

## Приложение 14

### Производство лекарственных средств из крови или плазмы человека

#### Термины и определения

**Кровь** (blood): Цельная кровь, заготовленная от одного донора и обработанная для переливания или дальнейшего производства.

**Компоненты крови** (blood components): Используемые для лечебных целей составляющие крови (эритроциты, лейкоциты, плазма, тромбоциты), которые могут быть приготовлены центрифугированием, фильтрацией и замораживанием с использованием методов, установленных в банке крови.

**Организация по взятию и проверке крови** (establishment): организация, которая отвечает за любой аспект взятия и проверки донорской крови или компонентов крови независимо от их дальнейшего предназначения, а также за их обработку, хранение и поставку в случае, когда они предназначены для трансфузии. Этот термин не распространяется на банки крови в больницах, но распространяется на организации, в которых проводят плазмаферез;

**Препараты крови** (medicinal products derived from blood or plasma; blood product\*): Лекарственные средства, получаемые из крови или плазмы человека.

**Фракционирование, предприятие по фракционированию** (fractionation, fractionation plant): технологический процесс (предприятие по фракционированию), во время которого выделяют компоненты плазмы с помощью различных физических и химических методов, например, осаждение, хроматография.

**Лекарственные средства, получаемые из донорской крови или плазмы** (medicinal products derived from human blood or human plasma): лекарственные средства основе компонентов крови, произведенные промышленным способом на государственных или частных предприятиях.

**Плазма для фракционирования** (plasma for fractionation): жидкая часть донорской крови, которая остается после отделения клеточных компонентов крови, отобранная в контейнер с антикоагулянтом, либо которая остается после сепарации с помощью непрерывной фильтрации или центрифугирования крови с антикоагулянтом во время процесса афереза. Плазма для фракционирования предназначена для производства лекарственных средств, получаемых из плазмы, например, альбумина, факторов свертываемости и иммуноглобулинов человека, которые описаны в Государственной фармакопее Российской Федерации.

**Основное досье на плазму** (Plasma Master File): отдельный документ, который не входит в регистрационное досье на лекарственное средство. Этот документ содержит всю необходимую подробную информацию в отношении характеристик цельной донорской плазмы, используемой как исходный материал и/или сырье для производства промежуточных фракций, вспомогательных веществ и активных фармацевтических субстанций, которые являются частью плазмы, лекарственных средств или медицинских изделий.

**обработка** (processing): любой из этапов получения компонентов крови, который осуществляется после взятия крови перед получением компонента крови, например, сепарация и замораживание компонентов крови. В настоящем приложении под обработкой дополнительно понимают выполняемые в организациях по взятию крови операции, которые являются специфическими для плазмы, используемой для фракционирования.

**Уполномоченное лицо** (qualified person): см. приложение 16 к настоящему стандарту.

**Ответственное лицо** (Responsible Person): специально назначенное лицо в организации по взятию и проверке крови, которое несет ответственность за:

- обеспечение того, что кровь или ее компоненты были взяты и проверены в каждой единице независимо от их предназначения, а также за то, что (в случае предназначения для трансфузии) их обработка, хранение и отпуск были произведены в соответствии с законодательством Российской Федерации;

- предоставление уполномоченным федеральным органам исполнительной власти необходимой информации относительно предписаний, разрешений, аккредитации или лицензирования;

- выполнение в организации по взятию и проверке крови всех требований законодательства Российской Федерации.

Ответственное лицо должно следоватьую квалификацию и опыт работы:

- иметь высшее медицинское или биологическое образование;
- иметь стаж работы не менее двух лет в одной или нескольких организациях по взятию и проверке крови, осуществляющих забор и (или) испытания крови человека, ее компонентов, или их получение, хранение и распределение.

**программа фракционирования по договору для третьих стран** (third countries contract frac-

\* Определение дано по Директиве ЕС 2002/98/ЕС (прим. разработчика стандарта).

tionation program): фракционирование по договору на предприятии по фракционированию или производству лекарственных средств из донорской плазмы, которое находится в Российской Федерации, с использованием исходных материалов из других стран, при этом произведенная продукция не предназначена для применения в Российской Федерации.

### 1 Область применения

1.1 Данное приложения распространяются на лекарственные средства, получаемые из донорской крови или плазмы, фракционированной в Российской Федерации или импортированной в Российскую Федерацию. Настоящее Приложение распространяется также на исходные материалы и сырье для таких лекарственных средств (например, донорскую плазму). Установленные настоящим Приложением требования применимы также к стабильным фракциям донорской крови или плазмы (например, альбумина), которые включают в медицинские изделия.

1.2 Данное приложение устанавливает специальные требования GMP к производству, хранению и транспортированию донорской плазмы, используемой для фракционирования и для производства лекарственных средств, получаемых из донорской крови или плазмы.

1.3 Данное приложение устанавливает специальные условия в случаях импорта исходных материалов из третьих стран, а также в случаях программ фракционирования по договору для третьих стран.

1.4 Данное приложение не распространяется на компоненты крови, предназначенные для трансфузии.

### 2 Основные принципы

2.1 Лекарственные средства, получаемые из донорской крови или плазмы (а также их активные фармацевтические субстанции, используемые как исходных материалы), должны соответствовать требованиям настоящего стандарта и регистрационному досье на лекарственное средство. Они рассматриваются как биологические лекарственные средства. Исходные материалы для них содержат биологические субстанции, такие как человеческие клетки или жидкости (включая кровь или плазму). Исходные материалы, вследствие биологической природы их происхождения, имеют характерные особенности. Например, исходные материалы могут быть загрязнены инфицирующими агентами, в особенности вирусами. Поэтому качество и безопасность таких лекарственных средств зависят от контроля исходных материалов и источника их происхождения, а также от дальнейших технологических процессов, включая проверку на инфекционные маркеры, удаление и инактивацию вирусов.

2.2 Все фармацевтические субстанции, используемые как исходный материалы для лекарственных средств, должны отвечать требованиям настоящего стандарта. В отношении взятия и проверки исходных материалов, получаемых из донорской крови или плазмы, нужно выполнять следующие требования. Взятие и проверка должны проводиться в соответствии с системой обеспечения качества, требованиями нормативных правовых актов Российской Федерации и спецификациями. Следует выполнять установленные требования к прослеживаемости от донора до реципиента и в отношении уведомлений о побочных действиях и нежелательных реакциях. При этом необходимо руководствоваться Государственной фармакопеей Российской Федерации.

2.3 Ввезенные из третьих стран исходные материалы для производства лекарственных средств из донорской крови или плазмы, если эти лекарственные средства предназначены для применения или реализации в Российской Федерации, должны отвечать нормам не ниже, чем действующие в Российской Федерации нормы в отношении систем качества для организаций по взятию и проверке крови. Также должны соблюдаться установленные нормативными правовыми актами Российской Федерации требования по прослеживаемости от донора до реципиента и в отношении уведомлений о побочных действиях и нежелательных реакциях и обеспечиваться соответствие установленными требованиями к крови и ее компонентам.

2.4 При выполнении программ фракционирования по договору с третьими странами исходные материалы, ввезенные из других стран, должны соответствовать установленным нормативными правовыми актами Российской Федерации требованиям. Работы, проводимые в Российской Федерации, должны в полной мере соответствовать настоящему стандарту. Следует выполнять требования к системам качества для организаций по взятию и проверке крови. Также выполнять требования к прослеживаемости от донора до реципиента и в отношении уведомлений о побочных действиях и нежелательных реакциях и обеспечиваться соответствие действующим требованиям к крови и ее компонентам.

2.5 Настоящий стандарт распространяются на все стадии после взятия и проверки крови (например, обработка, включая разделение, замораживание, хранение и транспортировка к производителю). Как правило, за выполнение этих требований несет ответственность уполномоченное лицо производителя. Если специфические этапы обработки предназначенной для фракционирования плазмы проводятся в организации по взятию и проверке крови, то в такой организации может быть специально назначено уполномоченное лицо, но его присутствие и ответственность могут не совпа-

дать с присутствием и ответственностью ответственного лица. Для обеспечения того, что обязанности уполномоченного лица, предусмотренные нормативными правовыми актами Российской Федерации, выполняются надлежащим образом, предприятие по фракционированию (производитель лекарственных средств) должно заключить договор с организацией по взятию и проверке крови в соответствии с главой 7 Части I настоящего стандарта, куда рекомендуется включать обязанности и подробные требования для обеспечения качества. Ответственное лицо организации по взятию и проверке крови и уполномоченное лицо предприятия по фракционированию (производству лекарственных препаратов, см. п. 3.5 Части I настоящего стандарта) должны принимать участие в подготовке договора. Уполномоченное лицо должно обеспечить проведение аудитов по проверке того, что организация по взятию и проверке крови исполняет условия договора,

2.6 Специальные требования к документации и другие мероприятия в отношении исходных материалов для получаемых из плазмы лекарственных средств указывают в основном досье на плазму.

### 3 Обеспечение качества

3.1 Обеспечение качества распространяется на все стадии от отбора доноров до поставки готовой продукции. Следует выполнять установленные требования к прослеживаемости, включая начальный этап до поставки плазмы на предприятие по фракционированию, взятие и проверку донорской крови или плазмы, предназначенной для производства лекарственных средств.

3.2 Сбор крови или плазмы, которые используются в качестве исходных материалов в производстве лекарственных средств, следует проводить в организациях по взятию и проверке крови, а проверку - в лабораториях, которые применяют системы качества, отвечающие установленным требованиям, имеют разрешение, выданное в установленном порядке, и подлежат регулярному инспектированию в соответствии с законодательством. При наличии у производителя программ фракционирования по договорам для третьих стран он обязан уведомить об этом уполномоченный федеральный орган исполнительной власти.

3.3 При ввозе плазмы из третьих стран она должна поставляться только утвержденными поставщиками (например, организациями по взятию и проверке крови, включая внешние склады). Такие поставщики должны быть указаны в спецификациях на исходные материалы, подготовлены предприятием по фракционированию или производителем, согласованы уполномоченным лицом предприятия по фракционированию, расположенного в Российской Федерации, и утверждены в установленном порядке. Оценка и выдача разрешения на использование плазмы (плазмы для фракционирования) как исходного материала осуществляется в соответствии с п. 6.8 Части I настоящего стандарта.

3.4 Предприятие по фракционированию или производитель готовых лекарственных средств должны проводить оценку поставщиков, включая аудит в соответствии с утвержденными инструкциями. Следует проводить повторную оценку квалификации поставщиков с установленной периодичностью и с учетом оценки рисков.

3.5 Предприятие по фракционированию или производитель готовых лекарственных средств должны заключить договоры с организациями по взятию и проверке крови, которые являются поставщиками. В такие договоры рекомендуется включать, как минимум, следующие условия:

- определение обязанностей и ответственности;
- требования к системе качества и документации;
- критерии отбора доноров и проведение испытаний;
- требования к сепарации крови на компоненты крови и плазму;
- требования к замораживанию плазмы;
- хранение и транспортирование плазмы;
- прослеживаемость и информирование после сдачи и взятия крови (в том числе о побочных эффектах).

На предприятии по фракционированию или у производителя лекарственных средств должны быть результаты испытаний всех единиц исходных материалов, поставленных организацией по взятию и проверке крови. Договоры субподряда следует заключать в письменной форме.

3.6 Для планирования, оценки и документального оформления всех изменений, которые могут оказать влияние на качество и безопасность продукции или прослеживаемость, должна быть предусмотрена система контроля изменений. Следует оценивать возможное влияние предлагаемых изменений. Должна быть определена необходимость дополнительных испытаний или проведения аттестации, особенно на стадиях инактивации и удаления вирусов.

3.7 Для минимизации рисков, связанных с инфицирующими агентами, в том числе новыми, следует предусмотреть меры безопасности с учетом анализа рисков, чтобы:

определить время удерживания материалов (время внутреннего карантина) перед обработкой плазмы, чтобы изъять дозы, которые вызывают сомнения (дозы, взятые в течение определенного периода в соответствии с действующими требованиями, прежде чем будет установлено, что дозы, взятые от доноров с высоким риском, должны быть исключены из обработки, например, при положительном результате контроля);

## Правила GMP ЕС 2019

- учитывать все факторы, связанные со снижением количества вирусов и (или) испытаниями на инфицирующие агенты или их аналоги;

определить возможности снижения количества вирусов, определить размер серии исходного сырья и другие существенные аспекты процесса производства.

### 4 Прослеживаемость и мероприятия, проводимые после взятия крови

4.1 Следует организовать систему контроля, позволяющую проследить каждую сданную дозу крови или плазмы от донора и процедуры ее взятия через организацию по взятию и проверке крови до серии лекарственного средства, а также в обратном направлении.

4.2 Следует определить ответственность за прослеживаемость продукции (пропуски чего-либо должны быть исключены):

от донора и дозы, взятой в организации по взятию и проверке крови, до предприятия по фракционированию (входит в обязанности ответственного лица организации по взятию и проверке крови);

от предприятия по фракционированию до производителя лекарственного средства или медицинского изделия и любого субподрядчика (входит в обязанности уполномоченного лица).

4.3 Данные, необходимые для полной прослеживаемости, должны храниться не менее 30 лет, если иное не установлено иное.

4.4 В договоры, согласно п. 3.5 данного приложения, между организациями по взятию и проверке крови (в том числе контрольными лабораториями) и предприятием по фракционированию или производителем, должны включать условия прослеживаемости и выполнения мероприятий после взятия крови по всей цепи от взятия плазмы до всех производителей, ответственных за выдачу разрешения на выпуск готовой продукции.

4.5 Организации по взятию и проверке крови должны уведомлять предприятие по фракционированию или производителя о любом случае, который может повлиять на качество или безопасность продукции, а также сообщать другую важную информацию, полученную после приема донора или выдачи разрешения на выпуск плазмы, например, обратную информацию (информацию, полученную после взятия крови). Если предприятие по фракционированию или производитель находятся другой стране, то информацию следует сообщать производителю, находящемуся в Российской Федерации, ответственному за выдачу разрешения на выпуск лекарственных средств. В обоих случаях такая информация, если она имеет отношение к качеству и безопасности готовой продукции, должна быть доведена до сведения соответствующего надзорного органа.

4.6 В случае если результатом инспектирования надзорным органом организации по взятию и проверке крови является отзыв лицензии, необходимо также направить уведомление в соответствии с 4.5 данного приложения.

4.7 Инструкции должны регламентировать обращение информации, полученной после взятия крови. При этом должны быть учтены лицензионные требования и процедуры информирования надзорного органа. Мероприятия, проводимые после взятия крови, должны осуществляться в соответствии с действующими требованиями.

### 5 Помещения и оборудование

5.1 В целях сведения к минимуму возможности микробного загрязнения или внесения постороннего материала в серию плазмы, оттаивание и объединение единиц плазмы должны выполняться в зонах не ниже D по приложению 1 к настоящему стандарту. Следует носить одежду в соответствии с классом чистоты, маски для лица и перчатки. Все другие открытые операции в ходе технологического процесса следует выполнять в условиях, соответствующих приложению 1 к настоящему стандарту.

5.2 Следует регулярно контролировать параметры окружающей среды согласно приложению 1 к настоящему стандарту, особенно при открывании контейнеров с плазмой и в течение последующих оттаивания и объединении. Должны быть установлены допустимые значения для параметров.

5.3 При производстве лекарственных препаратов, получаемых из донорской плазмы, следует предусматривать инактивацию или удаление вирусов и принимать меры по предотвращению перекрестного загрязнения обработанной продукции и необработанной продукцией. Для стадий технологического процесса, которые проводятся после инактивации вирусов необходимо использовать специально предназначенные выделенные помещения и оборудование.

5.4 Не допускается проведение аттестации методов снижения числа (инактивации) вирусов в производственных помещениях и на оборудовании, с целью исключения их загрязнения вирусами, которые используются во время испытаний. Аттестацию следует проводить в соответствии с установленными требованиями.

## **6 Производство**

### **Исходные материалы**

6.1 Исходные материалы должны отвечать требованиям Государственной фармакопеи Российской Федерации и условиям регистрационного досье, в том числе в основного досье плазмы. Эти условия включаются в договор между организацией по взятию и проверке крови и предприятием по фракционированию, либо производителем (п. 3.5 данного приложения), предусмотрев контроль в рамках системы качества.

6.2 Исходное сырье для программ фракционирования по договору для третьих стран должно соответствовать требованиям п. 2.4 данного приложения.

6.3 В зависимости от типа сбора (например, сбор цельной крови или автоматический аферез) могут потребоваться различные стадии обработки. Все стадии обработки, например, разделение (в том числе центрифугирование), отбор проб, маркировка, замораживание должны быть регламентированы инструкциями.

6.4 Следует не допускать перепутывания единиц и образцов, особенно во время маркировки, а также загрязнения, например, при отрезании сегментов трубок или укупоривании контейнеров.

6.5 Замораживание является критической стадией выделения белков, которые в плазме являются лабильными, например, факторов свертываемости. По этой причине замораживание должно осуществляться с помощью аттестованных методов как можно быстрее после взятия крови в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Российской Федерации.

6.6 Условия хранения и транспортирования крови или плазмы к предприятию по фракционированию должны быть определены и оформлены документально на всех этапах цепи поставки. Следует извещать предприятие по фракционированию о любых отклонениях от установленной температуры. Следует использовать аттестованные (испытанные) методы и оборудование.

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

6.7 Разрешение на выпуск плазмы для фракционирования (например, из карантин) может дано только при выполнении условий системы качества (и инструкций), которые обеспечивают требуемое качество для производства готовой продукции. Плазма может быть поставлена предприятию по фракционированию или производителю только после документального подтверждения ответственным лицом (или в случае взятия крови или плазмы в третьих странах - лицом с аналогичными обязанностями и квалификацией) того, что плазма для фракционирования соответствует требованиям и спецификациям, установленным в соответствующих договорах, а также того, что все стадии были выполнены в соответствии с настоящим стандартом.

6.8 Уполномоченное лицо должно дать разрешение на использование всех контейнеров с плазмой для фракционирования при их поступлении на предприятие по фракционированию. Уполномоченное лицо должно подтвердить, что плазма соответствует всем требованиям Государственной фармакопеи Российской Федерации, удовлетворяет условиям регистрационного досье, в том числе основного досье плазмы, или в случае использования плазмы для программ фракционирования по договору для третьих стран всем требованиям, предусмотрены п. 2.4. данного приложения.

### **Обработка плазмы для фракционирования**

6.9 Стадии процесса фракционирования различаются в зависимости от продукции и производителя. Как правило, они включают различные операции фракционирования, а некоторые из них могут способствовать инактивации или удалению возможных загрязнений.

6.10 Следует установить и выполнять требования к процессам объединения, отбора проб из объединенной плазмы, фракционирования и инактивации или удаления вирусов.

6.11 При выполнении процесса инактивации вирусов следует использовать аттестованные методы, которые должны соответствовать методам, которые были использованы при исследовании инактивации вирусов. Необходимо проводить тщательное расследование всех неудавшихся процедур инактивации вирусов. Особо важно значение имеет выполнение аттестованного технологического процесса при снижении числа вирусов, поскольку какие-либо отклонения могут представлять риск для безопасности готовой продукции. Следует иметь инструкцию по анализу указанных рисков.

6.12 Повторную обработку или переработку допускается выполнять только после анализа рисков для качества и только на определенных стадиях технологического процесса, что указывается в соответствующей документации.

6.13 Следует организовать систему четкого разделения и (или) различения лекарственных средств или промежуточной продукции, которые прошли и которые не прошли процедуру снижения числа вирусов.

6.14 Если на одной производственной площадке обрабатывают плазму или промежуточную продукцию различного происхождения, то возможна организация производства циклами при условии

## **Правила GMP ЕС 2019**

четкого разделение и наличия аттестованных методов очистки и в зависимости от результатов анализа рисков и в соответствии с действующими требованиями. Необходимость использования специализированного оборудования следует определить с учетом анализа рисков в случае реализации программ фракционирования по договору с третьими странами.

6.15 Срок хранения промежуточной продукции, предназначенной для хранения, необходимо устанавливать на основе данных о стабильности.

6.16 Должны быть установлены и документально оформлены требования к хранению и транспортированию промежуточной продукции и готовых лекарственных средств на всех этапах цепи поставки. Следует использовать аттестованные (испытанные) оборудование и методы.

### **7 Контроль качества**

7.1 Требования к испытаниям на вирусы или другие инфицирующие агенты должны устанавливаться с учетом новых знаний о них и наличия аттестованных методов испытаний.

7.2 Следует контролировать первый однородный пул плазмы (например, после отделения криопреципитата от плазмы) с помощью аттестованных методов с требуемой чувствительностью и специфичностью согласно Государственной фармакопее Российской Федерации.

### **8 Выпуск промежуточной и готовой продукции**

8.1 Допускается выпуск только серий, которые получены из пулов плазмы, признанных по результатам контроля негативными в отношении маркеров вирусных инфекций, передаваемых через кровь, а также соответствующими требованиям Российской Федерации (включая специальные пределы, ограничивающие содержание вирусов) и утвержденным спецификациям (в частности, основному дозе на плазму).

8.2 Разрешение на выпуск промежуточной продукции, предназначенной для дальнейшей обработки внутри производственной площадки или поставки на другую производственную площадку, а также разрешение на выпуск готовых лекарственных средств выдается уполномоченным лицом с соблюдением установленных требований.

8.3 Уполномоченное лицо должно выдавать разрешение на выпуск промежуточной или готовой продукции, используемой для программ фракционирования по договору для третьих стран, на основании нормативов, согласованных с заказчиком, а также в соответствии с требованиями настоящего стандарта. Если такие лекарственные препараты не предназначены для применения в Российской Федерации, к ним могут не применяться требования Государственной фармакопее Российской Федерации.

### **9 Хранение образцов пулов плазмы**

9.1 Допускается использование одного пула плазмы для производства нескольких серий и (или) лекарственных средств. Контрольные образцы каждого пула плазмы, а также соответствующая документация должны храниться не менее одного года после окончания срока хранения полученного из этого пула лекарственного средства с наибольшим сроком хранения из всех лекарственных средств, полученных из этого пула плазмы.

### **10 Утилизация отходов**

Организация должна разработать и внедрить инструкции по безопасному обращению, хранению и утилизации отходов, использованных и отклоненных материалов (например, загрязненных материалов, материалов от инфицированных доноров, а также крови, плазмы, промежуточной и готовой продукции с истекшими сроками годности).