*наименование органа государственного контроля (надзора)*

*вид государственного контроля (надзора*

|  |
| --- |
| **Проверочный лист (список контрольных вопросов)** |

По адресу/адресам:

*(место проведения проверки)*

На основании:

*(вид документа с указанием реквизитов (номер, дата))*

была проведена плановая проверка в отношении:

*(наименование юридического лица, фамилия, имя, отчество (последнее – при наличии) индивидуального предпринимателя)*

*(учетный номер проверки и дата присвоения учетного номера проверки в едином реестре проверок)*

Лицо(а), проводившее проверку:

*(фамилия, имя, отчество (последнее – при наличии), должность должностного лица (должностных лиц), проводившего(их) проверку; в случае привлечения к участию в проверке экспертов, экспертных организаций указываются фамилии, имена, отчества (последнее – при наличии), должности экспертов и/или наименования экспертных организаций с указанием реквизитов свидетельства об аккредитации и наименование органа  
по аккредитации, выдавшего свидетельство)*

При проведении проверки присутствовали:

*(фамилия, имя, отчество (последнее – при наличии), должность руководителя, иного должностного лица (должностных лиц) или уполномоченного представителя юридического лица, уполномоченного представителя индивидуального предпринимателя, уполномоченного представителя саморегулируемой организации (в случае проведения проверки члена саморегулируемой организации), присутствовавших при проведении мероприятий  
по проверке)*

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Приложение №5.Особенности*** ***производства иммунобиологических лекарственных средств***  ***для ветеринарного применения*** | | | | | |
| II. ПЕРСОНАЛ | | | | | |
| проводится с работниками (включая персонал, занимающийся очисткой и обслуживанием помещений и оборудования), работающими в зонах производства иммунобиологической продукции, обучение по личной гигиене и микробиологии и дополнительное обучение в соответствии со спецификой производимой продукции.  оформляют документально результаты обучения. | п. 4. (1) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| имеют лица, ответственные за производство и контроль качества, в соответствии с выполняемыми ими функциями соответствующую подготовку по таким предметам, как: бактериология, биология, биометрия, химия, иммунология, медицина, паразитология, фармация, фармакология, вирусология и ветеринария. | п. 5. (2) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| принимают на предприятии особые меры по защите персонала, работающего с микроорганизмами или экспериментальными животными, которые являются возбудителями болезней человека.  оформляют документально результаты мероприятий; | п. 6. (3) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| принимают соответствующие меры по предотвращению переноса микроорганизмов людьми за пределы производственной зоны.  предусмотрено в зависимости от вида микроорганизмов полное переодевание и обязательное принятие душа перед выходом из производственной зоны. | п. 8. (4) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| предусмотрены мероприятия по предотвращению риска контаминации и перекрестной контаминации, вызываемой персоналом;  выполняют мероприятия для предотвращения контаминации, вызываемой персоналом;  используется защитная одежда персоналом на различных стадиях технологического процесса;  соответствует ли защитная одежда требованиям для различных стадий технологического процесса;  имеется процедура, описывающая правила переодевания, ношения, замены, стирки и т.д. защитной одежды;  ведется учет количества стирок; | п. 9. (5) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| имеется инструкция для персонала по соблюдению правил перемещения в производственных зонах с целью предотвращения перекрестной контаминации, в том числе по смене одежды, обуви, и по принятию душа. | п. 10. приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| III. ПОМЕЩЕНИЯ | | | | | |
| предусмотрена защита продукции и производственной среды при проектировании помещений. | п. 12. (6) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| используются изолированные, чистые, чистые изолированные или контролируемые зоны при операциях с инактивированными микроорганизмами. | п. 12. (6) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| используются при работе с неинфицированными клетками, выделенными из многоклеточных организмов, и в некоторых случаях при работе со средами, прошедшими стерилизующую фильтрацию чистые зоны. | п. 14. (8) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| предусмотрены боксы (установки) с однонаправленным (ламинарным) потоком воздуха класса A, находящиеся в зоне класса B для проведения операций с открытыми продуктами или компонентами первичной упаковки, которые не подлежат дальнейшей стерилизации. | п. 15. (9) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| предусмотрена изоляция помещений, если производство иммунобиологических лекарственных средств для ветеринарного применения находится в том же здании, где осуществляются операции с живыми микроорганизмами (в частности, контроль качества, исследования и диагностика). | п. 16. (10) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| соответствует степень изоляции всем предусмотренным рискам. | п. 16. (10) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| соответствуют требованиям изолированные помещения:  а) (a) отсутствие прямого выхода вентилируемого воздуха наружу;  б) (b) наличие вентиляции с обеспечением отрицательного перепада давления (разрежения).  в) (c) наличие двух последовательно установленных HEPA-фильтра для воздуха, выходящего из производственных зон, в которых проводится работа с экзотическими микроорганизмами.  г) (d) наличие системы сбора и дезинфекции жидких отходов, включая контаминированный конденсат из стерилизаторов, биореакторов.  д) (e) предусмотрено наличие умывальников и душевых кабин в комнатах для переодевания и воздушных шлюзов для персонала.  е) (f) предусмотрено наличие воздушных шлюзов для перемещения оборудования  ж) (g) предусмотрено наличие проходного автоклава с двумя дверями для безопасного удаления отходов и подачи стерильных предметов. | п. 17. (11) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| оборудованы передаточные шлюзы и комнаты для переодевания блокирующими или другими подходящими устройствами, препятствующими одновременному открыванию более чем одной двери. | п. 18. (12) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| подается в шлюзы и комнаты отфильтрованный воздух той же степени очистки, что и для производственных зон. | п. 18. (12) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| предусмотрены отдельные зоны для технологического процесса, при которых может произойти контаминация продукции (например, хранение клеток, приготовление сред, культивирование вирусов). | п. 19. (13) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| выполняются операции с микроорганизмами, проявляющими высокую устойчивость к дезинфекции (например, спорообразующие бактерии), до их инактивации в специально предназначенных для проведения таких операций в изолированных зонах. | п. 20. (14) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| предусмотрено в производственной зоне одновременно проводить работы с микроорганизмами только одного вида, за исключением процессов смешивания и последующей фасовки. | п. 21. (15) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| предусмотрена возможность проведения дезинфекции производственных зон в промежутках между производственными циклами с использованием валидированных методов. | п. 22. (16) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| валидированы процессы стерилизации оборудования, соединений, используемых в работе с микроорганизмами (для всех используемых микроорганизмов) к которым предъявляются особые требования изоляции. | п. 23. (17) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| поддерживается режим изолированной и (или) чистой зоны в помещениях для содержания животных, предназначенных для использования (или используемых) в производстве и контроле качества. | п. 24. (18) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| предусмотрена инструкция, допускающая в производственные зоны работников, имеющих на это разрешение. | п. 25. (19) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| разработана соответствующая документация описания производственных участков и зданий (путем включения планов помещений и их экспликации), назначения и условий использования всех помещений, а также видов биологических агентов, с которыми проводится работа, с четким обозначением направления движения персонала и продукции, с указанием видов животных, содержащихся в вивариях или других помещениях производственной площадки, а также видов работ, выполняемых вблизи производственного участка. | п. 27.(19) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| IV. ОБОРУДОВАНИЕ | | | | | |
| соответствует используемое оборудование требованиям для каждого вида продукции. | п. 29. (21) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| проведена квалификация и валидация оборудования перед вводом в эксплуатацию. | п. 30. приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| проводится регулярное техническое обслуживание и повторная валидация оборудования. | п. 30. приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| обеспечивает оборудование удовлетворительную первичную изоляцию биологических агентов. | п. 31. (22) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| предусматривает предотвращение утечек, образования капель и аэрозолей конструкция и монтаж закрытого оборудования, используемого для первичной изоляции биологических агентов. | п. 32. (23) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| защищены вводы и выводы газов обеспечивающие нужную степень изоляции, например, путем использования стерилизующих гидрофобных фильтров. | п. 33. приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| используется для подачи или удаления материалов стерилизуемая закрытая система либо соответствующие условия ламинарного потока воздуха. | п. 34. приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| стерилизуется перед использованием оборудование. | п. 35. (24) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| учитывается влияние методов стерилизации на эффективность и валидационный статус оборудования, используемого для очистки, разделения или концентрирования, при переходе от использования одного вида продукта к другому с целью определения срока его эксплуатации. | п. 36. приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| валидированы все методы стерилизации. | п. 37. приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| маркированы трубопроводы, клапаны и фильтры в соответствии с их назначением с целью исключения возможности перепутывания различных организмов или продуктов. | п. 38. (25) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| маркированы сосуды с культурами и прочим содержимым индивидуально. | п. 39. приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| содержится в одном инкубаторе более одного типа организмов или типа клеток. | п. 39. приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| исключено любое возможное перепутывание конструкций и порядок эксплуатации оборудования, используемого для хранения биологических агентов или продуктов. | п. 40. приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| имеют четкую и однозначную маркировку все хранящиеся запасы посевных культур клеток и организмов. | п. 41. приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| организовано хранение образцов в контейнерах, защищенных от утечки. | п. 41. приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| имеет оборудование, требующее контроля температуры) регистрирующие устройства и (или) систему сигнализации. | п. 42. (26) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| организована система профилактического обслуживания оборудования на основании анализов тенденций регистрируемых данных. | п. 42. (26) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| загрузка лиофильных сушильных установок происходит в чистой и (или) изолированной зоне. | п. 43. (27) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| стерилизация двусторонних лиофильных сушильных установок осуществляется после каждого цикла производства. | п. 43. (27) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| стерилизация лиофильных сушильных установок при организации работ по принципу отдельных циклов производства проводится после каждого цикла. | п. 44. (27) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| V. ЖИВОТНЫЕ И ВИВАРИИ | | | | | |
| предусмотрены требования к содержанию животных, помещениям для них, уходу и карантину приведены в соответствующих нормативных правовых актах Российской Федерации. | п. 45. (28) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| выполнены требования к изолированию вивария от других производственных помещений. | п. 46. (29) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| оценивается санитарное состояние животных, используемых в производстве, контролируется и регистрируется. | п. 47. (30) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| предусмотрена система идентификации животных, биологических агентов и проводимых испытаний во избежание риска перепутывания и с целью контроля всех возможных видов опасностей. | п. 48. (31) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| выполняется установленная система идентификации животных, биологических агентов и проводимых испытаний во избежание риска перепутывания и с целью контроля всех возможных видов опасностей. | п. 48. (31) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| VI. ДЕЗИНФЕКЦИЯ. УДАЛЕНИЕ ОТХОДОВ | | | | | |
| валидированы методы и оборудование используемое при проведении дезинфекции и (или) удалении твердых и жидких отходов для предотвращения загрязнения окружающей среды. | п. 49. (32) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| VII. ПРОИЗВОДСТВО | | | | | |
| валидированы все технологические процессы. | п. 50. (33) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| соблюдаются требования выполнения всех валидированых технологических процессов. | п. 50. (33) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| осуществляется постоянный контроль всех технологических стадий производства. | п. 50. (33) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| проводится постоянный контроль в процессе производства. | п. 50. (33) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| уделяется особое внимание на исходное сырье, среды культивирования и использование систем посевных культур. | п. 50. (33) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| VIII. ИСХОДНОЕ СЫРЬЕ | | | | | |
| содержит спецификация на исходное сырье данные о поставщике, методе производства, его месте расположения и видах животных, из которых получено это исходное сырье, а также о способах его контроля. | п. 51. (34) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| соответствуют результаты испытаний исходного сырья спецификациям. | п. 52. (35) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| проводится оценка данных о системе обеспечения качества поставщика при оценке соответствия источников сырья и материалов и объеме испытаний, требуемых при проведении входного контроля качества. | п. 53. (36) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| используются валидированные методы стерилизации исходного сырья. | п. 54. (37) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| Среды | | | | | |
| проводятся испытания на ростовые свойства сред соответствующим образом. | п. 55. (38) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| предусмотрена стерилизация среды на месте или на линии | п. 56. (39) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| стерилизуют газы, среды, кислоты, щелочи, пеногасители и другие вещества, вводимые в стерильный биореактор. | п. 56. (39) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| Система посевных культур и банков клеток | | | | | |
| учитывается количество пересевов или большое число генераций в системе посевных культур или банков клеток, с целью предотвращения нежелательного изменения свойств, которое могут произойти вследствие многократных производств иммунобиологических лекарственных препаратов для ветеринарного применения, получаемых из культур микроорганизмов, культур клеток, тканей или размножением в эмбрионах и животных. | п. 57. (40) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| выполняется соответствие требованиям регистрационного досье по количеству генераций (удвоений, пассажей) между посевной культурой или банком клеток и готовой продукцией. | п. 58. (41) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| установлены критерии приемлемости для посевных культур и банков клеток для различия и контроля на отсутствие контаминантов. | п. 59. (42) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| соблюдаются установленные требования к производственной среде для защиты посевных культур и банков клеток, а также работающего с ними персонала и охраны внешней окружающей среды. | п. 60. (43) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| разработана соответствующая документация с описанием происхождения, формы и условий хранения посевных культур с доказательством стабильности и воспроизводимости посевных культур и клеток. | п. 61. (44) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| производитель контролирует условия хранения посевных культур и клеток, ведет тщательный учет каждого хранящегося контейнера. | п. 61. (44) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| предусмотрено ответственное лицо, контролирующее работу с посевными культуры и банками клеток | п. 62. (45) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| Принципы работы | | | | | |
| предусмотрено использование изолированных или чистых емкостей для процесса центрифугирования или смешивания, которые могут привести к образованию капель, или в чистых и (или) изолированных зонах во избежание переноса живых организмов. | п. 63. (46) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| применяются валидированные процедуры деконтаминации в случае проливы жидкостей, особенно содержащих живые организмы. | п. 64. (47) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| предусмотрены валидированные процедуры в случае использования различных штаммов бактерий. | п. 64. (47) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| проводятся операции, включающие в себя перемещение таких материалов, как стерильные среды, культуры или продукты, в предварительно стерилизованных закрытых системах. | п. 65. (48) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| контролируются условия при добавлении сред или культур в биореакторы и другие сосуды, обеспечивающие невозможность внесения контаминантов. | п. 66. (49) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| стерилизуются отверстия для отбора проб, внесения добавок и соединительные элементы паром (после подсоединения, перед подачей продукта и перед отсоединением). | п. 67. (50) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| осуществляется дезинфекция оборудования, лабораторной посуды, внешних поверхностей контейнеров с продукцией и других подобных материалов перед перемещением из изолированной зоны | п. 68. (51) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| валидирован метод дезинфекции оборудования, лабораторной посуды, внешних поверхностей контейнеров с продукцией и других подобных материалов перед перемещением из изолированной зоны | п. 68. (51) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| осуществляется тщательный контроль того, чтобы в производственную зону попадали только те предметы, материалы, в том числе документация, которые относятся к производимой продукции. Для контроля за соответствием количества вносимых и выносимых предметов и материалов во избежание их накопления в производственном помещении должна действовать система учета. | п. 70. (53) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| ведется учет за соответствием количества вносимых и выносимых предметов и материалов во избежание их накопления в производственном помещении. | п. 70. (53) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| предусмотрены проходные автоклавы или сухожаровые печи для передачи термостойких предметов и материалов в чистую или чистую изолированную зону. | п. 71. (54) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| предусмотрены воздушные шлюзы с блокируемыми дверями для передачи чувствительных к нагреву предметов и материалов, где эти предметы и материалы подвергаются дезинфекции. Допускается стерилизация предметов и материалов в другом месте, если они поступают через шлюз в двойной оболочке с соблюдением необходимых. | п. 71. (54) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| предусмотрена стерилизация предметов и материалов в другом месте, если они поступают через шлюз в двойной оболочке с соблюдением необходимых мер предосторожности. | п. 71. (54) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| осуществляются соответствующие меры предосторожности во избежание контаминации или перепутывания культур клеток или микроорганизмов на протяжении периода инкубации. | п. 72. (55) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| предусмотрено при инактивировании тщательное перемешивание продукта с инактиватором с последующим переносом во второй стерильный сосуд, за исключением случаев, когда форма и размер сосуда позволяют его легко переворачивать и встряхивать таким образом, чтобы все внутренние поверхности смачивались конечной смесью культуры и инактиватора. | п. 74. (57) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| разработана процедура, определяющая правила при работе с живыми биологическими агентами и запрещающая открывание сосудов, содержащих инактивированный продукт, а также отбор проб в зонах, где содержатся живые биологические агенты. | п. 75. (58) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| установлен более короткий промежуток времени наполнения после завершения производственных операций. | п. 77. (60) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| разработана система, обеспечивающая контроль целостности и герметичности упаковок после наполнения. | п. 78. (61) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| разработана процедура описывающая порядок хранения немаркированных контейнеров для предотвращения возможности их перепутывания и обеспечивающие надлежащие условия хранения, с учетом хранения термолабильной и светочувствительной продукции и установлением требований к температуре хранения. | п. 80. (63) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| определен промежуток времени между наполнением первичных упаковок, их маркировкой и упаковкой. | п. 80. (63) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| проводится сопоставление фактического и ожидаемого выхода продукции на каждой технологической стадии. | п. 81. (64) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| проводится расследование всех существенных отклонений. | п. 81. (64) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| IX. КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА | | | | | |
| осуществляется контроль в процессе производства с целью обеспечения стабильности качества иммунобиологических лекарственных средств. | п. 82. (65) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| проводится контроль на отсутствие вирусов | п. 82. (65) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| проводится контроль на отсутствие вирусов на одной из предшествующих стадий производства. | п. 82. (65) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| хранится достаточный объем образцов промежуточных продуктов при соответствующих условиях для повторного проведения контроля качества серии продукции или подтверждения результатов в случае необходимости. | п. 83. (66) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| предусмотрен непрерывный контроль параметров в ходе процесса производства (например, непрерывного контроля физических параметров в ходе ферментации) в случае необходимости. | п. 84. (67) приложения №5 Правил |  |  |  |  |
| соблюдаются специальные требования к организации контроля качества продукции при непрерывном культивировании биологической продукции. | п. 85. (68) приложения №5 Правил |  |  |  |  |