвердил, что система или процесс постоянно обеспечивают производство материала, соответствующего спецификациям, как правило, отсутствует необходимость в проведении повторной валидации.

 **Валидация очистки (12.7)**

529. (12.70) Процедуры очистки, как правило, должны пройти валидацию. Валидацию очистки проводят в случаях, при которых контаминация или перенос веществ представляют наибольшую опасность для качества ФС. Например, на начальных стадиях технологического процесса может не требоваться проведения валидации процедур очистки оборудования, если остаточные вещества удаляют на последующих стадиях очистки.

530. (12.71) Валидация процедур очистки должна отражать фактический характер использования оборудования. Если разные ФС или различную промежуточную продукцию производят на одном и том же оборудовании и это оборудование очищают одним и тем же способом, то для валидации очистки можно выбрать репрезентативную промежуточную продукцию или ФС. Такой выбор должен основываться на данных о растворимости и трудностях очистки, а также на расчете предельного содержания остатков, с учетом их активности, токсичности и стабильности.

531. (12.72) В протоколе валидации очистки должны быть описаны оборудование, подлежащее очистке, процедуры, материалы, приемлемые уровни очистки, контролируемые и регулируемые параметры и аналитические методики. В протоколе необходимо также указать виды отбираемых проб, способы их отбора и маркировки.

532. (12.73) Для обнаружения как нерастворимых, так и растворимых остатков методы отбора проб должны включать, исходя из ситуации, взятие мазков, смывов или другие методы (например, прямую экстракцию). Используемые методы отбора проб должны позволять количественно определять уровни остатков на поверхностях оборудования после очистки. Метод отбора проб посредством взятия мазков может оказаться практически неосуществимым, если контактирующие с продуктом поверхности являются труднодоступными вследствие конструктивных особенностей оборудования (например, внутренние поверхности шлангов, транспортных трубопроводов, емкости реакторов с узкими люками, а также небольшое по размеру сложное оборудование, например, микронизаторы и микрораспылители) и (или) если существуют ограничения процесса (например, обработка токсичных веществ).

533. (12.74) Необходимо использовать валидированные аналитические методики, обладающие достаточной чувствительностью для обнаружения остатков или контаминантов. Предел обнаружения каждой аналитической методики должен быть достаточным для обнаружения определенного приемлемого уровня остатка или контаминанта. Для методики необходимо установить достигаемый уровень извлечения вещества. Пределы содержания остатков должны быть реальными, достижимыми, проверяемыми и основываться на содержании наиболее вредного остатка. Пределы можно устанавливать, основываясь на минимальном обладающем известной фармакологической, токсикологической или физиологической активностью количестве ФС или ее наиболее вредного компонента.

534. (12.75) Для процессов, в которых существует необходимость снижения общего количества микроорганизмов или эндотоксинов в ФС, или для других процессов, где может иметь значение такая контаминация (например, производство нестерильных ФС, используемых для производства стерильных лекарственных препаратов), исследование очистки и (или) санитарной обработки оборудования необходимо проводить в отношении контаминации микроорганизмами и эндотоксинами.

535. (12.76) Производитель должен контролировать процедуры очистки с определенной периодичностью после валидации, чтобы убедиться, что эти процедуры являются эффективными при их использовании во время текущего технологического процесса. Чистоту оборудования, когда это осуществимо, необходимо контролировать посредством проведения аналитических испытаний и визуального осмотра. Визуальный осмотр позволяет обнаружить значительные скопления контаминантов на небольших участках, которые могут оказаться не обнаруженными иным способом при отборе проб и (или) анализе.

 **Валидация аналитических методик (12.8)**

536. (12.80) Используемые аналитические методики должны пройти валидацию. Пригодность всех используемых методик испытаний необходимо, тем не менее, проверять в реальных условиях применения, а результаты оформлять документально.

537. (12.81) Валидация методик должна проводиться с учетом характеристик, приведенных в руководствах по валидации аналитических методик. Объем проводимой аналитической валидации должен зависеть от цели анализа и стадии технологического процесса производства ФС.

538. (12.82) До начала валидации аналитических методик должна быть проведена соответствующая квалификация аналитического оборудования.

539. (12.83) Необходимо вести полные записи любых изменений валидированной аналитической методики. Такие записи должны отражать причину изменения и соответствующие данные для подтверждения того, что изменение приводит к результатам, которые столь же точны и надежны, как и результаты, полученные с помощью принятой методики.

**Отклонение и повторное использование материалов (14)**

**Повторная обработка (14.2)**

**Переработка (14.3)**

553. (14.31) Серии, подвергнутые переработке, должны быть объектами (если для этого есть основания) соответствующих оценки, испытаний, исследования стабильности и документального оформления, чтобы гарантировать, что переработанная продукция по качеству эквивалентна продукции, произведенной посредством первоначально установленного производственного процесса. Наиболее целесообразным подходом к валидации процедур переработки является сопутствующая валидация. Данный подход позволяет составить записи процедуры переработки, установить порядок ее проведения и определить ожидаемые результаты. Если переработке подлежит только одна серия, то может быть составлен письменный отчет, а серия разрешена к выпуску сразу после подтверждения ее качества.

**Регенерация материалов и растворителей (14.4)**

**Возврат (14.5)**

**Претензии и отзывы (15)**

**Организации, осуществляющие переупаковку и (или) перемаркировку (17)**

**Область применения (17.1)**

**Прослеживаемость реализованных фармацевтических субстанций и промежуточной продукции (17.2)**

**Управление качеством (17.3)**

**Переупаковка, перемаркировка и хранение фармацевтических субстанций и промежуточной продукции (17.4)**

**Стабильность (17.5)**

**Передача информации (17.6)**

**Работа с претензиями и отзывами (17.7)**

**Работа с возвратами (17.8)**

**Специальное руководство по фармацевтическим субстанциям, производимым путем культивирования клеток или ферментации (18)**

**Общие требования (18.1)**

 **Поддержание банка клеток и ведение записей (18.2)**

**Культивирование клеток или ферментация (18.3)**

 **Сбор, выделение и очистка (18.4)**

**Стадии удаления или инактивации вирусов (18.5)**

619. (18.51) Стадии удаления и инактивации вирусов являются критическими стадиями обработки для некоторых процессов, и их необходимо осуществлять в пределах параметров, прошедших валидацию.

**Фармацевтические субстанции, предназначенные для клинических исследований (19)**

**Общие требования (19.1)**

**Качество (19.2)**

**Помещения и оборудование (19.3)**

**Контроль исходного сырья (19.4)**

**Производство (19.5)**

**Валидация (19.6)**

636. (19.60) Если произведена одна серия ФС либо если изменения процесса во время разработки ФС делают воспроизводство серий затруднительным или неточным, валидация процесса производства ФС, предназначенной для клинических исследований, обычно нецелесообразна. На этой стадии разработки качество ФС обеспечивается сочетанием контроля, калибровки и при необходимости квалификации оборудования.

637. (19.61) Если серии производятся для коммерческого использования, валидацию процесса необходимо проводить в соответствии с

пунктами 511 -

539 настоящих Правил , даже если такие серии производятся в опытном или опытно-промышленном масштабе.

 **Изменения (19.7)**

 **Лабораторный контроль (19.8)**

639. (19.80) Несмотря на то, что аналитические методики, используемые для оценки серии ФС, предназначенной для клинических исследований, могут еще не пройти валидацию, они должны быть научно обоснованы.

**Документация (19.9)**

**Термины и определения (20)**

**протокол валидации** - документально оформленный план, указывающий, как следует проводить валидацию, и определяющий критерии приемлемости. В частности, в протоколе валидации производственного процесса должны быть указаны технологическое оборудование, критические параметры процесса и его рабочие режимы, характеристики продукции, отбор проб, данные испытаний, которые необходимо собрать, количество валидационных циклов и приемлемые результаты испытаний;

Приложение N 1

к Правилам надлежащей

 производственной практики

(Нумерационный заголовок

в редакции, введенной в действие

 с 11 января 2016 года

приказом Минпромторга России

от 18 декабря 2015 года N 4148 . -

 См.

предыдущую редакцию )

**Производство стерильных лекарственных средств**

(с изменениями на 18 декабря 2015 года)

**I. Принцип**

1. К производству стерильных лекарственных средств предъявляются особые требования, чтобы свести к минимуму риск контаминации микроорганизмами, частицами и пирогенами. Указанные положения зависят от квалификации производственного персонала, его обучения и отношения к работе. Для обеспечения качества при производстве стерильных препаратов необходимо придерживаться тщательно разработанных и валидированных способов производства и процедур. Конечная стадия производства или контроль готовой продукции не являются единственным средством обеспечения стерильности или других показателей качества продукции.

**II. Общие требования**

10. Чистые зоны (помещения) при производстве стерильных лекарственных средств подразделяются на четыре класса:

класс А - локальная зона для проведения операций, представляющих высокий риск для качества продукции, в частности, зоны наполнения, укупорки, зоны, где ампулы и флаконы находятся в открытом состоянии и выполняются соединения частей оборудования в асептических условиях. Как правило, такие условия обеспечиваются ламинарным потоком воздуха на рабочем месте. Системы ламинарного потока воздуха должны обеспечивать равномерную скорость воздуха в диапазоне 0,36-0,54 м/с (нормативное значение) на рабочей поверхности, находящейся в открытой чистой зоне. Поддержание ламинарности должно быть доказано и провалидировано. В закрытых изоляторах и боксах с перчатками допускается использовать однонаправленный поток воздуха с меньшими скоростями;

класс В - зона, непосредственно окружающая зону класса А, предназначенную для асептического приготовления и наполнения;

классы С и D - чистые зоны для выполнения менее критичных стадий производства стерильной продукции.

 **III. Классификация чистых помещений и чистых зон**

**IV. Мониторинг чистых помещений и чистых зон**

25. (18) При выполнении асептических процессов необходимо постоянно проводить микробиологический мониторинг с использованием седиментационного и аспирационного методов отбора проб воздуха, отбора проб с поверхностей методом смывов тампоном и с использованием контактных пластин. Методы отбора проб, используемые в эксплуатируемом состоянии, не должны наносить вред защите зоны. Результаты мониторинга должны учитываться при проведении обзора досье на серию для выдачи разрешения на выпуск готовой продукции. После выполнения критических операций необходимо проводить мониторинг поверхностей и персонала. Также должен проводиться дополнительный микробиологический мониторинг вне технологического процесса, в частности, после валидации систем, очистки и дезинфекции.

 **V. Изолирующая технология**

31. (24) Изоляторы могут быть введены в эксплуатацию только после проведения соответствующей валидации. Валидация должна учитывать все критические факторы изолирующей технологии, в частности, качество воздуха внутри и снаружи изолятора, порядок дезинфекции изолятора, процессы передачи и целостность изолятора.

**VI. Технология "выдувание - наполнение - герметизация"**

34. (27) Учитывая особенности указанной технологии, необходимо обращать особое внимание на:

конструкцию и квалификацию оборудования;

валидацию и воспроизводимость процессов "очистка на месте" и "стерилизация на месте";

пространство чистого помещения, которое является производственной средой для размещенного там оборудования;

обучение операторов и их одежду;

действия в критической зоне оборудования, включая выполнение подсоединений и сборки в асептических условиях до начала наполнения.

 **VII. Продукция, подвергаемая финишной стерилизации**

**VIII. Асептическое производство**

 **IX. Персонал**

**X. Помещения**

61. (54) Необходимо подтвердить, что направление воздушных потоков не представляет рисков для контаминации продукта, в том числе, следует удостовериться, что в зону, представляющую наибольшие риски для качества продукта, с воздушным потоком не поступают частицы, источниками выделения которых являются обслуживающий персонал, выполняемая операция или оборудование.

**XI. Оборудование**

67. (60) Все оборудование, такое как стерилизаторы, системы обработки и фильтрации воздуха, воздушные и газовые фильтры, системы обработки, получения, хранения и распределения воды должны подлежать валидации и плановому техническому обслуживанию, а на их повторное введение в эксплуатацию должно быть выдано разрешение лицом, имеющим соответствующие полномочия.

 **XII. Санитарная обработка**

**XIII. Технологический процесс**

73. (66) Валидация процессов, проводимых в асептических условиях, должна включать моделирование процесса с использованием питательной среды (наполнение питательными средами). Питательную среду необходимо выбирать с учетом лекарственной формы лекарственного препарата, а также селективности, прозрачности, концентрации и пригодности питательной среды для стерилизации.

75. (68) Моделирование процесса при первоначальной валидации должно включать три последовательных удовлетворительных испытания для каждой смены операторов. В дальнейшем их необходимо повторять через установленные промежутки времени, а также после любого существенного изменения в системе вентиляции и кондиционирования воздуха, в оборудовании, процессе или количестве смен. Моделирующие процесс испытания должны повторяться дважды в год для каждой смены операторов и каждого процесса.

78. (71) Необходимо обеспечить условия, при которых любая валидация не создает риск для технологических процессов.

89. (82) Эффективность любого нового процесса должна быть подтверждена при валидации, которую необходимо регулярно повторять в соответствии с планом, учитывающим график эксплуатации, а также при любом значительном изменении в процессе или оборудовании.

 **XIV. Стерилизация**

90. (83) Все процессы стерилизации должны пройти валидацию. Особое внимание необходимо, если применяемый метод стерилизации не описан в Государственной фармакопее Российской Федерации или используется для продукта, не являющегося простым водным или масляным раствором. Предпочтительным является метод термической стерилизации. В любом случае метод стерилизации должен соответствовать лицензии на производство и регистрационному досье.

91. (84) Перед выбором любого процесса стерилизации необходимо продемонстрировать с помощью физических измерений и, если возможно, биологических индикаторов, что он подходит для данной продукции и эффективен для достижения необходимых условий стерилизации во всех частях каждого типа загрузки. Валидацию процесса необходимо повторять через установленные графиком промежутки, но не реже одного раза в год, а также всегда в случае внесения существенных изменений в оборудование. Необходимо хранить записи с результатами.

93. (86) Для всех процессов стерилизации должны быть разработаны и должны пройти валидацию способы загрузки.

**XV. Термическая стерилизация**

97. (90) Каждый цикл термической стерилизации должен быть записан в виде диаграммы в координатах время-температура в достаточно большом масштабе или быть зарегистрирован с помощью другого соответствующего оборудования, имеющего необходимую правильность и точность. Место расположения температурных датчиков, используемых для контроля и (или) записи, должно быть определено во время валидации и в случае необходимости также проверено с помощью другого независимого температурного датчика, расположенного в том же месте.

**XVI. Стерилизация паром**

101. (94) При стерилизации паром необходимо контролировать температуру и давление. Рекомендуется, чтобы средства управления были независимы от средств контроля и записывающих устройств. Если для этой цели используются автоматические системы управления и контроля, они должны пройти валидацию, чтобы гарантировать их соответствие требованиям к критическому процессу. Нарушения в ходе процесса должны регистрироваться системой и находиться под надзором оператора. В ходе процесса стерилизации показания независимого датчика температуры необходимо постоянно сверять с данными диаграммы записывающего устройства. Для стерилизаторов, имеющих сток в дне камеры, может возникнуть необходимость регистрации температуры в этой точке в течение всего цикла стерилизации. Если в цикл стерилизации входит этап вакуумирования, то необходимо регулярно проводить проверки камеры на герметичность.

**XVII. Сухожаровая стерилизация**

104. (97) При сухожаровой стерилизации должны быть предусмотрены циркуляция воздуха внутри камеры и поддержание избыточного давления для предотвращения попадания внутрь нее нестерильного воздуха. Любой поступающий внутрь воздух должен проходить через фильтры высокой эффективности (НЕРА-фильтр). Если стерилизация предусматривает устранение пирогенов, то как часть валидации должны быть проведены испытания с преднамеренным использованием эндотоксинов.

 **XVIII. Радиационная стерилизация**

108. (101) Процедуры валидации должны гарантировать, что учтено влияние разной плотности укладки стерилизуемой продукции.

**XIX. Стерилизация оксидом этилена**

111. (104) Этот метод может быть использован только тогда, когда невозможно использование другого способа. Во время валидации процесса должно быть доказано, что отсутствует повреждающее влияние на продукцию, а предусмотренные для дегазации условия и время таковы, что количество остаточного газа и продуктов реакции будет находиться в допустимых пределах, установленных для данного вида продукции или материала.

116. (109) Загрузку после стерилизации необходимо хранить под контролем в условиях вентиляции, чтобы обеспечить снижение содержания остаточного газа и продуктов реакции до установленного предела. Этот процесс должен пройти валидацию.

**XX. Фильтрация лекарственных средств, которые не могут быть простерилизованы в окончательной упаковке**

120. (113) Перед использованием стерилизующего фильтра и сразу после его использования необходимо проверять его целостность таким методом, как "точка пузырька", методом диффузионного потока или испытанием под давлением. При валидации должны определяться время, необходимое для фильтрации раствора заданного объема, и перепад давлений на фильтре. Любые существенные отклонения от указанных параметров во время текущего производства необходимо регистрировать и исследовать. Результаты этих проверок должны быть включены в досье на серию продукции. Сразу после использования необходимо подтверждать целостность критических газовых и воздушных фильтров. Целостность других фильтров должна подтверждаться через соответствующие интервалы времени.

121. (114) Не допускается использовать один и тот же фильтр в течение более одного рабочего дня, за исключением случаев, когда возможность более длительного его использования подтверждена валидацией.

**XXI. Окончание процесса производства стерильной продукции**

124. (117) Контейнеры (первичные упаковки) должны быть укупорены соответствующими способами, которые прошли валидацию. При использовании метода запайки, например, стеклянных или пластмассовых ампул, вся продукция подлежит 100%-ному контролю на целостность. В других случаях контроль целостности продукции должен проводиться установленными методами.

131. (124) Первичные упаковки с продукцией для парентерального введения необходимо проверять индивидуально (поштучно) на наличие посторонних включений или других несоответствий по качеству. Визуальный контроль должен проводиться при установленных уровнях освещенности и фоне рабочего поля. Необходимо регулярно проверять зрение операторов, выполняющих визуальный контроль (если операторы используют очки, то проверка зрения проводится в очках). В ходе визуального контроля продукции рекомендуется достаточно часто организовывать перерывы в работе операторов. При использовании других методов контроля процесс контроля необходимо валидировать, состояние оборудования необходимо периодически проверять. Результаты визуального контроля должны быть оформлены документально.

 **XXII. Контроль качества**

132. (125) Испытание готовых продуктов на стерильность необходимо рассматривать только как завершающий этап в серии контрольных мероприятий, гарантирующих стерильность. Методика испытания на стерильность должна быть валидирована для каждого продукта.

133. (126) В случаях, когда получено разрешение на выпуск стерильной продукции по параметрам (

Приложение N 17 к настоящим Правилам ), особое внимание должно уделяться валидации и контролю всего технологического процесса.

Приложение N 2

 к Правилам надлежащей

 производственной практики

(Нумерационный заголовок

в редакции, введенной в действие

 с 11 января 2016 года

приказом Минпромторга России

от 18 декабря 2015 года N 4148 . -

 См.

предыдущую редакцию )

**Производство биологических (в том числе иммунобиологических) фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов**

(с изменениями на 18 декабря 2015 года)

**I. Область применения**

**II. Принцип**

**III. Общее руководство (Часть А)**

**Персонал**

**Помещения и оборудование**

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

е) (f) продукция, оборудование, вспомогательное оборудование (например, для калибровки и валидации) и одноразовые материалы должны перемещаться в пределах предназначенных зон и должны удаляться из этих зон таким образом, чтобы предотвратить контаминацию других зон, другой продукции на различных стадиях производства (в частности, следует предотвратить контаминацию инактивированных продуктов или анатоксинов неинактивированными продуктами);

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

**Животные**

**Документация**

**Производство**

**Исходное сырье и исходные материалы**

**Система посевной культуры и банка клеток**

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

**Принципы работы**

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

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

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

**Контроль качества**

**IV. Специальное руководство по отдельным типам продукции (Часть В)**

**Лекарственные препараты животного происхождения (В1)**

**Лекарственные препараты аллергенов (В2)**

97. (2) Стадии технологического процесса, включающие предварительную обработку, экстракцию, фильтрацию, диализ, концентрирование или лиофилизацию, должны быть детально описаны и валидированы.

**Лекарственные препараты иммунных сывороток животных (В3)**

102. (3) Условия производства лекарственных препаратов из субфрагментов антител (например, участки связывания антигена Fab и F(ab’)) и любые дальнейшие модификации должны соответствовать валидированным и утвержденным параметрам. Если ферменты, используемые при производстве, состоят из нескольких компонентов, должна быть обеспечена их стабильность.

 **Вакцины (В4)**

104. (2) Должна проводиться валидация целостности контейнеров, используемых для хранения промежуточных продуктов, и времени их хранения.

 **Рекомбинантные продукты (В5)**

108. (1) Для обеспечения постоянства свойств лекарственного препарата, содержащего допустимые примеси в определенном диапазоне, должны соблюдаться валидированные условия технологических процессов при росте клеток, экспрессии белка и очистке. Для обеспечения отсутствия вирусной контаминации в определенных типах клеток, используемых в производстве, могут потребоваться дополнительные меры. Для лекарственных препаратов, производство которых предусматривает многократные сборы клеток при культивировании, его продолжительность должна находиться в утвержденных пределах.

109. (2) Процессы очистки от нежелательных продуктов, источником которых являются клетки хозяина, в частности от белков, нуклеиновых кислот, углеводов, вирусов и других примесей, должны проводиться в рамках определенных валидированных пределов.

 **Лекарственные препараты моноклональных антител (В6)**

112. (3) Производственные условия для приготовления субфрагментов антител (например, Fab, F(ab’), scF v) и любых других модификаций (например, введения радиоактивных меток, конъюгации, химического связывания) должны соответствовать валидированным параметрам.

 **Лекарственные препараты трансгенных животных (В7)**

**Лекарственные препараты трансгенных растений (В8)**

**Лекарственные препараты генной терапии (В9)**

136. (12) К переносу генов в клетки-реципиенты, который проводится вне организма, предъявляются следующие требования:

б) (b) необходимо принять меры (включая требования, указанные в

пункте 24 настоящего Приложения ) для уменьшения возможности перекрестной контаминации и перепутывания клеток, полученных от разных пациентов. Должно быть также предусмотрено использование валидированных процедур очистки. Одновременное использование разных вирусных векторов должно контролироваться в соответствии с принципами управления рисками для качества. Не разрешается использование некоторых вирусных векторов (например, ретро- и лентивирусов) для производства генетически модифицированных клеток до доказательства отсутствия в них постороннего вектора, способного к репликации;

**Лекарственные препараты терапии соматическими клетками и лекарственные препараты тканевой инженерии (В10)**

Приложение N 3

к Правилам надлежащей

 производственной практики

(Нумерационный заголовок

в редакции, введенной в действие

 с 11 января 2016 года

приказом Минпромторга России

от 18 декабря 2015 года N 4148 . -

 См.

предыдущую редакцию )

**Производство радиофармацевтических лекарственных средств**

(с изменениями на 18 декабря 2015 года)

**I. Принцип**

2. При применении настоящих Правил необходимо учитывать следующее:

г) допускается использовать методы, отличающиеся от приведенных в настоящем Приложении, но позволяющие выполнять требования по обеспечению качества продукции. Такие методы должны быть валидированы и обеспечивать уровень качества, не ниже, чем уровень качества в соответствии с требованиями, установленными настоящим Приложением.

 **II. Введение**

**Клинические исследования**

**III. Обеспечение качества**

14. (12) При производстве радиофармацевтических лекарственных средств следует в необходимом объеме проводить квалификацию и валидацию. Для определения объема работ по квалификации и валидации должен применяться подход, основанный на управлении рисками, с особым вниманием к комбинации требований настоящих Правил и радиационной безопасности.

 **IV. Персонал**

**V. Помещения и оборудование**

**Общие положения**

**Производство стерильной продукции**

**VI. Документация**

**VII. Производство**

37. (35) Особое внимание необходимо уделять валидации, включая валидацию компьютеризированных систем в соответствии с

Приложением N 11 к настоящим Правилам . Новые процессы должны пройти перспективную валидацию.

38. (36) Критические параметры должны быть определены до или в процессе проведения валидации. При этом следует определять допустимые предельные значения изменений параметров, необходимые для стабильного производства.

**VIII. Контроль качества**

**IX. Контрольные и архивные образцы**

**X. Реализация**

Приложение N 4

к Правилам надлежащей

 производственной практики

(Нумерационный заголовок

в редакции, введенной в действие

 с 11 января 2016 года

приказом Минпромторга России

от 18 декабря 2015 года N 4148 . -

 См.

предыдущую редакцию )

**Особенности производства лекарственных средств для ветеринарного применения (кроме иммунобиологических лекарственных средств для ветеринарного применения)**

(с изменениями на 18 декабря 2015 года)

**I. Производство лекарственных препаратов против эктопаразитов**

3. (6) Для предотвращения перекрестной контаминации производитель должен использовать соответствующие валидированные методы очистки. Необходимо принять меры по обеспечению безопасного хранения лекарственных препаратов для ветеринарного применения в соответствии с требованиями настоящих Правил.

 **II. Производство лекарственных средств для ветеринарного применения, содержащих пенициллины**

4. (7) Использование пенициллинов в ветеринарии не представляет такого риска с точки зрения гиперсенсибилизации животных, как в случае их использования человеком. Зарегистрированные случаи гиперсенсибилизации у лошадей и собак были обусловлены другими токсичными веществами (например, ионофорными антибиотиками для лошадей). Такие лекарственные препараты рекомендуется производить в специально предназначенных изолированных помещениях, за исключением случаев, когда помещения предназначены только для производства лекарственных средств для ветеринарного применения. В любом случае производитель должен принять все необходимые меры по предотвращению перекрестной контаминации и обеспечению безопасности персонала в соответствии с требованиями настоящих Правил. При использовании общих помещений производство продукции, содержащей пенициллины, должно быть организовано по принципам разделенных во времени циклов производства и должно сопровождаться соответствующими валидированными методиками деконтаминации и очистки.

 **III. Хранение образцов**

5. (8) В связи с большими объемами окончательных упаковок некоторых лекарственных средств для ветеринарного применения (в частности, добавок), допускается хранить образцы каждой серии продукции не в их окончательной упаковке. Однако производитель должен обеспечить хранение достаточного количества архивных образцов каждой серии продукции в соответствии с требованиями настоящих Правил.

6. (9) В любом случае упаковка для хранения архивных образцов должна быть произведена из того же материала, что и первичная упаковка, в которой этот продукт реализуется на рынке.

 **IV. Стерильные лекарственные средства для ветеринарного применения**

7. (10) В случаях, предусмотренных нормативными правовыми актами Российской Федерации, лекарственные средства для ветеринарного применения, подлежащие финишной стерилизации, могут производиться в чистых зонах более низкого класса по сравнению с тем, как это определено в

Приложении N 1 к настоящим Правилам , но не ниже класса D.

Приложение N 5

к Правилам надлежащей

 производственной практики

(Нумерационный заголовок

в редакции, введенной в действие

 с 11 января 2016 года

приказом Минпромторга России

от 18 декабря 2015 года N 4148 . -

 См.

предыдущую редакцию )

**Особенности производства иммунобиологических лекарственных средств для ветеринарного применения**

(с изменениями на 18 декабря 2015 года)

**I. Принцип**

**II. Персонал**

**III. Помещения**

22. (16) Производитель должен проектировать производственные зоны таким образом, чтобы предусмотреть возможность проведения дезинфекции производственных зон в промежутках между производственными циклами с использованием валидированных методов.

23. (17) Допускается производство микроорганизмов в контролируемых зонах при условии, что оно осуществляется в полностью закрытом и термически стерилизуемом оборудовании, а все соединения после завершения работы и перед разборкой также подвергаются термической стерилизации. Допускается выполнение соединений под локальным ламинарным потоком воздуха при условии, что их количество ограничено, используются соответствующие асептические методы и отсутствует опасность утечки. Параметры процесса стерилизации, используемого перед разборкой соединений, должны пройти валидацию для всех используемых микроорганизмов. В пределах одной зоны разные продукты могут быть загружены в разные биореакторы только при отсутствии риска случайной перекрестной контаминации. Однако работа с микроорганизмами, к которым предъявляются особые требования изоляции, должна выполняться только в зонах, специально выделенных для такой продукции.

**IV. Оборудование**

30. Перед вводом оборудования в эксплуатацию оно должно пройти квалификацию и валидацию, а затем проходить регулярное техническое обслуживание и повторную валидацию.

36. Оборудование, используемое для очистки, разделения или концентрирования, должно, как минимум, стерилизоваться или дезинфицироваться при переходе от использования одного вида продукта к другому. Необходимо исследовать влияние методов стерилизации на эффективность и валидационный статус оборудования с целью определения срока его эксплуатации.

37. Все методы стерилизации должны быть валидированы.

**V. Животные и виварии**

**VI. Дезинфекция. Удаление отходов**

49. (32) Дезинфекция и (или) удаление твердых и жидких отходов могут иметь особенно важное значение при производстве иммунобиологической продукции. В связи с этим необходим тщательный подход к методам и оборудованию, используемым для предотвращения загрязнения окружающей среды, а также к их валидации.

 **VII. Производство**

50. (33) Из-за широкого разнообразия продукции, большого количества стадий при производстве иммунобиологических лекарственных препаратов для ветеринарного применения и характера биологических процессов особое внимание необходимо уделять строгому соблюдению валидированных технологических процессов, постоянному контролю всех технологических стадий производства и проведению контроля в процессе производства. Особое внимание необходимо обратить на исходное сырье, среды культивирования и использование систем посевных культур.

 **VIII. Исходное сырье**

54. (37) При наличии возможности необходимо стерилизовать исходное сырье термическим методом. Допускается использовать и другие валидированные методы, например, ионизирующее излучение.

 **Среды**

 **Система посевных культур и банков клеток**

**Принципы работы**

64. (47) Случайные проливы жидкостей, особенно содержащих живые организмы, необходимо быстро и безопасным способом ликвидировать. Для каждого типа микроорганизмов должны использоваться валидированные процедуры деконтаминации. При использовании различных штаммов бактерий одного вида или очень похожих вирусов процедура деконтаминации может быть валидирована в отношении только одного из них при отсутствии существенных различий в устойчивости к воздействию деконтаминации.

68. (51) Оборудование, лабораторная посуда, внешние поверхности контейнеров с продукцией и другие подобные материалы перед перемещением из изолированной зоны должны быть дезинфицированы с использованием валидированного метода. Особую проблему может вызывать ведение документации на серию продукции. Только абсолютный минимум документации, необходимой для соблюдения требований настоящих Правил, должен поступать в рабочую зону и покидать ее. При явной контаминации (например, каплями или аэрозолями) или при использовании экзотических микроорганизмов бумажная документация должна дезинфицироваться в шлюзе для перемещения оборудования или передаваться с использованием фотокопии или факса.

76. (59) Необходимо уделять особое внимание валидации методов стерилизации, дезинфекции, удаления вирусов и их инактивации.

**IX. Контроль качества**

Приложение N 6

к Правилам надлежащей

 производственной практики

(Нумерационный заголовок

в редакции, введенной в действие

 с 11 января 2016 года

приказом Минпромторга России

от 18 декабря 2015 года N 4148 . -

 См.

предыдущую редакцию )

**Производство медицинских газов**

(с изменениями на 18 декабря 2015 года)

**I. Принцип**

 **II. Производство газов как фармацевтических субстанций**

**III. Производство медицинских газов**

**Персонал**

**Помещения и оборудование**

**Помещения**

**Оборудование**

21. (13) Общая система распределения газа с коллекторами медицинского и немедицинского назначения допускается лишь при наличии валидированного метода недопущения обратного потока газа из немедицинской системы в медицинскую.

**Документация**

**Процесс производства**

**Перемещение и доставка криогенных и сжиженных газов**

29. (19) Перемещение криогенных или сжиженных газов с места первичного хранения, включая контроль перед перемещением, должно осуществляться в соответствии с валидированными процедурами, разработанными с целью предотвращения возможной контаминации. Трубопровод, по которому перемещается газ, должен быть оборудован обратным клапаном или другим соответствующим устройством. Гибкие соединения, нестационарные соединительные шланги и средства для соединения перед использованием должны быть промыты потоком соответствующего газа.

**Наполнение и маркировка баллонов и переносных криогенных емкостей**

41. (30) Проверки, проводимые перед операцией наполнения, должны включать:

а) (a) проверку баллонов по утвержденной процедуре в отношении наличия остаточного избыточного давления для каждого баллона:

если баллон оборудован клапаном удержания минимального давления, то при отсутствии сигнала, свидетельствующего о наличии остаточного избыточного давления, должна быть проведена проверка клапана, если клапан функционирует неправильно, баллон должен быть отправлен на техническое обслуживание;

если баллон не оборудован клапаном удержания минимального давления и в баллоне не обнаружено остаточного избыточного давления, такой баллон должен быть отправлен для проведения дополнительных испытаний с целью проверки отсутствия контаминации водой или другими веществами; дополнительные меры могут включать визуальный осмотр внутреннего состояния баллона, который проводится после очистки с использованием валидированного метода;

43. (32) Баллоны, возвращаемые на повторную заправку, должны быть тщательно подготовлены с целью минимизации риска контаминации в соответствии с установленными процедурами. Методики, включающие процедуры откачивания и (или) продувки, должны быть валидированы. Для сжатых газов теоретическое содержание примеси при давлении наполнения 200 бар должно составлять не более 500 объемных частей на миллион при температуре 15°С. Для другого давления определяются эквивалентные значения.

44. (33) С целью минимизации риска контаминации переносные криогенные емкости, возвращаемые на повторную заправку, должны тщательно подготавливаться согласно утвержденным процедурам. В частности, переносные емкости, в которых отсутствует остаточное давление, должны быть подготовлены с использованием валидированного метода.

49. (38) При производстве медицинских газов путем смешивания двух или более различных газов (в линии для наполнения либо непосредственно в баллонах) производитель должен использовать валидированный метод смешивания, который гарантирует, что газы должным образом смешаны в каждом баллоне, и обеспечивает гомогенность смеси.

 **Контроль качества**

51. (40) План отбора проб и объем проводимых испытаний должны отвечать следующим требованиям в отношении баллонов (если в процедурах не установлено иное):

в) (c) если медицинский газ готовится путем смешивания в баллоне двух или более различных газов из одного и того же распределительного коллектора, то газ из каждого баллона должен быть проконтролирован на подлинность и количественное содержание всех компонентов газовой смеси. В отношении вспомогательных веществ (при их наличии) испытание на подлинность может выполняться для одного баллона из цикла наполнения (или для каждого непрерывного цикла наполнения). Меньшее количество баллонов может подвергаться испытаниям в случае использования валидированных автоматизированных систем наполнения;

**Транспортировка газов**

Приложение N 7

к Правилам надлежащей

 производственной практики

(Нумерационный заголовок

в редакции, введенной в действие

 с 11 января 2016 года

приказом Минпромторга России

от 18 декабря 2015 года N 4148 . -

 См.

предыдущую редакцию )

**Производство лекарственных растительных препаратов**

(с изменениями на 18 декабря 2015 года)

**I. Принцип**

**Особенности применения Правил к производству лекарственных растительных препаратов**

\*\* В отношении стадий отжима растений и перегонки (если необходимо, чтобы эти работы составляли неотъемлемую часть операций заготовки с целью сохранения качества продукции в рамках утвержденных спецификаций) считается приемлемым их проведение в условиях заготовки, если культивирование осуществляется в соответствии с GACP. Такие условия следует рассматривать как исключение и обосновывать в документах регистрационного досье. Для таких работ, осуществляемых в условиях заготовки, необходимо обеспечить соответствующую документацию, контроль и валидацию согласно принципам настоящих Правил.

**II. Помещения и оборудование**

**Зоны хранения**

**Производственная зона**

**Оборудование**

 **III. Документация**

**Спецификации на исходное сырье**

11. (8) Для того чтобы соответствовать требованиям, установленным

пунктами 92 -

134 настоящих Правил , в спецификации на лекарственное растительное сырье или лекарственные растительные препараты необходимо включать:

методики количественного определения компонентов с известной терапевтической активностью или, если необходимо, маркеров, а также методы, пригодные для определения возможной контаминации пестицидами и пределы приемлемости в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Российской Федерации, или, при отсутствии фармакопейных требований, соответствующий валидированный метод, если не обосновано иное;

**Технологические инструкции**

 **IV. Контроль качества**

**Отбор проб**

Приложение N 8

к Правилам надлежащей

 производственной практики

(Нумерационный заголовок

в редакции, введенной в действие

 с 11 января 2016 года

приказом Минпромторга России

от 18 декабря 2015 года N 4148 . -

 См.

предыдущую редакцию )

**Отбор проб исходного сырья и упаковочных материалов**

(с изменениями на 18 декабря 2015 года)

**I. Принцип**

**II. Персонал**

**III. Исходное сырье**

3. (2) Подлинность всей серии исходного сырья, как правило, может быть гарантирована только тогда, когда отдельные пробы были отобраны из всех емкостей и испытание на идентичность было проведено для каждой пробы. Допускается отбирать пробы только из части емкостей, если разработана прошедшая валидацию процедура, гарантирующая, что ни одна емкость с исходным сырьем не была неправильно маркирована.

4. (3) При такой валидации необходимо учитывать, по крайней мере, следующие аспекты:

данные о производителе и поставщике (их тип и текущее состояние), а также их понимание требований настоящих Правил;

наличие системы обеспечения качества у производителя исходного сырья;

условия производства, при которых исходное сырье производят и контролируют;

характер и свойства исходного сырья и лекарственных препаратов, для производства которых оно будет использоваться.

5. При такой системе процедура, прошедшая валидацию и освобождающая от проведения испытаний подлинности исходного сырья в каждой поступающей емкости, может быть приемлема для:

исходного сырья, поступающего от одного производителя или с одной производственной площадки;

исходного сырья, поступающего непосредственно от производителя или в емкости, опечатанной производителем, причем этот поставщик имеет безупречную репутацию, и если проводятся регулярные аудиты системы обеспечения качества производителя покупателем (производителем лекарственного препарата) или официально аккредитованным органом.

6. Такая процедура не может удовлетворительно пройти валидацию и использоваться для:

исходного сырья, поставляемого посредниками, когда производитель неизвестен или не подвергается аудиту;

исходного сырья, используемого для производства парентеральных лекарственных препаратов.

 **IV. Упаковочные материалы**

Приложение N 9

к Правилам надлежащей

 производственной практики

(Нумерационный заголовок

в редакции, введенной в действие

 с 11 января 2016 года

приказом Минпромторга России

от 18 декабря 2015 года N 4148 . -

 См.

предыдущую редакцию )

**Производство жидкостей, кремов и мазей**

(с изменениями на 18 декабря 2015 года)

 **I. Принцип**

**II. Помещения и оборудование**

 **III. Производство**

5. (4) Необходимо установить и контролировать качество используемой воды в отношении химической и микробиологической чистоты. Во избежание риска размножения микроорганизмов обслуживание систем подготовки воды должно быть организовано надлежащим образом. После любой химической санитарной обработки систем подготовки воды их необходимо промывать в соответствии с процедурой, прошедшей валидацию, которая гарантирует полное удаление дезинфицирующих средств.

9. (8) Во время фасовки необходимо обеспечить сохранение однородности смесей, суспензий и иных нерасфасованных продуктов. Процессы смешивания и фасовки должны пройти валидацию. Особое внимание необходимо уделять обеспечению однородности смеси в начале, после остановок и в конце процесса наполнения.

Приложение N 10

к Правилам надлежащей

 производственной практики

(Нумерационный заголовок

в редакции, введенной в действие

 с 11 января 2016 года

приказом Минпромторга России

от 18 декабря 2015 года N 4148 . -

 См.

предыдущую редакцию )

**Производство дозированных аэрозольных лекарственных препаратов под давлением для ингаляций**

(с изменениями на 18 декабря 2015 года)

 **I. Принцип**

**II. Общие требования**

**III. Помещения и оборудование**

**IV. Производство и контроль качества**

7. (6) Контейнеры и клапаны необходимо очищать согласно валидированной процедуре, которая соответствует назначению лекарственного препарата и обеспечивает отсутствие любой контаминации, такой как контаминация технологическими вспомогательными материалами (например, смазочными) или микробная контаминация. После очистки клапаны должны храниться в чистых закрытых емкостях, также должны быть приняты меры предосторожности, предотвращающие контаминацию во время последующих операций, например, при отборе проб. Упаковки должны поступать на линию наполнения в чистом виде или очищаться на линии непосредственно перед наполнением.

Приложение N 11

к Правилам надлежащей

 производственной практики

(Нумерационный заголовок

в редакции, введенной в действие

 с 11 января 2016 года

приказом Минпромторга России

от 18 декабря 2015 года N 4148 . -

 См.

предыдущую редакцию )

**Компьютеризированные системы**

(с изменениями на 18 декабря 2015 года)

**I. Принцип**

3. Применение компьютеризированной системы должно быть валидировано, информационно-технологическая инфраструктура должна пройти квалификацию.

**II. Общие требования**

 **Управление рисками (1)**

5. Управление рисками должно применяться в течение жизненного цикла компьютеризированной системы в целях обеспечения безопасности пациентов, целостности данных и качества продукции. В рамках системы управления рисками решения по объему валидационных испытаний и проведению контролей целостности данных должны основываться на обоснованной и документально оформленной оценке рисков компьютеризированной системы.

 **Персонал (2)**

**Поставщики и провайдеры услуг (3)**

7. (3.1) В случае если для поставки, установки, настройки, задания конфигурации, интегрирования, валидации, технического обслуживания (в том числе через удаленный доступ), модификации или поддержания компьютеризированных систем, оказания связанных с ними услуг или обработки данных привлекаются третьи лица (в частности, поставщики, провайдеры услуг), то между производителем и указанными третьими лицами заключаются договоры. Такими договорами рекомендуется устанавливать ответственность третьих лиц за надлежащее исполнение своих обязанностей.

**III. Стадия проекта**

 **Валидация (4)**

11. (4.1) Валидационная документация и отчеты должны охватывать соответствующие стадии жизненного цикла компьютеризированной системы. Производитель должен обосновать свои стандарты, протоколы, критерии приемлемости, процедуры и записи на основе оценки рисков.

12. (4.2) Валидационная документация должна включать записи контроля изменений (если применимо) и отчеты о любых отклонениях, выявленных в ходе процесса валидации.

13. (4.3) Должен быть в наличии текущий перечень (реестр) всех используемых компьютеризированных систем с указанием их функциональности, подпадающей под требования настоящих Правил.

14. Для критических компьютеризированных систем должны быть в наличии подробное текущее описание физических и логических взаимосвязей, потоков данных и интерфейсов с другими системами или процессами, требуемые ресурсы всего компьютерного оборудования и программного обеспечения, доступные меры безопасности.

15. (4.4) Спецификации требований пользователя должны описывать необходимые функции компьютеризированной системы на основе документально оформленной оценки рисков и влияния с точки зрения соблюдения настоящих Правил. Требования пользователя должны прослеживаться на протяжении всего жизненного цикла компьютеризированной системы.

16. (4.5) Производитель должен предпринять все меры, гарантирующие, что компьютеризированная система разработана в соответствии с надлежащей системой управления качеством. Поставщик должен быть оценен соответствующим образом.

17. (4.6) С целью валидации компьютеризированных систем, изготовленных по индивидуальному заказу или модифицированных в соответствии с требованиями заказчика, необходимо разработать документированную процедуру оценки качества и эксплуатационных характеристик компьютеризированной системы на всех этапах ее жизненного цикла с оформлением соответствующих отчетов.

18. (4.7) Необходимо представить доказательства соответствия методов и схем тестирования компьютеризированной системы. В частности, должны быть рассмотрены пределы параметров системы (процесса), границы данных и обработка ошибок. Необходимо документально оформить оценку соответствия применения автоматизированных средств тестирования и режимов их работы.

19. (4.8) Если данные переводятся в другой формат или систему данных, валидация должна включать проверку неизменности значения и смысла данных в процессе их миграции.

 **IV. Стадия эксплуатации**

 **Данные (5)**

 **Контроль точности (6)**

21. Для критических данных, вводимых вручную, необходимо предусмотреть дополнительный контроль точности ввода данных. Этот контроль может осуществляться вторым оператором или с помощью валидированных электронных средств. Критичность и потенциальные последствия ошибочного или неправильного ввода данных в систему должны охватываться системой управления рисками.

 **Хранение данных (7)**

22. (7.1) Данные должны быть защищены от повреждений как физическими, так и электронными мерами. Сохраненные данные должны проверяться на доступность, читаемость и точность. Доступ к данным должен быть обеспечен на протяжении всего периода их хранения.

23. (7.2) Необходимо выполнять регулярное резервное копирование всех необходимых данных. Сохранность и точность резервных копий, а также возможность восстановления данных должны быть проверены в процессе валидации и периодически контролироваться.

 **Распечатки (8)**

 **Контрольные следы (9)**

**Управление изменениями и конфигурацией (10)**

**Периодическая оценка (11)**

28. Компьютеризированные системы должны периодически оцениваться для подтверждения того, что они остаются в валидированном состоянии и соответствуют требованиям настоящих Правил. Такие оценки должны включать, в случае необходимости, оценку текущего диапазона функциональных возможностей, записей отклонений, сбоев, проблем, истории обновлений, отчеты об эксплуатации, надежности, защищенности и о валидационном статусе.

 **Защита (12)**

**Управление инцидентами (13)**

**Электронная подпись (14)**

**Выпуск серии (15)**

**Непрерывность работы (16)**

**Архивирование (17)**

Приложение N 12

к Правилам надлежащей

 производственной практики

(Нумерационный заголовок

в редакции, введенной в действие

 с 11 января 2016 года

приказом Минпромторга России

от 18 декабря 2015 года N 4148 . -

 См.

предыдущую редакцию )

**Использование ионизирующего излучения в производстве лекарственных препаратов**

(с изменениями на 18 декабря 2015 года)

**I. Введение**

**II. Ответственность**

**III. Дозиметрия**

9. (4) Дозиметрия - это измерение поглощенной дозы ионизирующего излучения с помощью дозиметров. Понимание принципов работы и правильное использование техники имеют важное значение для валидации, ввода установки в эксплуатацию и контроля процесса.

**IV. Валидация процесса**

14. (9) Валидация - это действие, доказывающее, что процесс, то есть получение продукцией заданной поглощенной дозы, достигает ожидаемых результатов. Если при использовании ионизирующего излучения в производстве лекарственных средств нормативными правовыми актами Российской Федерации установлены дополнительные требования к валидации, такие требования должны соблюдаться.

**V. Ввод установки в эксплуатацию**

**Общие требования**

**Источники гамма-излучения**

**Конструкция**

**Составление карты дозного поля**

**Радиационные установки с ускорителями электронов**

**Конструкция**

**Составление карты дозного поля**

**Повторный ввод установки в эксплуатацию**

**VI. Помещения**

**VII. Технологический процесс**

36. (29) Контейнеры с продукцией необходимо загружать в соответствии со схемой(ами) загрузки, установленной(ыми) в процессе валидации.

37. (30) Во время процесса дозу облучения для облучаемых контейнеров необходимо контролировать с использованием прошедших аттестацию дозиметрических методик. Зависимость между этой дозой и дозой, поглощенной продукцией внутри контейнера, должна быть установлена при валидации процесса и вводе радиационной установки в эксплуатацию.

**Гамма-излучатель**

**Радиационные установки с ускорителями электронов**

**VIII. Документация**

52. (45) Документация, относящаяся к валидации радиационной установки, должна храниться в течение одного года после истечения срока годности или, по крайней мере, в течение пяти лет после выпуска последней продукции, прошедшей облучение на этой установке, в зависимости от того, какой период дольше.

**IX. Микробиологический контроль**

Приложение N 13

к Правилам надлежащей

 производственной практики

(Нумерационный заголовок

в редакции, введенной в действие

 с 11 января 2016 года

приказом Минпромторга России

от 18 декабря 2015 года N 4148 . -

 См.

предыдущую редакцию )

**Лекарственные препараты для клинических исследований**

(с изменениями на 18 декабря 2015 года)

 **I. Принцип**

5. Производство исследуемых лекарственных препаратов связано с дополнительной сложностью по сравнению с производством зарегистрированных лекарственных препаратов из-за отсутствия установленных процедур, существующих различий в схемах клинических исследований и, как следствие, разных требований к упаковкам, необходимости рандомизации и кодирования (маскирования, использование "слепого" метода), а также из-за большого риска перекрестной контаминации и перепутывания лекарственных препаратов. Кроме того, данные об эффективности и токсичности лекарственного препарата могут быть неполными, валидация процесса может быть неполной или могут использоваться зарегистрированные лекарственные препараты, которые были переупакованы или некоторым образом модифицированы. Персонал производителя должен пройти подготовку по применению настоящих Правил в отношении исследуемых лекарственных препаратов. Должно быть установлено взаимодействие со спонсорами клинических исследований, которые являются ответственными за организацию клинических исследований, включая качество исследуемых лекарственных препаратов. Возросшая сложность технологических процессов требует применения высокоэффективной фармацевтической системы качества.

**Лекарственные препараты, не являющиеся исследуемыми**

**Лицензирование производства и подготовка к применению**

**II. Термины и определения**

**III. Управление качеством**

**IV. Персонал**

**V. Помещения и оборудование**

**VI. Документация**

**Спецификации и инструкции**

**Заказ**

**Досье на лекарственный препарат**

**Регламент и технологические инструкции**

**Инструкции по упаковке**

**Записи по производству, контролю и упаковке серии продукции**

**VII. Производство**

 **Упаковочные материалы**

**Технологические операции**

34. (17) Допускается не проводить валидацию технологических процессов производства исследуемых лекарственных препаратов в объеме, предусматриваемом для серийного производства. В любом случае помещения и оборудование должны быть квалифицированы. Для стерильных лекарственных препаратов валидация процессов стерилизации должна проводиться в том же объеме, что и для зарегистрированных лекарственных препаратов. В соответствующих случаях, для обеспечения безопасности биотехнологических лекарственных препаратов для клинических исследований производитель должен подтвердить эффективность инактивации и (или) удаления вирусов и (или) других примесей биологического происхождения в соответствии с научными принципами и методами, изложенными в соответствующих руководствах.

35. (18) Валидация асептических процессов представляет особую трудность при малых размерах серий продукции. В этих случаях число единиц продукции, наполняемых средами, может быть равно наибольшему размеру серии продукции. При наличии возможности (в том числе для имитации процесса) производитель должен наполнять средами наибольшее число единиц продукции для обеспечения большей достоверности результатов. Наполнение и герметизация являются преимущественно ручными или полуавтоматическими операциями, представляющими риск для стерильности. В связи с этим необходимо уделить повышенное внимание обучению персонала и проведению валидации методов асептического производства с участием каждого оператора.

 **Требования к препарату сравнения**

**Операции по кодированию ("слепой" метод)**

**Код рандомизации**

 **Операции по упаковке**

**Маркировка**

 **VIII. Контроль качества**

52. (34) Поскольку процессы могут быть не окончательно определены или не в полной мере валидированы, необходимо уделять особое внимание испытаниям для обеспечения гарантии того, что каждая серия продукции соответствует спецификации.

**IX. Выдача разрешения на выпуск серий**

**X. Транспортировка**

**XI. Претензии**

**XII. Отзывы и возвраты**

 **Отзывы**

**Возвраты**

Приложение N 14

к Правилам надлежащей

 производственной практики

(Нумерационный заголовок

в редакции, введенной в действие

 с 11 января 2016 года

приказом Минпромторга России

от 18 декабря 2015 года N 4148 . -

 См.

предыдущую редакцию )

**Производство лекарственных препаратов, получаемых из донорской крови или плазмы**

(с изменениями на 18 декабря 2015 года)

 **I. Термины и определения**

**II. Область применения (1)**

**III. Принципы (2)**

 **IV. Управление качеством (3)**

19. (3.6) Для планирования, оценки и документального оформления всех изменений, которые могут оказать влияние на качество и безопасность продукции или прослеживаемость, должна быть установлена надлежащая система контроля изменений. Необходимо оценивать потенциальное влияние предлагаемых изменений. Должна быть определена необходимость дополнительных испытаний или проведения валидации, особенно на стадиях инактивации и удаления вирусов.

**VI. Помещения и оборудование (5)**

31. (5.4) Для того чтобы не создавать риски контаминации текущего производства вирусами, которые используются во время валидационных испытаний, валидация методов снижения количества вирусов не должна проводиться с использованием производственных технических средств. Валидацию в указанном случае необходимо проводить в соответствии с требованиями, установленными соответствующими нормативными правовыми актами Российской Федерации.

**VII. Производство (6)**

**Исходное сырье**

36. (6.5) Замораживание является критической стадией выделения протеинов, которые в плазме являются лабильными, например, факторов свертываемости. По этой причине замораживание должно осуществляться с помощью валидированных методов как можно быстрее после взятия крови. При этом необходимо придерживаться требований Государственной фармакопеи Российской Федерации.

37. (6.6) Условия хранения и транспортировки крови или плазмы к предприятию по фракционированию должны быть определены и документально оформлены на всех этапах цепи поставки. Предприятие по фракционированию необходимо уведомлять о любых отклонениях от установленной температуры. Необходимо использовать оборудование, которое прошло квалификацию, и процедуры, которые прошли валидацию.

 **Оценка и выдача разрешения на выпуск плазмы для фракционирования, используемой как исходное сырье**

 **Обработка плазмы для фракционирования**

42. (6.11) Методы, используемые в процессе вирусной инактивации, необходимо применять со строгим соблюдением валидированных процедур. Такие методы должны соответствовать методам, которые были использованы при валидации процедур вирусной инактивации. Должно проводиться тщательное расследование всех неудавшихся процедур вирусной инактивации. Соблюдение валидированного технологического процесса является особенно важным в процедурах снижения количества вирусов, поскольку какие-либо отклонения могут представлять риски для безопасности готовой продукции. Должны быть в наличии процедуры, которые учитывают указанные риски.

47. (6.16) Должны быть установлены и документально оформлены требования к хранению и транспортировке промежуточной продукции и готовых лекарственных препаратов на всех этапах цепи поставок. Необходимо использовать оборудование, которое прошло квалификацию, и процедуры, которые прошли валидацию.

 **VIII. Контроль качества (7)**

 **IX. Выдача разрешения на выпуск промежуточной и готовой продукции (8)**

**X. Хранение образцов пулов плазмы (9)**

**XI. Удаление отходов (10)**

Приложение N 15

к Правилам надлежащей

 производственной практики

(Нумерационный заголовок

в редакции, введенной в действие

 с 11 января 2016 года

приказом Минпромторга России

от 18 декабря 2015 года N 4148 . -

 См.

предыдущую редакцию )

**Квалификация и валидация**

(с изменениями на 18 декабря 2015 года)

 **I. Принцип**

1. В настоящем Приложении изложены требования к квалификации и валидации, применимые к производству лекарственных препаратов. С целью доказательства соответствия параметров критических процессов (оборудования) заданным требованиям производители должны проводить валидацию процессов и оборудования, используемых при производстве лекарственных средств. Валидация также проводится при существенных изменениях в помещениях, оборудовании и процессах, которые могут оказать влияние на качество продукции. Для определения состава и объема работ по валидации необходимо использовать подход, основанный на оценке рисков.

 **II. Планирование валидации**

2. Всю деятельность по валидации необходимо планировать. Ключевые элементы программы валидации необходимо четко определить и оформить документально в основном плане валидации или аналогичных документах.

3. Основной план валидации должен быть обобщающим документом, составленным в лаконичной, точной и ясной форме.

4. Основной план валидации должен содержать, в частности, следующую информацию:

а) (a) цель проведения валидации;

б) (b) организационную схему деятельности по валидации;

в) (c) перечень всех помещений, систем, оборудования и процессов, подлежащих валидации;

г) (d) форму документации в виде формы, которую следует использовать для протоколов и отчетов;

д) (e) планирование и график выполнения работ;

е) (f) контроль изменений;

ж) (g) ссылки на существующие документы.

5. В случае осуществления крупных проектов может возникнуть необходимость составления отдельных основных планов валидации.

 **III. Документация**

6. Необходимо разработать письменный протокол с указаниями относительно того, каким образом будут проведены квалификация и валидация. Такой протокол должен быть проверен и утвержден. В протоколе должны быть указаны критические этапы и критерии приемлемости.

7. Должен быть подготовлен отчет с перекрестными ссылками на протокол квалификации и (или) валидации, обобщающий полученные результаты, содержащий комментарии относительно любых замеченных отклонений и выводы, включая рекомендуемые изменения, необходимые для устранения отклонений. Любые изменения, внесенные в план, который приведен в протоколе, необходимо оформлять документально с соответствующим обоснованием.

8. После успешного завершения квалификации необходимо оформить официальное письменное разрешение для перехода к следующему этапу квалификации и валидации.

 **IV. Квалификация**

 **Квалификация проекта**

9. Первым элементом проведения валидации новых помещений, систем или оборудования является квалификация проекта.

10. Необходимо показать и документально оформить соответствие проекта требованиям настоящих Правил.

 **Квалификация монтажа**

11. Квалификацию монтажа необходимо проводить для новых или модифицированных помещений, систем и оборудования.

12. Квалификация монтажа должна включать следующие элементы (но не ограничиваться ими):

а) (a) проверку монтажа оборудования, трубопроводов, вспомогательных систем и приборов на соответствие утвержденному проекту, включая техническую документацию, чертежи и спецификации;

б) (b) оценку полноты и сопоставление инструкций поставщика по эксплуатации и работе, а также требований к техническому обслуживанию;

в) (c) оценку требований к калибровке;

г) (d) проверку материалов, использованных в конструкциях.

 **Квалификация функционирования**

13. Квалификация функционирования должна следовать за квалификацией монтажа.

14. Квалификация функционирования должна включать следующие элементы (но не ограничиваться ими):

а) (a) испытания, исходя из знаний о процессах, системах и оборудовании;

б) (b) испытания функционирования оборудования при рабочих параметрах, равных верхним и нижним допустимым пределам, то есть в условиях "наихудшего случая".

15 Успешное завершение квалификации функционирования должно способствовать окончательному оформлению инструкций по калибровке, эксплуатации и очистке, проведению обучения операторов, а также установлению требований к профилактическому техническому обслуживанию. Только после этого заказчиком может проводиться приемка помещений, систем и оборудования.

 **Квалификация эксплуатации**

16. Квалификация эксплуатации выполняется после успешного завершения квалификации монтажа и квалификации функционирования.

17. Квалификация эксплуатации должна включать следующие элементы (но не ограничиваться ими):

а) (a) испытания с использованием материалов, применяемых в производстве, выбранных заменителей с аналогичными свойствами или моделирующего препарата, разработанные на основании знаний о процессе, а также о технических средствах, системах или оборудовании;

б) (b) испытания при рабочих параметрах, равных верхним и нижним допустимым предельным значениям.

18. Несмотря на то, что квалификация эксплуатации рассматривается как отдельный этап работ, в некоторых случаях целесообразно проводить ее совместно с квалификацией функционирования.

 **Квалификация установленных (используемых) технических средств, помещений и оборудования**

19. Необходимо иметь данные, обосновывающие и подтверждающие соответствие рабочих критических параметров заданным требованиям. Инструкции по калибровке, очистке, профилактическому техническому обслуживанию и эксплуатации, а также по обучению операторов и ведению отчетов должны быть документально оформлены.

 **V. Валидация процесса**

 **Общие требования**

20. Требования и принципы, изложенные в настоящем Приложении, применимы к производству лекарственных форм. Они распространяются на первоначальную валидацию новых процессов, последующую валидацию измененных процессов и повторную валидацию.

21. Валидация процесса, как правило, должна быть завершена до начала реализации и продажи лекарственного препарата (перспективная валидация). В исключительных случаях, когда такая валидация невозможна, может возникнуть необходимость проведения валидации процессов во время текущего производства (сопутствующая валидация). Процессы, которые уже проводились в течение некоторого времени, также подлежат валидации (ретроспективная валидация).

22. Используемые помещения, системы и оборудование должны быть квалифицированы, а аналитические методики испытаний - валидированы. Персонал, принимающий участие в проведении валидации, должен быть соответствующим образом обучен.

23. Необходимо проводить периодическую оценку помещений, систем, оборудования и процессов с целью подтверждения их работы в соответствии с заданными требованиями.

 **Перспективная валидация**

24. Перспективная валидация должна включать следующие элементы (но не ограничиваться ими):

а) (a) краткое описание процесса;

б) (b) перечень критических стадий процесса, подлежащих исследованию;

в) (c) перечень используемых помещений и оборудования (включая измерительное, контрольное, регистрирующее оборудование) с указанием сведений об их калибровке;

г) (d) спецификации на готовую продукцию при выпуске;

д) (e) при необходимости перечень аналитических методик;

е) (f) предлагаемые точки контроля в процессе производства и критерии приемлемости;

ж) (g) при необходимости дополнительные испытания, которые необходимо провести, вместе с критериями приемлемости и валидацией аналитических методик;

з) (h) план отбора проб;

и) (i) методы регистрации и оценки результатов;

к) (j) функции и обязанности;

л) (k) предполагаемый график выполнения работ.

25. С помощью установленного процесса (используя компоненты, соответствующие спецификациям) можно произвести ряд серий готовой продукции при обычных условиях. Теоретически количество выполненных производственных циклов и сделанных наблюдений должно быть достаточным для того, чтобы позволить установить обычную степень изменчивости и тенденции, а также получить необходимое количество данных для оценки. Для валидации процесса считается достаточным выполнить три последовательные серии или цикла, при которых параметры находятся в заданных пределах.

26. Размер серии при валидации должен быть равным размеру серии при промышленном выпуске продукции.

27. Если предполагается продажа или поставка серий, произведенных при валидации, то условия их производства должны полностью соответствовать регистрационному досье и требованиям настоящих Правил, включая удовлетворительный результат проведения валидации.

 **Сопутствующая валидация**

28. В исключительных случаях допускается начинать серийное производство до завершения программы валидации.

29. Решение о проведении сопутствующей валидации должно быть обосновано, документально оформлено и утверждено лицами, имеющими соответствующее полномочие.

30. Требования к документации для сопутствующей валидации являются такими же, как и требования, установленные для перспективной валидации.

 **Ретроспективная валидация**

31. Ретроспективная валидация может проводиться только для хорошо отработанных процессов. Проведение ретроспективной валидации не допускается, если в состав продукции, технологический процесс или оборудование недавно были внесены изменения.

32. Ретроспективная валидация указанных процессов основывается на предшествующих данных. При этом требуются составление специального протокола и отчета, а также проведение обзора данных предшествующей эксплуатации с выдачей заключения и рекомендаций.

33. Источники данных для такой валидации должны включать (но не ограничиваться ими) записи по производству и упаковке серий продукции, контрольные карты производства, журналы проведения технического обслуживания, данные об изменениях в персонале, исследования возможностей процесса, данные о готовой продукции, в том числе карты тенденций, а также результаты изучения ее стабильности при хранении.

34. Серии продукции, отобранные для проведения ретроспективной валидации, должны являться представительной выборкой для всех серий, произведенных в течение рассматриваемого периода, в том числе всех серий, не соответствующих спецификациям. Количество серий продукции должно быть достаточным для того, чтобы доказать стабильность процесса. При проведении ретроспективной валидации процесса могут понадобиться дополнительные испытания архивных образцов для получения необходимого количества или необходимого вида данных.

35. Для оценки стабильности процесса при проведении ретроспективной валидации необходимо выполнить анализ данных по 10-30 последовательно произведенным сериям, однако при наличии соответствующего обоснования количество исследуемых серий может быть уменьшено.

 **VI. Валидация очистки**

36. Валидацию очистки необходимо проводить для того, чтобы подтвердить эффективность процедуры очистки. Обоснование выбранных пределов для переносимых остатков продукта, моющих средств, а также микробной контаминации должно основываться на свойствах применяемых материалов. Эти предельные значения должны быть реально достижимыми и проверяемыми.

37. Для обнаружения остатков или контаминантов необходимо использовать валидированные аналитические методики. Предел обнаружения для каждой аналитической методики должен быть достаточным для того, чтобы обнаружить установленный допустимый уровень остатка или контаминанта.

38. Как правило, необходимо проводить валидацию только процедур очистки поверхностей оборудования, контактирующих с продукцией. Однако необходимо уделять внимание и деталям оборудования, не контактирующим с продукцией. Необходимо проводить валидацию длительности интервалов времени между окончанием процесса и очисткой, а также между очисткой и началом следующего процесса. Должны быть определены методы очистки и интервалы времени между проведением очистки.

39. Для процедур очистки, связанных с очень сходными продуктами и процессами, допускается выбрать представительный ряд сходных продуктов и процессов. В таких случаях можно провести одно валидационное исследование с использованием подхода "наихудший случай", при котором учтены все критические факторы.

40. Для валидации процедуры очистки достаточно успешного проведения трех последовательных циклов очистки.

41. Метод "испытывать до тех пор, пока не будет чисто" не заменяет валидацию процедуры очистки.

42. Если удаляемые вещества являются токсичными или опасными, то в порядке исключения вместо них можно использовать препараты, моделирующие физико-химические свойства таких веществ.

 **VII. Контроль изменений**

43. Производитель должен утвердить процедуры с описанием действий, которые необходимо предпринять, если предполагается изменение исходного сырья, компонентов продукта, технологического оборудования, параметров окружающей производственной среды (или участка), способа производства или метода контроля или любое другое изменение, которое может повлиять на качество продукции или воспроизводимость процесса. Процедуры контроля изменений должны обеспечить получение достаточного количества данных для подтверждения того, что измененный процесс позволяет получать продукцию требуемого качества, соответствующую утвержденным спецификациям.

44. На все изменения, которые могут оказать влияние на качество продукции или воспроизводимость процесса, должны быть поданы заявки в рамках фармацевтической системы качества. Такие изменения должны быть документально оформлены, утверждены. Необходимо оценить возможное влияние изменений в помещениях, системах и оборудовании на продукцию, в том числе провести анализ рисков. Должны быть определены необходимость и объем повторной квалификации и повторной валидации.

 **VIII. Повторная валидация**

45. Необходимо проводить периодическую оценку помещений, систем, оборудования и процессов, включая процедуры очистки, для подтверждения их соответствия заданным требованиям. Если существенные изменения отсутствуют, то вместо повторной валидации достаточно составить отчет, свидетельствующий о том, что помещения, системы, оборудование и процессы соответствуют установленным требованиям.

Приложение N 16

к Правилам надлежащей

 производственной практики

(Нумерационный заголовок

в редакции, введенной в действие

 с 11 января 2016 года

приказом Минпромторга России

от 18 декабря 2015 года N 4148 . -

 См.

предыдущую редакцию )

**Подтверждение уполномоченным лицом соответствия серии продукции с целью ее выпуска**

(с изменениями на 18 декабря 2015 года)

**I. Область применения (1)**

**II. Принцип (2)**

**III. Введение (3)**

**IV. Общие требования (4)**

**V. Проведение испытаний и выпуск серии продукции, произведенной в Российской Федерации (5)**

**VI. Обязанности уполномоченного лица (6)**

26. (6.1) Перед осуществлением процедуры подтверждения соответствия серии готовой продукции до момента ее выпуска уполномоченное лицо должно убедиться, в частности, в выполнении следующих требований:

в) (c) основные процессы производства и методы контроля валидированы, учтены фактические условия производства и досье на серию продукции;

Приложение N 17

к Правилам надлежащей

 производственной практики

(Нумерационный заголовок

в редакции, введенной в действие

 с 11 января 2016 года

приказом Минпромторга России

от 18 декабря 2015 года N 4148 . -

 См.

предыдущую редакцию )

**Выпуск по параметрам**

(с изменениями на 18 декабря 2015 года)

 **I. Принцип (1)**

**II. Выпуск по параметрам (2)**

**III. Выпуск по параметрам для стерильной продукции (3)**

5. (3.1)

Пунктами 5 -

21 настоящего Приложения  установлены требования к выпуску по параметрам готовой продукции без проведения испытания на стерильность. Исключение испытания на стерильность является правомерным только при наличии успешного подтверждения того, что заранее установленные условия при валидации процесса стерилизации были достигнуты.

6. (3.2) Испытания на стерильность позволяют обнаружить только значительные нарушения в системе обеспечения стерильности.

7. (3.3) Выпуск по параметрам допускается только в том случае, если параметры процесса стерилизации серии продукции гарантируют, что валидированный процесс стерилизации обеспечивает стерильность продукции.

15. (3.11) Разработка и первичная валидация продукта должны обеспечивать, что при соблюдении всех соответствующих условий будет выпускаться продукция одинакового качества.

возможность перепутывания продукции, прошедшей и не прошедшей стерилизацию, что обеспечивается путем физического разделения продукции или использованием электронных систем, прошедших валидацию.

19. (3.15) Записи по стерилизации необходимо проверять на соответствие требованиям спецификации с привлечением не менее двух независимых систем контроля. Такой контроль может проводиться двумя сотрудниками или сотрудником и компьютерной системой, прошедшей валидацию.

20. (3.16) Перед выпуском каждой серии продукции необходимо дополнительно подтвердить следующее:

срок действия валидации стерилизатора для данной загрузки не истек.

**IV. Термины и определения**

22. Для целей настоящего Приложения используются следующие основные понятия:

**система обеспечения стерильности** - комплекс мер по обеспечению стерильности продукции. Для лекарственных препаратов, подлежащих финишной стерилизации, этот комплекс мер включает в себя следующее:

ж) (g) систему качества в целом, в том числе систему обеспечения стерильности, а именно: контроль изменений, обучение персонала, наличие утвержденных производителем инструкций, контроль при выпуске продукции, плановое техническое обслуживание, анализ сбоев в работе, предотвращение ошибок по вине персонала, валидацию, калибровку (поверку).

Приложение N 18 (19)

к Правилам надлежащей

 производственной практики

(Нумерационный заголовок

в редакции, введенной в действие

 с 11 января 2016 года

приказом Минпромторга России

от 18 декабря 2015 года N 4148 . -

 См.

предыдущую редакцию )

**Контрольные и архивные образцы**

(с изменениями на 18 декабря 2015 года)

**I. Область применения (1)**

**II. Принцип (2)**

**III. Длительность хранения (3)**

**IV. Количество контрольных и архивных образцов (4)**

 **V. Условия хранения (5)**

**VI. Соглашения (6)**

 **VII. Контрольные образцы. Общие положения (7)**

20. (7.1) Контрольные образцы предназначены для проведения анализа и должны быть легко доступны для лаборатории, имеющей валидированные методики проведения такого анализа. Образцы исходного сырья, используемого в производстве лекарственных препаратов в Российской Федерации, и образцы готовой продукции должны храниться на той производственной площадке, на которой осуществляется производство готовых лекарственных препаратов.

**VIII. Архивные образцы. Общие положения (8)**

**IX. Контрольные и архивные образцы продукции, импортируемой (реализуемой) несколькими организациями оптовой торговли лекарственными средствами (9)**

**X. Контрольные и архивные образцы в случае ликвидации производителя (10)**