

**ТЕХНИЧЕСКИЙ КОДЕКС
УСТАНОВИВШЕЙСЯ ПРАКТИКИ**

ТКП 428-2017 (33050)

**Производство лекарственных средств
КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА**

**Вытворчасць лекавых сродкаў
КАНТРОЛЬ ЯКАСЦІ**

Издание официальное

**Министерство здравоохранения
Республики Беларусь**

Минск

УДК 615.014.8

МКС 11.120.01

КП 01

Ключевые слова: качество, контроль качества, документы по контролю качества, спецификация, стандартная операционная процедура, протокол, отбор проб, образец, лекарственное средство, сырье, материалы, готовая продукция, персонал, помещения, оборудование, валидация, методика испытаний

Предисловие

Цели, основные принципы, положения по государственному регулированию и управлению в области технического нормирования и стандартизации установлены Законом Республики Беларусь «О техническом нормировании и стандартизации».

1 РАЗРАБОТАН и ВНЕСЕН Республиканским унитарным предприятием «Научно-практический центр ЛОТИОС» (государственное предприятие «НПЦ ЛОТИОС»)

2 УТВЕРЖДЕН И ВВЕДЕН В ДЕЙСТВИЕ постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 15 декабря 2017 г. № 107

3 ВЗАМЕН ТКП 428-2012 (02041)

Настоящий технический кодекс установившейся практики не может быть воспроизведен, тиражирован и распространен в качестве официального издания без разрешения Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Издан на русском языке

Содержание

| | | |
|----|---|----|
| 1 | Область применения..... | 1 |
| 2 | Нормативные ссылки | 1 |
| 3 | Термины и определения | 1 |
| 4 | Общие положения..... | 2 |
| 5 | Основные функции отдела контроля качества | 3 |
| 6 | Персонал..... | 4 |
| 7 | Требования к помещениям и оборудованию | 6 |
| 8 | Требования к реактивам..... | 7 |
| 9 | Стандартные образцы состава веществ и материалов..... | 9 |
| 10 | Документация по контролю качества | 10 |
| 11 | Отбор проб..... | 18 |
| 12 | Проведение испытаний | 21 |
| 13 | Испытания стабильности..... | 23 |
| 14 | Оценка готовой продукции | 24 |
| 15 | Отклоненные, повторно использованные и возвращенные материалы и продукция | 24 |
| 16 | Деятельность, передаваемая для выполнения другому лицу (аутсорсинг)..... | 25 |
| 17 | Участие отдела контроля качества в расследовании претензий, включая дефекты качества..... | 26 |
| 18 | Участие отдела контроля качества в валидации производственных процессов и в процедуре контроля изменений..... | 26 |
| 19 | Участие отдела контроля качества в оценке и утверждении поставщиков..... | 26 |
| 20 | Обзор качества продукции | 27 |
| 21 | Трансфер (передача) методик испытаний..... | 28 |
| | Приложение А (рекомендуемое)_Форма спецификации на исходное сырье..... | 29 |
| | Приложение Б_(рекомендуемое)_Форма спецификации на печатные упаковочные материалы..... | 30 |
| | Приложение В_(рекомендуемое)_Форма спецификации на первичную упаковку..... | 31 |
| | Приложение Г_(рекомендуемое)_Форма спецификации на готовую продукцию..... | 32 |
| | Приложение Д_(рекомендуемое)_Форма и содержание СОП | 33 |
| | Приложение Е_(обязательное)_Перечень СОП, относящихся к документации по контролю качества..... | 35 |
| | Приложение Ж_(рекомендуемое)_Форма СОП и протокола выполнения испытаний..... | 36 |
| | Библиография..... | 40 |

№ 2023111094149.338559.34800.34800 Рабочий экземпляр Производственное республиканское унитарное предприятие "Минсклиттеркапс"
Дата печати: 11.11.2023 09:41:49 Распечатан Сиволош Юрий Николаевич для Сиволош Юрий Николаевич

ТЕХНИЧЕСКИЙ КОДЕКС УСТАНОВИВШЕЙСЯ ПРАКТИКИ

Производство лекарственных средств
КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

Вытворчасць лекавых сродкаў
КАНТРОЛЬ ЯКАСЦІ

Manufacture of medicinal products
Quality control

Дата введения 2018–04–01

1 Область применения

Настоящий технический кодекс установившейся практики (далее – технический кодекс) распространяется на все виды лекарственных средств и устанавливает требования к контролю качества исходных и упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции, а также к деятельности лабораторий (химических, микробиологических и др.) по контролю качества лекарственных средств.

Требования настоящего технического кодекса распространяются на юридических лиц, имеющих специальное разрешение (лицензию) на фармацевтическую деятельность в части работ и услуг по промышленному производству лекарственных средств и оптовой реализации лекарственных средств собственного производства.

2 Нормативные ссылки

В настоящем техническом кодексе использованы ссылки на следующие технические нормативные правовые акты в области технического нормирования и стандартизации (далее – ТНПА):

ТКП 022-2012 (02041) Производство лекарственных средств. Порядок разработки и постановки лекарственных средств на производство

ТКП 030-2017 (33050) Надлежащая производственная практика

ТКП 431-2012 (02041) Производство лекарственных средств. Испытания стабильности

ТКП 432-2012 (02041) Производство лекарственных средств. Валидация методик испытаний

ТКП 8.003-2011 (03220) Система обеспечения единства измерений Республики Беларусь. Поверка средств измерений. Правила проведения работ

ГОСТ 8.010-2013 Государственная система обеспечения единства измерений. Методики выполнения измерений. Основные положения

ГОСТ OIML R 76-1-2011 Государственная система обеспечения единства измерений. Весы неавтоматического действия. Часть 1. Метрологические и технические требования. Испытания

Примечание – При пользовании настоящим техническим кодексом целесообразно проверить действие ТНПА по каталогу, составленному по состоянию на 1 января текущего года, и по соответствующим информационным указателям, опубликованным в текущем году.

Если ссылочные ТНПА заменены (изменены), то при пользовании настоящим техническим кодексом, следует руководствоваться замененными (измененными) ТНПА. Если ссылочные ТНПА отменены без замены, то положение, в котором дана ссылка на них, применяется в части, не затрагивающей эту ссылку.

3 Термины и определения

В настоящем техническом кодексе применяют термины, установленные в ТКП 022, ТКП 030, ТКП 432, а также следующие термины с соответствующими определениями:

Издание официальное

3.1 документация по контролю качества: Внутренние документы производителя, регламентирующие требования к контролю качества.

Примечание – Применительно к производству лекарственных средств показатель может быть качественным или количественным.

3.2 допустимые значения: Допускаемые количественные пределы, интервалы или другие подходящие границы для оценки результатов испытаний.

3.3 испытание (testing): Определение одной или более характеристик объекта оценки соответствия согласно процедуре.

3.4 контроль качества: Часть надлежащей производственной практики, которая связана с отбором проб, проведением испытаний на соответствие требованиям спецификаций, инструкций и других документов, а также с процедурами организации, документирования и выдачи разрешения на выпуск, которые гарантируют, что действительно проведены все необходимые и соответствующие испытания и что материалы не будут разрешены для использования, а готовая продукция не будет допущена к реализации или поставке до тех пор, пока их качество не будет признано удовлетворительным.

3.5 прослеживаемость: Свойство результата испытания или значения эталона, заключающееся в возможности установления его связи с соответствующими эталонами, обычно национальными или международными, посредством неразрывной цепи сличений, имеющих установленные неопределенности.

3.6 протокол испытаний: Документ, содержащий результаты испытаний и другую информацию, относящуюся к испытаниям.

3.7 стандартная операционная процедура; СОП (standart operating procedure; SOP): Подробные письменные указания для выполнения определенных операций общего характера.

4 Общие положения

4.1 Контроль качества в производстве лекарственных средств является элементом системы обеспечения качества и неотъемлемой частью надлежащей производственной практики.

Основной целью контроля качества является обеспечение безопасности и качества лекарственных средств, предотвращение выпуска лекарственных средств, не соответствующих требованиям спецификаций и регистрационного досье.

Контроль качества распространяется как на процедуры отбора проб, спецификации, проведение испытаний, так и на процедуры организации, документирования и выпуска, гарантирующие проведение необходимых испытаний, а также обеспечивающие то, что исходные и упаковочные материалы не разрешены для использования, а продукция - для реализации и поставки до тех пор, пока их качество не будет признано соответствующим установленным требованиям.

Контроль качества не ограничивается лабораторными работами, и должен быть вовлечен в принятие всех решений, касающихся качества продукции. основополагающим принципом для удовлетворительной работы подразделения контроля качества считается его независимость от производства.

4.2 Деятельность по контролю качества подлежит проверке в ходе самоинспекции и/или внутреннего аудита на соответствие требованиям надлежащей производственной практики.

4.3 Основные требования к контролю качества:

i) должны быть в наличии соответствующие помещения и оборудование, обученный персонал и утвержденные методики для отбора проб, контроля и испытаний исходных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции, а также (при необходимости) для мониторинга условий производственной среды в целях выполнения требований настоящего ТКП;

ii) проведение отбора проб исходных и упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции назначенным персоналом в соответствии с утвержденными методиками;

iii) методы испытаний должны пройти валидацию;

iv) должны быть составлены записи (рукописным способом и (или) с применением технических средств), документально подтверждающие, что все необходимые мероприятия по отбору проб, контролю и методикам испытаний действительно проведены. Любые отклонения должны быть полностью оформлены документально и расследованы;

v) готовая продукция должна содержать активные фармацевтические субстанции, соответствующие регистрационному досье по качественному и количественному составу, должна иметь требуемую чистоту, должна быть вложена в надлежащую упаковку и правильно маркирована;

vi) записи, оформленные по результатам контроля и испытаний материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции, должны быть официально сопоставлены с требованиями спецификаций. Оценка продукции должна включать в себя обзор и оценку соответствующей производственной документации и оценку отклонений от установленных процедур;

vii) ни одна серия продукции не может быть разрешена для реализации или поставки до того, как Уполномоченное лицо согласно приложению 16 не удостоверит ее соответствие требованиям, установленным при государственной регистрации;

viii) необходимо сохранять достаточное количество контрольных образцов исходных и упаковочных материалов и готовой продукции, которое позволит проводить испытания в будущем (при необходимости). Образцы готовой продукции следует хранить в окончательной упаковке.

5 Основные функции отдела контроля качества

5.1 У каждого производителя должно быть подразделение контроля качества, независимое от других подразделений и отделов (как правило – это отдел контроля качества). Руководитель ОКК должен иметь соответствующую квалификацию и опыт, в его распоряжении может быть одна или несколько контрольных лабораторий. ОКК должен быть обеспечен достаточными ресурсами для эффективного выполнения мероприятий по контролю качества.

5.2 Структуру и штатную численность ОКК утверждает руководитель организации, исходя из масштаба и сложности производства с учетом объемов, номенклатуры и вида производимых лекарственных средств.

Оплата труда персонала ОКК и ресурсное обеспечение ОКК не должны зависеть от количества произведенной и реализованной организацией продукции в такой степени, чтобы это могло повлиять на объективность заключений ОКК в отношении качества исходных и упаковочных материалов или продукции.

5.3 В состав ОКК могут входить одна или несколько контрольных лабораторий, подразделения, отвечающие за отбор проб, мониторинг производственной среды, технологический контроль, испытания стабильности, разработку и управление документацией по контролю качества, а также за разработку и валидацию методик испытаний.

Положения о лабораториях и подразделениях ОКК (бюро, секторах, группах) утверждаются руководителем организации. Распределение обязанностей между сотрудниками подразделений и документирование их в должностных инструкциях производится руководителем ОКК.

5.4 Если в структуре организации предусмотрены иные подразделения (например, отдел управления качеством), выполняющие контроль качества, функции, обязанности и ответственность, установленные в настоящем техническом кодексе, распространяются на эти подразделения и на лиц, на которых возложена ответственность за контроль качества.

5.5 Основные функции ОКК:

- проведение отбора проб исходных и упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции в соответствии с утвержденными СОП;
- разработка и утверждение документации по контролю качества;
- проведение испытаний исходных и упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной продукции на соответствие спецификациям;
- осуществление контроля за соответствием исходных и упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной продукции установленным требованиям при передаче со склада в производство, из цеха в цех и/или на склад и за их хранением на складах в соответствии с утвержденной в организации процедурой;
- оформление разрешений на использование в производстве исходных и упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной продукции;
- проведение испытаний готовой продукции на соответствие спецификациям;
- оформление документов, подтверждающих качество готовой продукции;
- наблюдение за стабильностью продукции в соответствии с ТКП 431;
- участие в организации и проведении технологического контроля;
- выполнение мониторинга производственной среды в соответствии с утвержденной СОП;

- регистрация проведенных в процессе производства серии испытаний и результатов, в том числе результатов технологического контроля;
 - систематическая проверка правильности выполнения и регистрации результатов технологического контроля, выполняемого производственным персоналом;
 - хранение достаточного количества архивных образцов исходных и упаковочных материалов, готовой продукции, а также архивных образцов промежуточной и нерасфасованной продукции, если она закупается или реализуется как таковая;
 - контроль правильности маркировки тары с исходными и упаковочными материалами и продукцией, правильности оформления сопроводительной документации;
 - участие в расследовании отклонений, случаев забраковки, рекламаций и других проблем, связанных с качеством исходных и упаковочных материалов, продукции, их учет и систематический анализ, изучение причин возникновения и внесение предложений по устранению причин несоответствий;
 - участие в оценке и утверждении поставщиков исходных и упаковочных материалов;
 - калибровка измерительного оборудования;
 - участие в разработке всех методик испытаний и их валидация;
 - участие в проведении контроля за соблюдением гигиенических требований;
 - оценка готовой продукции;
 - участие в проведении валидации производственных процессов и процедур очистки, в процедуре контроля изменений;
 - представительство (по поручению руководителя организации) от имени организации при рассмотрении вопросов, касающихся качества исходных и упаковочных материалов, продукции, в других организациях.
- Все работы должны осуществляться в соответствии с СОП, инструкциями, методиками испытаний и протоколироваться.

6 Персонал

6.1 ОКК должен иметь достаточное количество сотрудников, обеспечивающих надлежащее выполнение функций, возложенных на ОКК, указанных в 5.5. Сотрудники должны иметь необходимую квалификацию и практический опыт работы. Для каждого сотрудника, выполняющего работы по контролю качества, должна быть разработана и утверждена должностная инструкция, устанавливающая его функции, обязанности, права, ответственность, требования к квалификации.

Возложение на персонал ОКК постоянных, временных или разовых обязанностей по выполнению производственных операций или иных работ, не связанных с осуществлением контроля качества, не допускается.

6.2 Лица, осуществляющие контроль качества, должны иметь доступ в производственные зоны для отбора проб (образцов) и испытаний. Они должны носить технологическую одежду, соответствующую операциям, выполняемым в данных зонах, и соблюдать соответствующие гигиенические требования и правила поведения. Данный персонал должен обеспечиваться технологической одеждой для переодевания, в особенности это касается чистых помещений.

6.3 Каждый принятый на работу в ОКК сотрудник должен пройти первичное обучение, включающее принципы и правила надлежащей производственной практики, и основное обучение в соответствии с обязанностями, которые за ним закреплены.

Следует также проводить последующее повторное обучение, регулярно оценивая его эффективность на практике. Целью обучения является подготовка персонала в полном объеме к выполнению обязанностей, постоянное поддержание и совершенствование знаний персонала в области контроля качества и надлежащей производственной практики.

Периодичность повторного обучения и потребность в обучении каждого сотрудника определяет руководитель ОКК.

Основой обучения должны быть программы обучения, данные о персонале, сроки обучения и аттестации.

6.4 Следует разработать и документально оформить программу обучения персонала ОКК, включающую распределение ответственности, графики и планы обучения, порядок аттестации персонала, состав документации и записей. Программу обучения утверждает руководитель ОКК. Программу обучения необходимо систематически пересматривать и обновлять с учетом развития

организации, освоения новых видов продукции, применения новых технологических процессов и оборудования, изменения документов по контролю качества.

6.5 Обучение может проводиться на самом предприятии и за его пределами (конференции, семинары, курсы и т.д.). Прохождение обучения и индивидуальный уровень подготовки каждого сотрудника необходимо регистрировать по установленной в организации форме.

Записи об обучении сотрудников следует хранить на протяжении всего времени их работы и не менее одного года после истечения срока годности последней серии, в контроле качества которой они принимали участие.

6.6 ОКК должен находиться под руководством лица, имеющего соответствующее его обязанностям образование и практический опыт работы, связанные с производством лекарственных средств, в распоряжении которого имеется одна или несколько контрольных лабораторий. Руководитель ОКК несет ответственность за всю деятельность по контролю качества.

6.7 Руководитель ОКК должен выполнять обязанности, установленные в должностной инструкции, и иметь достаточные полномочия для их выполнения. Часть обязанностей руководителя ОКК может быть передана другим сотрудникам отдела, обладающим достаточным уровнем квалификации.

6.8 В обязанности руководителя ОКК входит:

- одобрение или отклонение, если он считает это необходимым, исходных и упаковочных материалов, а также промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции;
- обеспечение проведения всех необходимых испытаний и оценки соответствующих записей;
- утверждение спецификаций, процедур по отбору проб, методик испытаний и других процедур по контролю качества;
- одобрение специалистов, привлекаемых к проведению испытаний в рамках аутсорсинга, и осуществление контроля за ними;
- обеспечение и гарантия квалификации, надлежащего содержания, эксплуатации и технического обслуживания помещений и оборудования в своем подразделении;
- обеспечение и гарантия проведения соответствующей валидации;
- обеспечение и гарантия проведения необходимого первичного и последующего непрерывного обучения персонала своего подразделения.

6.9 Руководители производства и ОКК, а также руководитель отдела обеспечения качества или руководитель службы качества (при необходимости), как правило, имеют некоторые общие или совместно выполняемые обязанности, относящиеся к обеспечению качества продукции, включая, в частности, разработку, эффективное внедрение, поддержание и мониторинг системы управления качеством.

Эти обязанности могут включать в себя:

- согласование и утверждение письменных процедур и других документов, в том числе внесение в них изменений;
- мониторинг и контроль производственной среды;
- контроль за соблюдением гигиенических требований на предприятии;
- валидацию процессов;
- обучение персонала;
- утверждение и мониторинг поставщиков исходных и упаковочных материалов;
- утверждение и мониторинг организаций, выполняющих работы по контракту, и поставщиков других связанных с надлежащей производственной практикой аутсорсинговых услуг;
- определение и мониторинг соблюдения условий хранения материалов и продукции;
- хранение записей;
- мониторинг соблюдения требований GMP;
- проверку, расследование и отбор проб (образцов) в целях контроля факторов, которые могут повлиять на качество продукции;
- участие в анализе со стороны руководства функционирования процессов, качества продукции и системы управления качеством и поддержку постоянного улучшения;
- обеспечение своевременного и эффективного обмена информацией и доведение проблемных вопросов по качеству до руководящего состава соответствующего уровня.

6.10 В штате лаборатории ОКК рекомендуется иметь следующий управленческий и технический персонал:

а) руководитель лаборатории, который должен обладать достаточным профессионализмом, с большим опытом в области контроля качества лекарственных средств и руководства лабораторией по контролю качества лекарственных средств в контролирующем секторе или в промышленности. Руководитель лаборатории несет ответственность за качество проводимых испытаний и за рекомендации по любому регулируемому действию в случае несоответствия испытываемого образца. Его деятельность должна гарантировать следующее:

1) все сотрудники штата лаборатории, которые работают на специальном оборудовании, проводят испытания, оценивают результаты, подписывают протоколы испытаний, имеют необходимую компетентность и квалификацию;

2) обеспечен надлежащий надзор за работой стажеров;

3) периодически пересматриваются адекватность существующего укомплектования персоналом, управления и процедур обучения;

4) разработаны процедуры «самоинспекции» для персонала лаборатории;

5) действуют регулярные производственные программы обучения для того, чтобы обновлять и расширять навыки как основных специалистов, так и технического персонала;

6) программы обучения соответствуют текущим и прогнозируемым задачам лаборатории;

7) ведутся документы по учету необходимого(ых) полномочия(ий), компетенции, образования, профессиональной подготовки, обучения, квалификации и опыта работы всего технического персонала, в том числе персонала, работающего по договору;

8) проводится периодический мониторинг стандартных образцов;

9) безопасное хранение любых сильнодействующих, ядовитых веществ, наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, находящихся на рабочем месте, находится под наблюдением уполномоченного сотрудника;

б) ответственный за ведение реестра, который должен иметь большой опыт в проведении испытаний лекарственных средств и быть ответственным за:

1) получение и хранение записей обо всех поступающих на испытания образцах (проб) и сопровождающих документов;

2) контроль за поступлением комплектующих деталей к определенным единицам оборудования;

3) контроль за проведением испытаний и отправкой протоколов испытаний;

4) при необходимости, сопоставление и оценка результатов испытаний для каждого испытания;

5) получение и хранение записей всех поступающих стандартных образцов и сопровождающих документов;

6) хранение технической документации на стандартные образцы предприятия;

в) химики, биологи, провизоры, которые должны быть дипломированными специалистами с необходимыми знаниями по проводимым испытаниям, с соответствующей квалификацией, подготовкой, опытом работы и способностью адекватно выполнять задания, возложенные на них руководством, а также контролировать технический персонал;

г) технический персонал, который должен иметь дипломы по своим специальностям, выданные средними техническими или профессионально-техническими учебными заведениями;

д) материально ответственное лицо, которое несет ответственность за складские помещения и имеет соответствующую компетентность, обучено безопасному и бережному обращению с реактивами и питательными средами;

е) ответственное лицо по качеству;

ж) руководители различных подразделений (при необходимости);

з) лицо, ответственное за стандартные образцы [1].

7 Требования к помещениям и оборудованию

7.1 ОКК должен располагать необходимыми помещениями для выполнения своих функций. К помещениям, находящимся в сфере ответственности ОКК, относятся:

- контрольные лаборатории;
- зоны отбора проб;
- помещения или зоны для хранения образцов (проб), документов, подтверждающих качество, или протоколов испытаний;
- помещения для работы с документацией.

7.2 Контрольные лаборатории должны быть отделены от производственных зон. При наличии лабораторий контроля биологических, микробиологических препаратов и лаборатории радиоизотопов, они также должны быть отделены друг от друга.

Особые требования предъявляются к лабораториям, в которых проводятся работы с образцами инфицирующих биологических или радиоактивных веществ. Они должны иметь отдельные системы вентиляции и другие системы обеспечения.

Помещения для содержания животных должны быть изолированы от других зон, оборудованы отдельными системами подготовки воздуха и отдельным входом.

7.3 Помещения лабораторий должны соответствовать требованиям, предъявляемым к выполняемым в них операциям, требованиям санитарных правил и норм, требованиям безопасности труда и охраны окружающей среды. Площадь лабораторий должна быть достаточной для исключения перепутывания и перекрестного загрязнения.

7.4 В лаборатории должны быть удобно расположенные помещения или зоны хранения реактивов. Эти помещения должны быть отделены от тех помещений, где проводятся испытания, и должны обеспечивать защиту от грызунов, загрязнения и/или порчи.

7.5 Для размещения чувствительных приборов, нуждающихся в защите от электромагнитных полей, вибрации, повышенной влажности или других внешних факторов, должны быть предусмотрены отдельные помещения.

7.7 Помещения или зоны для хранения образцов (проб) для испытаний должны быть отделены от помещений, где проводятся испытания. Они должны быть сконструированы таким образом, чтобы сохранить идентичность, концентрацию, чистоту и стабильность испытываемого образца (пробы), и гарантировать безопасное хранение опасных веществ.

7.8 Помещения для хранения документов (архив) должны быть сконструированы таким образом, чтобы обеспечить безопасное хранение и быстрый поиск документов, защитить их от порчи. Доступ в архив должен быть ограничен.

7.9 Помещения следует бережно эксплуатировать и обслуживать, гарантируя, что ремонт и эксплуатация не будут представлять никакой опасности для качества продукции и испытаний.

7.10 Помещения следует подвергать очистке и дезинфекции в соответствии с детальными СОП, инструкциями.

7.11 Освещение, температура, влажность и кратность воздухообмена должны отвечать установленным для каждого помещения требованиям.

7.12 Должны быть приняты меры, предотвращающие вход в помещения посторонних лиц. Зоны контроля качества не должны использоваться как проходные для персонала, который в них не работает.

7.13 ОКК должен быть оснащен полным набором необходимого оборудования, приборов и других устройств. Характеристики испытательного и измерительного оборудования должны соответствовать выполняемым задачам и требованиям методик испытаний.

Для предотвращения возможности случайной перекрестной контаминации лабораторное оборудование не должно перемещаться между зонами с высокой степенью риска на рутинной основе. В частности, микробиологическая лаборатория должна быть организована таким образом, чтобы свести к минимуму риск перекрестного загрязнения.

7.14 Измерительное оборудование следует аттестовывать, поверять, обслуживать и калибровать по утвержденному графику в соответствии с СОП. Результаты всех выполненных действий должны быть задокументированы.

7.15 Неисправное оборудование, по возможности, должно быть удалено из зон контроля качества или, по крайней мере, ясно промаркировано как таковое.

8 Требования к реактивам

8.1 Особое внимание следует уделять качеству лабораторных реактивов, мерной посуды, титрованных растворов, стандартных образцов и питательных сред. Их следует готовить и контролировать в соответствии с документированными процедурами. Уровень контроля должен быть соразмерен с их назначением и доступными данными о стабильности.

Все реактивы и питательные среды, используемые в испытаниях, должны соответствовать техническим нормативам и требованиям.

Лабораторные реактивы, растворы, стандартные образцы и питательные среды, должны быть маркированы с указанием даты приготовления и, где применимо, вскрытия, и подписи исполнителя.

8.2 Реактивы должны приобретаться непосредственно у производителей или утвержденных поставщиков, сопровождаться сертификатом качества и паспортом безопасности (при необходимости).

8.3 Этикетки всех реактивов должны содержать следующую информацию:

- наименование реактива;
- классификацию;
- наименование производителя;
- концентрацию;
- срок годности;
- условия хранения;
- номер партии;
- дату изготовления.

Для титрованных растворов необходимо также указывать дату последнего установления титра и соответствующий последний действующий коэффициент поправки.

8.4 Реактивы должны перемещаться из одного места в другое в первоначальных контейнерах. В том случае, когда необходимо разделение реактива, должны использоваться тщательно очищенные, полностью маркированные контейнеры.

8.5 Все контейнеры с реактивами должны быть проверены при поступлении в складские помещения и при распределении по подразделениям. Результаты проверок должны быть документально оформлены.

8.6 Реактивы, вызывающие сомнения в подлинности, должны быть изъяты из использования; однако, это требование может в исключительных случаях быть отклонено, если идентичность и чистота данного реактива могут быть подтверждены проверкой на соответствие техническому нормативу.

8.7 Очищенная вода и деионизированная вода должны рассматриваться как реактив. Должны быть предприняты меры предосторожности для того, чтобы избежать загрязнения в течение ее получения, хранения и распределения. Запасы воды должны регулярно проверяться, чтобы гарантировать соответствие воды требованиям соответствующей спецификации.

8.8 Запасы реактивов должны содержаться в складских помещениях при соответствующих условиях хранения. Хранилище должно содержать запас чистых бутылей, флаконов, ложечек, воронок и этикеток при возникновении необходимости расфасовки реактивов из больших в меньшие контейнеры. Может понадобиться специальное оборудование для переноса больших объемов жидкостей, вызывающих коррозию.

8.9 Ответственное лицо должно обеспечить надлежащий порядок в складских помещениях и следить за сроками годности реактивов и питательных сред. Доступ персонала в складские помещения должен быть ограничен.

8.10 Должны быть отдельные помещения или зоны для хранения горючих веществ, дымящих и концентрированных кислот и оснований, летучих аминов и других реактивов, таких как аммиак, йод и бром. Самовозгорающиеся вещества, такие как металлический натрий и калий, должны также храниться отдельно. Газы также должны храниться в отдельных помещениях, если это возможно.

8.11 Реактивы, попадающие под регулирующие инструкции для ядовитых веществ, наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, должны быть четко помечены (например «Яд»). Они должны храниться отдельно от других реактивов в безопасных и охраняемых помещениях в соответствии с действующим законодательством. Назначенный ответственный сотрудник должен вести предметно-количественный учет этих веществ. Руководитель каждого подразделения должен нести личную ответственность за безопасное хранение любого из этих реактивов, в том числе и находящихся на рабочем месте.

8.12 Складские помещения при необходимости должны быть оборудованы холодильниками и морозильными камерами.

8.13 Приготовление и расход реактивов в лаборатории необходимо регистрировать. Должны храниться записи по приготовлению титрованных растворов. Реактивы, титрованные растворы, стандартные растворы и питательные среды следует готовить в соответствии с СОП.

Питательные среды должны быть приготовлены в соответствии с требованиями производителя среды, если иное научно не обосновано. Пригодность всех питательных сред должна проверяться перед их использованием.

8.14 Каждая емкость с приготовленным в лаборатории реактивом должна быть снабжена этикеткой, содержащей следующую информацию:

- наименование;
- концентрацию;
- дату приготовления;
- фамилию и инициалы ответственного исполнителя;
- срок годности;
- условия хранения для нестабильных реактивов и питательных сред.

8.15 Каждая емкость с титрованным раствором должна быть снабжена этикеткой, содержащей следующую информацию:

- наименование;
- концентрацию раствора;
- титр раствора;
- дату приготовления;
- дату последнего установления титра и соответствующий поправочный коэффициент;
- фамилию и инициалы ответственного исполнителя [1].

8.16. На каждую единицу приготовленной или разлитой в лаборатории питательной среды наносят маркировку, содержащую следующую информацию:

- наименование,
- дату приготовления (розлива);
- срок годности.

9 Стандартные образцы состава веществ и материалов

9.1 Стандартные образцы должны быть признаны пригодными для использования по назначению. Их квалификация и сертификация в качестве таковых должны быть однозначно установлена и документирована. В качестве первичных стандартных образцов предпочтительно использование фармакопейных стандартных образцов из официально признанных источников (при их наличии), если иное не обосновано в полной мере (использование вторичных стандартных образцов разрешено, если была продемонстрирована и документирована их прослеживаемость до первичных стандартных образцов). Эти фармакопейные образцы должны использоваться в целях, описанных в соответствующих фармакопейных статьях (монографиях), если иное не разрешено уполномоченным органом Республики Беларусь.

Стандартные образцы имеют установленные значения количества/активности и используются для идентификации, в испытаниях на чистоту, при количественном определении субстанций для фармацевтического использования и лекарственных средств, для валидации методик испытаний,

Иерархия стандартных образцов, их разработка, производство, хранение, использование, документация на стандартные образцы в соответствии с 5.12 [2].

9.2 Всем стандартным образцам состава веществ и материалов (далее стандартные образцы), как вновь полученным, так и приготовленным в лаборатории, должен быть присвоен идентификационный номер. Этот номер должен быть отмечен на каждом флаконе со стандартным образцом.

9.3 Новый идентификационный номер должен быть присвоен каждой новой серии стандартных образцов.

9.4 Идентификационный номер должен указываться в аналитическом рабочем листе (протоколе испытаний) каждый раз, когда используется стандартный образец.

9.5 Информация, касающаяся всех необходимых стандартных образцов, накапливается в реестре, которым может быть книга записей, картотека или компьютер.

9.6 Реестр стандартных образцов должен обеспечить получение следующей информации:

- идентификационный номер стандартного образца;
- точное описание стандартного образца;
- предприятие-изготовитель;
- дата получения стандартного образца;
- обозначение серии или другой код идентификации стандартного образца (номер в Государственном реестре средств измерений);
- предназначение стандартного образца (например, как стандартный образец для ИК-спектроскопии, как стандартное вещество-свидетель примеси для ТСХ, и т.д.);

- место хранения стандартного образца в лаборатории, и сведения об особых условиях их хранения;
- любая другая необходимая информация о стандартном образце (например, результаты проверок).

срок годности, кратность использования и дата вскрытия.

9.7 В дополнение к реестру, должно храниться досье стандартного образца, в котором хранится вся информация о стандартном образце.

Для стандартных образцов предприятия, приготовленных в лаборатории, досье должно включать техническую документацию на стандартные образцы и результаты всех испытаний.

9.8 При необходимости поставки лабораторией стандартных образцов для использования другими организациями или производителями лекарственных средств, может потребоваться отдельное подразделение по стандартным образцам, которое будет выполнять обязанности ответственного исполнителя по стандартным образцам.

9.9 Все стандартные образцы должны периодически проходить контроль, чтобы гарантировать, что не произошло ухудшение их свойств при соблюдении условий хранения.

9.10 Документы, подтверждающие проведенные исследования, должны быть подписаны ответственным исполнителем и храниться в досье стандартного образца [1].

10 Документация по контролю качества

10.1 Требования к документации по контролю качества

10.1.1 Документация по контролю качества должна содержать полную информацию, обеспечивающую прослеживаемость всей деятельности по контролю качества. Правильно составленная документация по контролю качества является частью системы обеспечения качества, и, следовательно, связана со всеми аспектами надлежащей производственной практики.

10.1.2 Целью системы ведения документации по контролю качества является обеспечение персонала, связанного с производством и контролем качества исходных и упаковочных материалов и лекарственных средств на всех стадиях производства, необходимой ему информацией, обеспечение уполномоченных лиц информацией, необходимой для выдачи разрешения на реализацию готовой продукции и обеспечение информацией для проведения аудиторской проверки.

10.1.3 Форма документов, методы создания и использования системы документации определяются предприятием. Принятая на предприятии система документации, порядок создания, согласования, утверждения, распространения, пересмотра, применения, изъятия, актуализации и хранения документов должны быть описаны в стандарте предприятия или в СОП.

10.1.4 При создании документов необходимо руководствоваться требованиями ТНПА в сфере обращения лекарственных средств.

10.1.5 Документы должны иметь однозначное содержание (их название, характер и назначение должны быть ясно сформулированы) и легко проверяться. Содержание документа должно выстраиваться последовательно.

Расположение документов должно быть упорядоченным, чтобы легко можно было провести их контроль.

10.1.6 Документация, кроме записей, не должна быть рукописной; однако если в документы (например, протокол) предусмотрено внесение данных, то это может быть сделано рукописным способом ясно, четко и так, чтобы записи нельзя было стереть. Для таких записей должно быть достаточно места.

10.1.7 Документы должны регулярно анализироваться в процессе работы и, при необходимости, пересматриваться с указанием даты пересмотра. После пересмотра документа необходимо принять меры по недопущению использования устаревшей версии.

10.1.8 Порядок внесения изменений в документы должен быть определен предприятием и задокументирован. Внесение изменений и пересмотр документов необходимы для поддержания соответствия установленным требованиям, удаления ненужной или излишней информации и совершенствования существующих процедур и процессов. Любое изменение, вносимое в документ, должно быть подписано и датировано. Изменение должно позволять прочтение первоначальной информации. При необходимости должна быть запротоколирована причина изменения.

10.1.9 Персонал ОКК должен быть своевременно под личную роспись ознакомлен с изменениями в документы и с пересмотренными документами.

10.1.10 Документы должны быть подписаны и датированы разработчиком, согласованы и утверждены компетентным и правомочным сотрудником.

10.1.11 Копии документов должны быть четкими и разборчивыми. Способ снятия копий с оригиналов должен исключать возникновение ошибок.

10.1.12 Для документов должны быть установлены сроки действия и места хранения, а также перечень лиц, имеющих право пользования конкретными документами.

10.1.13 Полнота, аккуратность заполнения документов, а также правильность внесения данных должны контролироваться.

10.1.14 Устаревшие версии документов должны храниться в архиве, все копии этих документов должны быть уничтожены. Пересмотренные документы по контролю качества, включая записи, должны храниться не менее пяти лет.

10.1.15 Вся документация по контролю качества, а также изменения к ней, должны быть проверены на адекватность соответствующим частям регистрационного досье.

10.1.16 Требования к документации, относящейся к охране труда, технике безопасности, пожаровзрывобезопасности, охране окружающей среды, как правило, устанавливаются соответствующими системами документации и подразделениями предприятия. При необходимости, в документации по контролю качества могут быть отражены в виде отдельных пунктов требования безопасности, которые необходимо соблюдать при проведении контроля качества. По возможности, следует заменять их ссылками на соответствующие документы систем охраны труда и окружающей среды. Такие требования или ссылки на них должны быть проверены и согласованы ответственными лицами предприятия в области охраны труда и/или окружающей среды.

10.2. Основные виды документации по контролю качества

10.2.1 К документации по контролю качества относятся следующие основные виды документов:

- спецификации;
- СОП;
- протоколы;
- методики испытаний.

Документация по контролю качества предприятия может быть дополнена другими видами документов, такими как акты или журналы по отбору и распределению проб (образцов), журналами по мониторингу условий проведения испытаний, журналами регистрации выполнения каждого испытания, журналами регистрации протоколов испытаний, рабочими журналами и т.п.

10.2.2 Вся документация по контролю качества должна быть в наличии в письменном виде. Точная полная документация, содержащая актуальную информацию, позволяет проследить историю серии лекарственного средства.

10.3 Спецификации

10.3.1 Должны быть в наличии спецификации на следующие объекты:

- исходные, печатные и упаковочные материалы;
- промежуточную и нерасфасованную продукцию;
- готовую продукцию;
- воду, растворители и реактивы (например, кислоты и основания), используемые в технологическом процессе.

10.3.2 Требования к внешнему оформлению спецификаций предприятие выбирает самостоятельно, но все требования, предъявляемые к контролируемым документам, должны соблюдаться.

10.3.3 Спецификация должна содержать все показатели качества объекта (материалов, промежуточной, нерасфасованной, готовой продукции и др.), детальное описание требований, которым должны соответствовать объекты, ссылки на методики испытаний или непосредственно методики испытаний, если они не очень объемные.

10.3.4 Спецификации разрабатываются производителем с учетом особенностей собственной системы обеспечения качества. Спецификации могут устанавливать более жесткие требования к объектам и их качеству, чем соответствующие фармакопейные требования. Характеристики, которые считаются критическими, должны быть объектом спецификаций и постоянного контроля.

10.3.5 Спецификации на исходные материалы, первичные или печатные упаковочные материалы должны содержать следующую информацию (соответствующие ссылки на информацию, где применимо):

- а) описание материалов, включающее в себя:
 - наименование и внутренний код;
 - ссылку на фармакопейную статью или на другую нормативную документацию или нормативный документ (при их наличии);
 - наименование утвержденных поставщиков и, если это возможно, производителя исходных и упаковочных материалов;
 - образец печатных материалов;
- б) инструкции по отбору проб и проведению испытаний;
- с) качественные и количественные показатели с указанием допустимых пределов;
- д) условия хранения и меры предосторожности;
- е) срок годности или максимальный срок хранения до повторного контроля.

В приложениях А, Б, В приведены формы спецификаций на исходные, печатные материалы и упаковку. Эта форма может быть модифицирована, а информация дополнена в соответствии со спецификой конкретной процедуры, а также с учетом политики и правил предприятия в отношении составления документации.

10.3.6 Должны быть составлены спецификации для промежуточной и нерасфасованной продукции для критических стадий, если такая продукция поступает на предприятие, реализуется или используется при оценке качества готовой продукции. Эти спецификации должны быть аналогичны спецификациям на исходные материалы или на готовую продукцию, в зависимости от характера использования промежуточной и нерасфасованной продукции.

10.3.7 Спецификации на готовую продукцию должны содержать следующие данные:

- а) наименование лекарственного средства и код (при необходимости);
- б) состав или ссылка на соответствующий документ;
- с) описание лекарственной формы и подробные сведения об упаковке;
- д) инструкции по отбору проб и проведению испытаний или ссылка на соответствующий документ;
- е) качественные и количественные показатели с указанием допустимых пределов;
- ф) условия хранения и особые меры предосторожности при использовании (при необходимости);
- г) срок годности.

Спецификации на готовую продукцию должны соответствовать спецификации фармакопейной статьи производителя.

В приложении Г приведена форма спецификации на готовые лекарственные средства. Эта форма может быть модифицирована, а информация дополнена в соответствии со спецификой конкретной процедуры, а также с учетом политики и правил предприятия в отношении составления документации.

10.3.8 Показатели качества, предусматриваемые в спецификациях на готовую продукцию, должны распространяться на:

- общие характеристики лекарственной формы, в частности фармакотехнологические – характеристики, определяемые, как правило, посредством физических испытаний допустимых значений, относящихся к эксплуатационным или технологическим свойствам продукции (например, твердость, истираемость таблеток);
- идентификацию активной(ых) субстанции(й);
- количественное определение активных субстанций (для лекарственных средств растительного происхождения также количественное определение компонентов с известной терапевтической активностью);
- при необходимости идентификацию и количественное определение вспомогательных веществ, таких, как красители, кислоты, основания, вода, антимикробные консерванты или антиоксиданты, с указанием допустимых значений;
- испытания на чистоту (при необходимости исследование продуктов разложения, количество остаточных растворителей или других сопутствующих примесей, микробной контаминации);
- фармацевтические испытания (например, растворение);
- испытания безопасности, включая при необходимости испытания токсичности, в частности, для биологических препаратов.

10.3.9 При разработке спецификаций на готовую продукцию следует учитывать показатели качества, связанные с производственным процессом.

10.3.10 Должны быть спецификации:

- на готовую продукцию при выпуске;

- на лекарственное средство в течение срока годности.

10.3.11 Спецификация на готовую продукцию при выпуске может отличаться от спецификации в течение срока годности. Для показателей качества лекарственного средства, которые могут измениться во время хранения при рекомендованных условиях, в спецификациях на готовую продукцию при выпуске следует учитывать требования спецификаций в течение срока годности.

10.3.12 В спецификации на готовую продукцию при выпуске серии должны быть установлены такие допускаемые предельные значения, которые будут гарантировать соответствие лекарственного средства предлагаемой спецификации в течение срока годности.

10.3.13 Спецификации разрабатываются и обосновываются сотрудниками ОКК или другими имеющими на это соответствующие полномочия лицами.

10.3.14 Спецификации должны быть оформлены как официальные документы с указанием наименования предприятия, наименования объекта, на который разрабатывается спецификация, номера документа и номера версии, даты введения и срока действия, фамилий и инициалов лиц, разработавших, согласовавших и утвердивших документ. Каждая страница должна быть пронумерована с указанием общего числа страниц.

Оригиналы спецификаций должны храниться в предназначенном месте в соответствии с установленным порядком.

10.3.15 В течение срока действия в спецификации могут вноситься изменения, если изменение документально обосновано (например, утверждено изменение к фармакопейной статье, утвержден новый стандарт и т.п.). После чего ее утверждают на новый срок с внесенными изменениями. Если изменения не вносились, то по окончании срока действия спецификация переутверждается без изменений на новый срок.

Внесение изменений необходимо проводить в соответствии с принятой на предприятии процедурой внесения изменений. Все изменения должны быть официально задокументированы и утверждены.

10.3.16 Лица, ответственные за управление документацией, должны осуществлять периодическую проверку действующих спецификаций для предотвращения ошибочного применения утративших силу версий. Замену спецификаций необходимо проводить в соответствии с принятой на предприятии процедурой.

10.4 Стандартные операционные процедуры

10.4.1 СОП должны содержать детальные письменные указания по выполнению каких-либо операций, например, отбора проб, выполнения испытаний, приготовления реактивов и другие. СОП должен руководствоваться персонал, ответственный за выполнение описанных в них операций. СОП также следует использовать при обучении нового персонала, который будет осуществлять эту работу.

На предприятии должны осуществляться мероприятия, позволяющие гарантировать, что СОП введены в действие и выполняются должным образом.

10.4.2 СОП должны быть составлены с учетом того, что их будет читать персонал, подготовленный для выполнения описываемых операций, то есть имеющий необходимые теоретические знания. Указания по выполнению каждого этапа работ следует излагать в хронологической последовательности.

СОП должны быть написаны грамотно, не перегружены специальными терминами, свободны от ошибок и удобны для проверки.

10.4.3 СОП должны быть оформлены в соответствии с принятой на предприятии единой формой.

В СОП должны быть указаны:

- наименование предприятия и, при необходимости, его структурного подразделения;
- номер и название СОП, номер версии и, при необходимости, номер документа, взамен которого вводится данная СОП;
- должность, фамилия, инициалы и подпись разработчика и лиц, согласовавших и утвердивших СОП;
- даты утверждения и введения в действие.

Полностью эту информацию приводят на первой странице, а на последующих указывают только наименование предприятия, номер и название СОП, общее число страниц и порядковый номер текущей страницы, а также номер версии.

10.4.4. СОП должны содержать следующую информацию:

- цель и область применения;
- распределение ответственности при выполнении СОП;
- что должно быть сделано и кем;
- когда, где и как это должно быть сделано;
- какие материалы, документы и оборудование должны быть использованы;
- порядок протоколирования и регистрации выполняемой операции.

В приложении Д приведена примерная форма СОП [3]. Эта форма может быть модифицирована, а информация дополнена в соответствии со спецификой конкретной процедуры, а также с учетом политики и правил предприятия в отношении составления документации.

10.4.5 Производитель лекарственных средств должен иметь СОП по выполнению испытаний по контролю качества исходных и упаковочных материалов, промежуточной и нерасфасованной продукции, готовой продукции, по отбору проб, приготовлению и использованию реактивов, питательных сред, по валидации методик испытаний и другие.

Перечень обязательных СОП, относящихся к документации по контролю качества приведен в приложении Е.

10.4.6 СОП должен составлять специалист, выполняющий процедуру, под руководством своего руководителя. Лица, уполномоченные контролировать разработку СОП, должны проверять ее содержание и полноту изложения. СОП, относящиеся к документации по контролю качества, должны быть согласованы или утверждены лицом, ответственным за качество.

10.4.7 Должен быть установлен четкий порядок распространения СОП в соответствии с принятой процедурой управления документацией на предприятии. Оригинал текущей версии СОП следует хранить в установленном порядке, а копии, в зависимости от назначения, передавать в структурные подразделения, в которых применяют данную СОП.

10.5 Протоколы

10.5.1 Протоколы служат для регистрации хода выполнения работ и получаемых результатов, для обеспечения прослеживаемости всех значимых действий, касающихся контроля качества лекарственных средств, и являются приложениями СОП. Протоколы следует составлять в виде отдельных бланков, чтобы во время выполнения операций можно было занести все необходимые данные. Формы протоколов должны разрабатываться при разработке СОП.

10.5.2 В протоколе должно быть указано:

- наименование предприятия, структурного подразделения;
- номер формы протокола;
- номер СОП с указанием номера версии (редакции), в которой заложена данная форма протокола;
- перечень конкретных данных, вносимых в протокол (устанавливается в зависимости от вида испытаний и должен быть оговорен в СОП);
- должности, фамилии, инициалы и подписи исполнителя испытаний и контролирующего сотрудника;
- должность, фамилия, инициалы и подпись лица, ответственного за качество (при необходимости протокол должен быть утвержден).

10.5.3 Записи в протоколы следует вносить несмываемыми чернилами в специально предусмотренных для этого местах сразу же после выполнения каждой операции. Записи должны быть заверены подписью лица, сделавшего запись, с указанием фамилии и инициалов. Исправления в записях должны быть датированы и подписаны и не должны препятствовать прочтению записи в ее первоначальном виде.

10.5.4 Заполненный и утвержденный протокол подшивается в досье на серию и/или рассылается в соответствии с указаниями, изложенными в СОП.

10.5.5 Следует вести протоколы выполнения испытаний материалов и продукции, испытаний стабильности, валидации методик испытаний, калибровки измерительного лабораторного оборудования, протоколы о допуске материалов в производство, о допуске готовой продукции на реализацию, протоколы межоперационного контроля и т. д.

10.5.6 Протоколы выполнения испытаний (аналитические рабочие листы) должны содержать полную информацию о пробах (образцах), полученных для проведения испытания; о результатах, полученных при выполнении всех испытаний, проведенных для подтверждения соответствия установленным спецификациям; о методиках испытаний (ссылки); о лицах, проводивших каждое

испытание и проверивших протокол; дату проведения испытаний; заключение о соответствии или несоответствии.

Протоколы выполнения испытаний должны также содержать следующее:

- информацию о приготовлении рабочих стандартных образцов, реактивов, питательных сред, титрованных растворов;
- указание массы или объема образца, используемого для каждого испытания, в соответствии с методикой;
- полные записи всех необработанных данных, получаемых в ходе каждого испытания, в дополнение к графикам, таблицам и спектрам, полученным с помощью аналитического оборудования, надлежащим образом идентифицированных для конкретного вещества и серии, подвергаемых испытанию;
- все расчеты, выполненные в связи с проведением испытания.

Протокол должен быть согласован, датирован и подписан лицом, проводившим испытание и утвержден (при необходимости).

В приложении Ж приведена примерная форма СОП и протокола выполнения испытаний.

10.5.7 Протокол испытаний стабильности (а также отчет по данным о стабильности) должен включать полную информацию об исследуемой фармацевтической субстанции или лекарственном средстве, о каждом предпринимаемом действии в процессе выполнения процедуры, о методиках испытаний, о данных, полученных в ходе всех испытаний, проведенных для подтверждения условий хранения, указанных на маркировке, и определения срока хранения или периода переконтроля.

Протокол испытаний стабильности должен содержать следующую информацию:

- а) полное описание лекарственного средства:
 - 1) наименование, наименование производителя, дата производства фармацевтической субстанции и лекарственного средства;
 - 2) лекарственная форма, состав и дозировка по содержанию основного действующего вещества (Следует привести составы изученных прописей в табличной форме. Если изучению подлежали несколько составов, допускается нумерация составов и использование номера в изложении данных);
 - 3) вид упаковки, материал, тип, производитель, размер упаковки. Средства для укупорки, набивки, уплотнения и осушители должны быть идентифицированы;
- б) описание методик испытаний или ссылка на документ по контролю качества;
- в) порядок изучения стабильности и условия испытания:
 - 1) описание порядка отбора проб или ссылка на СОП;
 - 2) даты отбора проб для испытаний;
 - 3) порядок испытания лекарственных средств после разведения (растворения) согласно инструкции по применению;
 - 4) продолжительность испытания;
 - 5) условия хранения лекарственных средств при испытании (температура, влажность, воздействие света, положение упаковки и др.);
- г) результаты по изучению стабильности:
 - 1) номер и объем серии (экспериментальная или лабораторная, опытная, производственная), дата производства;
 - 2) для антибиотиков и других биопрепаратов – срок годности активного действующего вещества, используемого в производстве серии;
 - 3) даты испытаний и результаты испытаний образцов каждой серии в каждой временной точке. Если имеются индивидуальные временные точки, то допускается объединенная оценка их данных (следует приводить индивидуальные результаты испытаний, средние значения и стандартное отклонение);
 - 4) условия хранения;
 - 5) итоговая информация (заключение) относительно составов, предварительно изученных в процессе разработки лекарственного средства;
- д) анализ результатов испытаний стабильности:
 - 1) оценка данных, диаграмм и/или графиков (кинетических кривых деструкции);
 - 2) документация по соответствующим использованным для оценки статистическим методам и формулам;
 - 3) результаты статистического анализа и оценка срока хранения;

4) результаты статистической оценки биологической и микробиологической активности, микробиологической чистоты;

е) заключение:

1) предполагаемый срок годности и его обоснование;

2) характеристики лекарственного средства и методики их испытаний (регламентация минимального содержания действующего вещества или активности лекарственного средства, а также максимально допустимое содержание сопутствующих примесей в момент выпуска, гарантирующих приемлемую их величину на момент истечения срока годности).

Протокол должен быть датирован и подписан ответственным исполнителем и утвержден лицом, ответственным за качество.

10.5.8 Выполнение процедуры валидации методик испытаний должно протоколироваться. Протокол должен содержать информацию о каждом предпринимаемом действии при проведении валидации определенной методики. До начала валидации должен быть разработан план. План согласовывается, датируется и подписывается ответственным лицом, который детально планирует работу по валидации, осуществляет контроль за проведением испытаний и проверяет полноту сведений в документации.

Протокол валидации методики испытаний должен содержать в соответствии с ТКП 432 следующую информацию:

- наименование методики испытаний;
- сроки проведения валидации;
- вид валидации;
- обоснование выбора метода и средств измерений;
- обязанности и ответственность;
- перечень используемых средств измерений, материалов, реактивов, питательных сред, стандартных образцов, вспомогательных и других технических средств;
- детально описанный порядок действий при выполнении процедуры с указанием условий проведения испытаний; факторов, влияющих на достоверность и правильность результатов испытаний;
- аттестация лабораторного оборудования;
- перечень аналитических характеристик, подлежащих определению, и порядок действий при их определении;
- последовательность проведения вспомогательных и основных аналитических процедур (приготовление титрованных растворов, рабочих стандартных растворов, анализируемых проб, проверка пригодности системы и др.);
- полные записи всех необработанных данных, получаемых в ходе валидации;
- обработку результатов;
- выводы (заключение);
- описание валидированной методики;
- фамилию и инициалы ответственного исполнителя, осуществляющего процедуру валидации.

Протокол должен быть согласован, датирован, подписан и утвержден лицом, ответственным за качество.

10.5.9 Все средства измерения, используемые при проведении испытаний по контролю качества, должны калиброваться (поверяться) в соответствии с СОП и установленным графиком. Процедуру калибровки выполняют для подтверждения того, что в соответствующем диапазоне измерений результаты, полученные с использованием конкретного измерительного оборудования, попадают в установленные допустимые границы отклонений по сравнению с результатами эталона или прослеживаемого стандарта. Необходимо вести протоколы калибровок.

Протокол калибровки оборудования должен содержать следующую информацию:

- наименование калибруемого измерительного оборудования, его местонахождения;
- дату проведения калибровки;
- дату последующей калибровки;
- используемый эталон или стандартный образец;
- данные о приготовлении рабочих стандартных образцов с описанием методики приготовления или ссылку на соответствующую СОП (при необходимости);

- детально описанный порядок действий при выполнении процедуры с указанием условий окружающей среды;
- полные записи всех необработанных данных, получаемых в ходе калибровки;
- обработку результатов;
- фамилию и инициалы ответственного исполнителя, осуществляющего процедуру.

По завершении калибровки протокол должен быть согласован, датирован и подписан ответственным лицом.

10.5.10 Исходные, печатные и упаковочные материалы, промежуточную и нерасфасованную продукцию (если она закупается) следует использовать только после выдачи разрешения ОКК на их использование. Протокол о допуске в производство (разрешение на использование) выдается ОКК при получении положительных результатов испытаний на соответствие спецификациям. Процедура выдачи разрешения должна быть описана в соответствующей СОП. В протоколе должно быть указано:

- наименование материалов или продукции;
- наименование поставщика;
- наименование производителя;
- количество (килограммы, литры и т. д.);
- внутренний код;
- номер серии;
- количество упаковочных единиц;
- дата производства;
- срок хранения;
- номер протокола испытаний;
- дата проведения испытаний;
- дата повторной проверки.

Протокол подписывается в соответствии с принятой процедурой управления качеством на предприятии лицом, ответственным за контроль качества.

К протоколу прилагаются протоколы выполнения испытаний из лабораторий и копии сертификатов качества производителей исходного сырья и материалов.

10.5.11 При положительных результатах контроля качества готовой продукции на соответствие требованиям документа, входящего в регистрационное досье (с учетом требований спецификации) и по результатам оценки готовой продукции ОКК оформляет сертификат качества (аналитический паспорт) в соответствии с принятой на предприятии формой. Уполномоченное лицо удостоверяет своей подписью сертификат качества (аналитический паспорт) и подписывает разрешение на реализацию готовой продукции. Копия сертификата качества (аналитический паспорт) подшивается в досье на серию. Порядок выдачи уполномоченным лицом разрешения на снятие с карантина и передачи готовой продукции на склад для реализации осуществляется в соответствии с утвержденной на предприятии процедурой.

В разрешении на реализацию должно быть указано:

- наименование лекарственного средства;
- код;
- номер серии;
- количество (упаковки и т. д.);
- дата выпуска;
- оценка соответствия сформированному досье на серию.

Оригинал разрешения на реализацию готовой продукции должен быть включен в досье на серию, а его копия передается с готовой продукцией на склад.

10.5.12 Протоколы регистрации приготовления и использования реактивов, титрованных растворов, стандартных образцов, питательных сред необходимы для контроля правильности их приготовления и для прослеживаемости дальнейшего их использования.

В протоколе должно быть указано:

- а) наименование реактива (раствора, стандартного образца, питательной среды);
- б) дата приготовления;
- в) идентификационный номер;
- г) описание методики приготовления;
- д) срок годности раствора (питательной среды);

е) должность, фамилия, инициалы и подпись исполнителя и контролирующего сотрудника (при необходимости);

ж) для титрованных растворов дополнительно:

- 1) дата установки (проверки) поправочного коэффициента (титра);
- 2) описание методики установки титра;
- 3) записи всех необработанных данных, получаемых в ходе установки титра и расчеты, выполненные в связи с проведением испытания.

Протокол должен быть согласован, датирован и подписан ответственным лицом.

10.5.13 При выполнении технологических операций в нормируемых зонах или помещениях необходимо вести протоколы микробиологического мониторинга, протоколы по контролю механических частиц. Данные документы включаются в досье на серию лекарственного средства.

Протоколы контроля должны содержать:

- наименование помещения (технологической стадии) и наименование точек отбора проб, дату и время проведения измерения;
- метод испытания;
- объем отобранной пробы воздуха или площадь, с которой взяты смывы;
- количество параллельных проб;
- условия окружающей среды (температура и влажность);
- температуру и время инкубации;
- данные по используемой питательной среде;
- данные по идентификации микроорганизмов;
- дату последней поверки (калибровки) пробоотборника;
- результаты испытания и дату их получения;
- сравнение результатов контроля с пределами предупреждения и пределами, требующими принятия мер;
- перечень предпринятых, если необходимо, мероприятий или ссылку на протокол корректирующих действий.

10.6 Методики испытаний

10.6.1 Должны быть в наличии методики испытаний, необходимые для контроля материалов и продукции на соответствие требованиям спецификаций. Методики испытаний должны содержать информацию о применяемых методах, используемое оборудование, описание процедур, необходимых для выполнения контроля.

10.6.2 Необходимо иметь методики испытаний промежуточной продукции, по которым контролируется однородность серии на различных стадиях технологического процесса.

10.6.3 Методики испытаний должны быть оформлены в соответствии с ГОСТ 8.010 (В.2, В.3, В.5–В.12, В.14 (Приложение В)).

10.6.4 Методики испытаний должны быть валидированы в соответствии с ТКП 432.

11 Отбор проб

11.1 Пробы (образцы), переданные на испытания, должны быть репрезентативны для серии материалов или продукции, из которой они отобраны. Количество упаковочных единиц для приготовления репрезентативной пробы должно быть определено статистически. Могут быть также отобраны другие пробы для контроля наиболее важных этапов процесса (например, его начала или окончания). План отбора проб должен содержать описание точек отбора, количество пробы (образца), которое необходимо отобрать для проведения всех испытаний, и связанные критерии приемлемости. Используемый план отбора проб должен быть надлежащим образом обоснован и базироваться на принципах управления рисками.

11.2 Должна быть в наличии утвержденная руководителем ОКК программа отбора проб (образцов), включающая перечень исходных и упаковочных материалов, продукции для отбора проб, распределение ответственности, график и планы отбора проб (образцов), состав документации и записей, связанных с отбором проб (образцов). Используемый план отбора проб должен быть надлежащим образом обоснован и базироваться на принципах управления рисками.

11.3 Отбор проб (образцов) должен осуществлять специально обученный персонал. Такое обучение должно включать:

- особенности отбора проб (образцов) различных видов исходных, печатных и упаковочных материалов, продукции;
- СОП по отбору проб (образцов);
- важность визуального осмотра внешнего вида исходных, печатных, упаковочных материалов, тары и этикеток;
- важность протоколирования любых непредвиденных или необычных обстоятельств.

11.4 Отбор проб (образцов) сырья, материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции должен осуществляться в соответствии с СОП, утвержденными руководителем ОКК. СОП должны содержать сведения о лицах, уполномоченных осуществлять отбор проб (образцов), об используемых методах и оборудовании, количествах, которые должны быть отобраны, и любых подлежащих соблюдению мерах предосторожности во избежание контаминации материала или ухудшения его качества, то есть СОП должны включать:

- метод отбора проб;
- используемое оборудование;
- количество проб, которое должно быть отобрано;
- инструкции по любому требуемому разделению пробы;
- тип и состояние контейнера, используемого для проб;
- идентификацию контейнеров с отобранными пробами;
- любые подлежащие соблюдению особые меры предосторожности, особенно при отборе проб стерильных или вредных веществ;
- условия хранения.

11.5 Отбор проб следует осуществлять таким образом, чтобы избежать контаминации или другого неблагоприятного воздействия на качество. Емкости, из которых отбирают пробы, должны быть установленным образом маркированы и тщательно закрыты после отбора проб.

11.6 Емкости для отбора проб должны быть из инертных материалов, их необходимо очищать и, при необходимости стерилизовать до и после использования и хранить в специально предназначенных местах отдельно от основного оборудования. Должны быть в наличии СОП по очистке и хранению технических средств для отбора проб.

11.7 Каждая проба (образец) исходных, печатных и упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции, переданная на испытания, должна быть упакована, снабжена этикеткой и сопровождаться актом (протоколом) отбора. Акт отбора проб (образцов) должен быть пронумерован и заполнен во время отбора. Работа с пробами должна вестись таким образом, чтобы свести к минимуму риск перепутывания и защитить образцы от неблагоприятных условий хранения.

11.8 Отбор проб (образцов) каждой серии материалов и продукции должен проводиться после получения предьявительского извещения.

11.9 Этикетка должна содержать следующую информацию:

- наименование сырья, упаковочных материалов или продукции;
- номер серии;
- номер упаковочной единицы, из которой была отобрана проба (образец);
- фамилия, инициалы и подпись лица, осуществившего отбор пробы (образца);
- количество пробы;
- дату отбора пробы (образца).

11.10 Акт отбора проб должен содержать следующую информацию:

- наименование производителя и наименование подразделения, где отобрана проба (образец);
- предприятие-поставщик (для материалов);
- описание сырья, материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции, включая наименование, лекарственную форму и дозировку по содержанию основного вещества, номер серии (если имеется);
- количество отобранной пробы (образца) – объем, или масса, или количество штук;
- причина направления на испытания;
- дата и условия отбора пробы (при необходимости);
- объем серии, из которой была отобрана проба (образец) с указанием общего количества упаковочных единиц в случае отбора исходных материалов;
- дата истечения срока годности или срока перепроверки;

- используемую методику отбора проб или ссылку на соответствующую СОП по отбору проб;
- записи о любых замечаниях (например, об обнаруженных несоответствиях);
- необходимые условия хранения;
- результаты внешнего осмотра тары;
- фамилию, инициалы и подпись лица, осуществившего отбор проб.

11.11 Передача проб (образцов) для выполнения испытаний должна быть зарегистрирована в журнале регистрации и распределения проб. Журнал регистрации и распределения проб (образцов) должен быть разработан с учетом необходимости прослеживания истории каждой пробы (образца).

Журнал должен содержать следующую информацию:

- идентификационный номер;
- наименование;
- наименование производителя или поставщика (для материалов);
- номер серии;
- дату и условия отбора;
- количество отобранной пробы (образца) с указанием используемого контейнера, распределение пробы (образца) для проведения испытаний и архивирования;
- название подразделения, где отобрана проба (образец);
- фамилию, инициалы и подпись сотрудника, отобравшего пробу (образец) и сделавшего запись.

11.11 Для отбора проб исходных, печатных и упаковочных материалов должна быть предусмотрена отдельная зона. Техническое оснащение зоны отбора проб должно обеспечивать:

- предотвращение загрязнения открытой упаковки, материалов и оператора;
- предотвращение перекрестной контаминации;
- защиту оператора в ходе процедуры отбора проб.

11.12 Перед отбором проб исходных, печатных и упаковочных материалов должен проводиться внешний осмотр каждой упаковочной единицы. Необходимо проверять наличие и правильность маркировки, целостность тары и упаковки, наличие пломб (при необходимости), соответствие накладной маркировке на таре (упаковке).

11.13 При поставке исходных материалов из нескольких серий каждую серию следует рассматривать как независимую в отношении отбора проб, проведения испытаний и получения разрешения на использование.

11.14 Подлинность всей серии исходного материала, как правило, может быть гарантирована только тогда, когда отдельные пробы были отобраны из всех емкостей, а испытание на идентичность было проведено для каждой отобранной пробы. Допускается отбирать пробы только из части емкостей, если разработана прошедшая валидацию СОП, гарантирующая, что ни одна емкость с сырьем не будет неправильно маркирована. При такой валидации следует учитывать, по крайней мере, следующие аспекты:

- характер и статус производителя и поставщика, а также их понимание требований GMP в фармацевтической промышленности;
- систему обеспечения качества производителя сырья;
- условия производства, при которых сырье производят и контролируют;
- природу исходного материала и лекарственных средств, для производства которых оно будет использовано.

При такой системе процедура, прошедшая валидацию и освобождающая от проведения испытаний подлинности исходного материала в каждой поступающей емкости, может быть принята для:

- исходного материала, поступающего от одного производителя;
- исходного материала, поступающего непосредственно от производителя или в емкости, опечатанной производителем, если есть уверенность в его надежности, и если проводятся регулярные аудиты системы обеспечения качества производителя покупателем (производителем лекарственного средства) или официально аккредитованным органом.

Такая процедура не может удовлетворительно пройти валидацию и быть принята для:

- исходного материала, поставляемого посредниками, такими как брокеры, когда производитель неизвестен или не подвергается аудиту;
- исходного материала, используемого для производства парентеральных лекарственных средств.

11.15 При отборе проб не допускается одновременная работа с несколькими сериями исходных, печатных и упаковочных материалов, а также продукции на всех стадиях производства, так как существует риск смешивания в ходе отбора проб.

11.16 Должна быть предусмотрена адекватная защита и идентификация для образца, чтобы избежать смешивания или повреждения. Образцы должны быть защищены в ходе отбора проб от загрязнений из окружающей среды.

11.17 При отборе образцов готовой продукции должен быть проведен их внешний осмотр, проверено качество маркировки и упаковки, наличие инструкций по применению. Образцы готовой продукции отбираются в количестве, необходимом для проведения контроля качества, архивного хранения и, при необходимости, для изучения стабильности в соответствии с утвержденной СОП.

11.18 Архивные образцы каждой серии готовых лекарственных средств должны храниться в рекомендуемых условиях в своих окончательных упаковках в течение одного года после истечения срока годности. Архивные образцы исходного сырья (кроме растворителей, газов и воды) следует хранить, по крайней мере, два года после выпуска серии готовых лекарственных средств, если это позволяет их стабильность. При необходимости, архивные образцы сырья следует хранить столько же, сколько и образцы соответствующих готовых лекарственных средств. Архивные образцы сырья, материалов и продукции должны быть в количестве, достаточном, чтобы осуществить, по крайней мере, два полных повторных контроля. В процессе хранения архивные образцы должны регулярно подвергаться внешнему осмотру.

При выявлении в архивных образцах признаков отклонений в качестве до истечения срока годности необходимо провести испытания образцов и необходимые действия в отношении всей серии, вплоть до отзыва из реализации.

11.19 В помещениях хранения архивных образцов должен проводиться мониторинг окружающей среды (температуры и влажности). Результаты мониторинга необходимо документировать. Протоколы (журналы) мониторинга окружающей среды должны находиться в помещениях хранения архивных образцов.

11.20 Остатки проб (образцов) после выполнения всех необходимых испытаний должны храниться в соответствии с законодательством Республики Беларусь.

11.21 Утилизация и списание проб (образцов) лекарственных средств, помещенных на хранение и оставшихся после выполнения всех необходимых испытаний, в соответствии с законодательством Республики Беларусь.

12 Проведение испытаний

12.1 Все испытания, требуемые согласно регистрационному досье, должны быть выполнены в полном объеме.

12.2 Методики испытаний должны быть валидированными. Лаборатория, которая использует методику испытаний и которая не выполняла ее первоначальную валидацию, должна верифицировать пригодность методики испытаний. Все операции по проведению испытаний, описанные в соответствующих документах регистрационного досье, следует проводить в соответствии с утвержденными методиками.

Полученные результаты должны быть документированы. Результаты параметров, определенных в качестве показателей качества или как критические, и все вычисления необходимо проверять на согласованность друг с другом и оценивать для них тенденции (тренды). Все расчеты следует тщательно проверять.

Записи должны включать в себя следующие данные:

- наименование исходных материалов или продукции и, где применимо, лекарственной формы;
- номер серии и, где применимо, наименование производителя и (или) поставщика;
- ссылки на соответствующие спецификации и методики проведения испытаний;
- результаты испытания, включая наблюдения и расчеты, и ссылки на все сертификаты анализа;
- даты проведения испытаний;
- фамилии и инициалы лиц, проводивших испытания;
- фамилии и инициалы лиц, проверивших проведение испытаний и расчетов (где применимо);

- однозначное заключение о выдаче разрешения или отклонении продукции (или решение о другом статусе), дата и подпись ответственного лица;
- ссылки на использованное оборудование

Оформление протоколов испытаний – в соответствии с 10.5.6.

Результаты технологического контроля, включая контроль в производственной зоне производственным персоналом, также должны протоколироваться с указанием в протоколе времени взятия образцов.

12.3 Протоколы испытаний должны сохраняться в досье на серию или в ОКК и быть легко доступны.

12.4 В контрольных лабораториях должны быть все необходимые питательные среды, титрованные растворы, стандартные образцы и реактивы в соответствии с разделами 8, 9 настоящего технического кодекса. Если для проведения испытаний компонентов, материалов и продукции используются животные, их следует, при необходимости, помещать в карантин перед работой с ними. Уход и контроль за животными должны быть организованы так, чтобы обеспечить их пригодность к использованию по назначению. Животные должны быть маркированы, истории работы с ними должны быть оформлены документально.

12.5 Окружающая среда, в условиях которой проводятся испытания, не должна отрицательно влиять на результаты и искажать требуемую точность измерений. Необходим обязательный мониторинг условий окружающей среды в соответствии с СОП. Результаты мониторинга должны протоколироваться.

12.6 После завершения всех испытаний должны быть выполнены анализ и оценка результатов испытаний, сравнение их со спецификациями.

12.7 При получении удовлетворительных результатов испытаний исходных, печатных и упаковочных материалов, промежуточной и нерасфасованной продукции ОКК оформляется разрешение на использование их в производстве в соответствии с 10.5.10.

12.8 При получении удовлетворительных результатов испытаний готовой продукции уполномоченное лицо оформляется разрешение на реализацию в соответствии с 10.5.11.

12.9 При получении сомнительных результатов (предположительно выходящих за пределы спецификаций) должно быть проведено исследование всех процедур, применяемых при выполнении испытаний, для выявления отклонений. Исследование проводит руководитель лаборатории совместно с аналитиком до назначения повторного испытания.

12.10 Исследования должны быть проведены быстро и объективно. Необходимо:

- обсудить с аналитиком методику испытаний, чтобы удостовериться, что все было должным образом понято и правильно выполнено;
- изучить исходные данные, чтобы выявить возможные расхождения;
- проверить все расчеты;
- проверить, что оборудование, используемое при проведении испытаний, откалибровано (поверено);
- проверить пригодность системы;
- проверить стандартные образцы, реактивы, химическую посуду, используемые при проведении испытаний;
- обеспечить сохранность образца лекарственного средства до завершения расследования.

12.11 Если установлена причина, которая привела к получению сомнительного результата, руководитель ОКК должен назначить проведение повторных испытаний по установленным в спецификации методикам испытаний. Для повторного испытания следует брать тот же самый образец, который был взят первоначально. Если первоначальный результат опровергнут, он должен быть объявлен недействительным и заменен новым. Исследование результатов должно быть документировано.

12.12 Если же проведенные исследования безрезультатны, руководитель ОКК должен назначить другого опытного аналитика для проведения повторных испытаний по установленным в спецификации методикам испытаний. Допускается использовать другие валидированные методики испытаний. Для повторного испытания следует брать тот же самый образец, который был взят первоначально. Если подтверждено, что результат испытаний выходит за пределы спецификации, необходимо провести исследования для выявления отклонений в соответствии с утвержденной СОП [1].

12.13 СОП должна описывать порядок действий в случае, если результаты испытаний сырья, материалов и продукции выходят за пределы значений, установленных в спецификациях. Такая

СОП должна предусматривать проверку возможных ошибок при отборе проб и выполнении испытаний, необходимое количество повторных испытаний, а также, при необходимости, специальный порядок рассмотрения неудовлетворительных результатов испытаний на стерильность. Исследование результатов, выходящих за пределы спецификаций, должно быть документировано. Должен быть составлен протокол, подробно описывающий проведенные ОКК исследования.

В случае несоответствия требованиям спецификаций исходные, печатные и упаковочные материалы, промежуточная, нерасфасованная и готовая продукция должны быть отклонены.

13 Испытания стабильности

13.1 Специалисты организации-производителя или организации-разработчика должны проводить испытания стабильности лекарственных средств, подаваемых на государственную регистрацию, в соответствии с [4]. Результаты испытания стабильности должны быть представлены в виде отчета, являющегося частью регистрационного досье.

13.2 После начала реализации зарегистрированного лекарственного средства следует проводить мониторинг стабильности лекарственного средства согласно действующей на постоянной основе программе, которая позволила бы выявить любую проблему (например, изменения уровней примесей или профиля растворения) со стабильностью продукции данного состава во вторичной (потребительской) упаковке.

13.3 Целью программы текущего изучения стабильности является осуществление мониторинга продукта на протяжении всего срока его годности и определение того, что продукт остается (и можно ожидать, что останется) в пределах своих спецификаций при хранении в указанных в маркировке условиях.

Эта программа, главным образом, относится к лекарственному средству в упаковке, предназначенному для реализации, однако следует уделять внимание и нерасфасованной продукции. В программу необходимо включать испытания стабильности нерасфасованной продукции, если ее хранят длительное время перед упаковкой и/или перед передачей с производственного участка на участок упаковки. Это позволит оценить и изучить влияние интервала времени хранения на стабильность упакованной продукции. Дополнительно следует обратить внимание на промежуточную продукцию, которая хранится и используется в течение длительного периода. Исследование стабильности восстановленного продукта (приготовленного перед применением) следует проводить при разработке лекарственного средства, текущий контроль стабильности такой продукции не требуется. Однако, где применимо, может проводиться контроль стабильности восстановленного продукта.

13.4 План и (или) протокол текущего испытания стабильности должен охватывать период до окончания срока годности и содержать следующие данные (но не ограничиваться ими):

- количество серии (серий) для различных дозировок и разных размеров серий, если это применимо;
- соответствующие физические, химические, микробиологические и биологические методы испытаний;
- критерии приемлемости;
- ссылки на методики испытаний;
- описание системы контейнера (укупорочный элемент);
- частоту испытаний (точки контроля во времени);
- описание условий хранения;
- другие необходимые параметры, специфические для данного лекарственного средства.

13.5 План и (или) протокол текущего испытания стабильности могут иметь отличия от плана первоначального долгосрочного испытания стабильности, представленного в регистрационном досье, при условии обоснования и документирования этого в плане.

13.6 Количество серий и частота испытаний должны обеспечить необходимое количество данных, чтобы иметь возможность провести анализ тенденций. Если не обосновано иное, в программу испытания стабильности ежегодно следует включать как минимум одну серию произведенного лекарственного средства в каждой дозировке и в каждом виде первичной упаковки (исключением являются случаи, когда в течение года не произведено ни одной серии).

Если для текущего испытания стабильности лекарственных средств необходимо использование животных и не существует альтернативных валидированных методик, частоту испытаний можно

устанавливать с учетом подхода, связанного с оценкой риска. При условии научного обоснования могут быть использованы планы с применением брэкетинга и построения матриц.

13.7 В некоторых случаях в программу текущего испытания стабильности следует включать дополнительные серии. Например, текущее испытание стабильности следует осуществлять после любого значительного изменения или значительного отклонения в процессе производства или упаковывания. Для включения в программу должны быть приняты во внимание любые операции по повторному использованию, переработке или регенерации.

13.8 Результаты текущего испытания стабильности должны быть доступны ключевому персоналу и, в частности, уполномоченному лицу (лицам). Если текущее изучение стабильности проводится на площадке, отличной от производственной площадки, на которой производится нерасфасованный продукт или готовая продукция, то между соответствующими сторонами должно быть заключено письменное соглашение. Результаты текущего испытания стабильности должны представляться на площадку производства для их обзора уполномоченным органом.

13.9 Результаты, выходящие за пределы спецификации, или существенные нетипичные тенденции (тренды) должны расследоваться. О любом подтвержденном результате, выходящем за пределы спецификации, или существенной негативной тенденции (тренда) необходимо сообщать соответствующим уполномоченным органам или организациям государств-членов. Необходимо рассмотреть возможное влияние на серии, выпущенные на рынок, в соответствии с главой 8 части I ТКП 030 и проконсультироваться с соответствующими уполномоченными органами.

13.10 Следует вести в письменном виде заключения по всем полученным данным, в том числе любые промежуточные выводы по программе. Такие заключения следует подвергать периодическому обзору.

14 Оценка готовой продукции

14.1 До момента получения разрешения на выпуск должна быть проведена оценка готовой продукции и документации в порядке, установленном разделом 6 Части I ТКП 030.

14.2 Оценка готовой продукции должна охватывать все относящиеся к ней факторы, включая условия производства, результаты испытаний в процессе производства, обзор производственной документации (включая документацию по упаковке), соответствие требованиям спецификаций на готовую продукцию и проверку окончательной упаковки.

14.3 Должны быть рассмотрены и исследованы:

- любые существенные отклонения от ожидаемого выхода готовой продукции;
- любое отклонение, установленное во время подведения баланса между количеством нерасфасованной продукции и маркированного упаковочного материала и числом произведенных единиц готовой продукции;
- любые отклонения или несоответствия спецификациям серии готовой продукции.

Должно быть проверено наличие отчетов об отклонениях.

Исследование отклонений или несоответствий спецификациям при необходимости должно распространяться на другие серии того же лекарственного средства, а также на другие лекарственные средства, у которых могут предполагаться те же специфические несоответствия.

Если отклонение не оказывает влияния на качество продукции, то оно должно быть письменно санкционировано руководителем производства после согласования с руководителем ОКК.

14.3 Оценка готовой продукции должен проводить руководитель ОКК или лицо, назначенное руководителем ОКК.

По результатам оценки должен быть составлен протокол.

14.4 Если готовая продукция соответствует требованиям спецификации и прошла оценку условий производства, оформляется паспорт (сертификат) качества серии лекарственного средства в соответствии с принятой на предприятии формой.

15 Отклоненные, повторно использованные и возвращенные материалы и продукция

15.1 При выявлении несоответствия требованиям спецификаций исходных и упаковочных материалов или продукции на любой стадии производства они должны быть отклонены, а технологический процесс, в котором они использовались, должен быть остановлен. Отклоненные материалы и продукция должны иметь четкую маркировку и храниться отдельно в зонах с

ограниченным доступом, чтобы предотвратить их использование в операциях, для которых они непригодны.

15.2 Необходимо провести расследование по факту отклонения в соответствии с СОП. Руководитель производства должен обеспечить предоставление в распоряжение ОКК любой информации, необходимой для расследования. Результаты расследования должны быть запротоколированы. Протокол расследования должен содержать заключение, в котором указаны действия, которые необходимо предпринимать в отношении отклоненных материалов и продукции. Любое из предпринятых действий (возврат поставщику, переработка, уничтожение) должно быть разрешено ключевым персоналом и запротоколировано. Протокол необходимо включать в досье на серию.

15.3 Переработка отклоненной продукции допускается в исключительных случаях при условии отсутствия ухудшения качества готовой продукции и выполнения всех, требований спецификаций. Переработку осуществляют в соответствии с утвержденной процедурой после оценки возможного риска с последующим документальным оформлением.

15.4 Введение всей серии или части предыдущих серий требуемого качества в серию такой же продукции на определенной стадии производства должно быть заранее санкционировано. Такое введение следует осуществлять в соответствии с установленной процедурой после оценки возникающего риска, включая любое возможное влияние на срок годности. Деятельность по такому введению следует протоколировать.

15.5 Необходимость дополнительных испытаний любой готовой продукции, которая была переработана или в которую была включена ранее изготовленная продукция, должна быть определена ОКК.

15.6 Отправка на реализацию продукции, возвращенной из реализации и вышедшей из-под контроля производителя, ее повторное маркирование или включение в другую серию могут быть только после всесторонней оценки ОКК, проведенной в соответствии с СОП. При такой оценке должны быть приняты во внимание характер продукции, особые требования к условиям хранения, ее состояние и история, а также время, прошедшее с момента выпуска. При возникновении любого сомнения в отношении качества продукции не может рассматриваться вопрос о ее повторном выпуске или использовании, хотя возможно проведение основательной химической переработки для извлечения действующего вещества. Любое предпринятое действие следует протоколировать установленным образом.

16 Деятельность, передаваемая для выполнения другому лицу (аутсорсинг)

16.1 Испытания, выполняемые в рамках деятельности, передаваемой для выполнения другому лицу (аутсорсинга) могут выполняться только лабораторией, аккредитованной на независимость и техническую компетентность в соответствии с требованиями СТБ ИСО/МЭК 17025.

16.2 Между заказчиком и исполнителем должно быть заключено письменное соглашение, включающее в себя перечень испытаний и проводимых технических мероприятий, а также определяющее их взаимные обязанности касательно контроля качества продукции. Выполнение соглашения на проведение испытаний, включая любые предложенные изменения, должно находиться в соответствии с регистрационным досье на соответствующую продукцию. В соглашении также должен быть описан порядок оформления информации, в случае, если испытанную продукцию необходимо отклонить.

16.3 Заказчик несет ответственность за оценку компетентности исполнителя и способность успешно выполнять необходимую работу, а также и за внесение в соглашение положений, гарантирующих соблюдение принципов и правил надлежащей производственной практики.

16.4 Заказчик должен обеспечить исполнителя всей информацией, необходимой для выполнения предусмотренных в соглашении работ в соответствии с регистрационным досье и другими требованиями законодательства. Заказчик должен гарантировать, что исполнитель полностью осведомлен обо всех связанных с продукцией или работой проблемах, которые могут представлять риск для его помещений, оборудования, персонала, других материалов или другой продукции.

16.5 Заказчик несет ответственность за правильную оценку возможностей исполнителя, за результаты испытаний, выполненных в рамках деятельности, передаваемой для выполнения другому лицу (аутсорсинга).

16.6 При проведении испытаний в рамках деятельности, передаваемой для выполнения другому лицу (аутсорсинга), окончательное разрешение на выпуск продукции должно выдавать Уполномоченное лицо заказчика.

16.7 Исполнитель должен иметь соответствующие помещения и аналитическое оборудование, компетентный персонал для удовлетворительного выполнения испытаний, порученных заказчиком, а также гарантировать сохранение качества проб (образцов), поступивших на испытания в соответствии с соглашением.

16.8 Исполнитель не должен передавать третьей стороне никакие работы, порученные ему в соответствии с соглашением, без предварительной оценки и согласования с заказчиком. Соглашения между исполнителем и любой третьей стороной должны гарантировать, что информация об испытаниях предоставляется таким же образом, как между первоначальными заказчиком и исполнителем.

16.9 В соглашении должно быть определено, каким образом Уполномоченное лицо, выдающее разрешение на выпуск серии для продажи, гарантирует, что каждая серия была произведена и проверена в соответствии с требованиями регистрационного досье.

16.10 В соглашении должно быть четко описано, кто является ответственным за отбор проб и проведение испытаний. В соглашении должна быть предусмотрена возможность проведения отбора проб исполнителем в помещениях производителя продукции.

16.11 Протоколы испытаний, а также архивные образцы должны храниться у заказчика или быть для него доступны.

16.12 При заключении соглашения на проведение испытаний исполнитель подлежит инспектированию со стороны компетентного уполномоченного органа.

16.13 В соглашении должна быть предусмотрена возможность инспектирования исполнителя заказчиком и компетентным уполномоченным органом.

17 Участие отдела контроля качества в расследовании претензий, включая дефекты качества

17.1 Руководитель ОКК должен участвовать в рассмотрении любой претензии, включая дефекты качества.

17.2 В случае поступления претензии ОКК снимает с хранения архивные образцы данной серии продукции и проводит испытания по всем показателям утвержденной спецификации. Протокол испытаний должен быть передан лицу, ответственному за обработку претензий.

17.3 Если по результатам испытаний установлено хотя бы одно несоответствие требованиям спецификации, должно быть принято решение проверить другие аналогичные серии, чтобы установить, присущ ли им такой же дефект. В частности проверке подлежат другие серии, содержащие переработанный продукт из этой серии. Выполнение всех необходимых испытаний должен проводить ОКК.

18 Участие отдела контроля качества в валидации производственных процессов и в процедуре контроля изменений

18.1 ОКК должен принимать участие в проведении валидации производственных процессов и процедур очистки технологического оборудования.

18.2 ОКК разрабатывает и валидирует методики испытаний, используемые для валидации производственных процессов и процедур очистки технологического оборудования, в соответствии с ТКП 432, проводит отбор проб и испытания, предусмотренные планом валидации.

18.3 ОКК должен участвовать в процедуре контроля изменений, которые могут повлиять на качество продукции и валидационный статус помещений, оборудования или процессов.

19 Участие отдела контроля качества в оценке и утверждении поставщиков

19.1 ОКК должен совместно с другими отделами нести ответственность за утверждение поставщиков, которые могут гарантированно поставлять сырье и материалы, соответствующие утвержденным спецификациям. До того, как поставщики будут утверждены, их следует оценить. Такая оценка должна учитывать историю поставщика и характер поставляемых веществ. Если требуется аудит, он должен определить способность поставщика соответствовать нормам надлежащей производственной практики для фармацевтических субстанций.

19.2 Руководитель ОКК должен принимать непосредственное участие в разработке программы аудита поставщиков. При подготовке к аудиту поставщика ОКК должен проанализировать и представить опыт предыдущих поставок и тенденции показателей качества сырья и материалов, проблемы по поставкам проверяемого поставщика, номера серий отклоненных поставок.

20 Обзор качества продукции

20.1 Следует регулярно проводить обзоры качества всех зарегистрированных произведенных лекарственных средств, в том числе лекарственных средств, изготавливаемых только на экспорт, с целью подтверждения постоянства имеющегося процесса, соответствия действующим спецификациям как на исходные материалы, так и на готовую продукцию, чтобы выявить какие-либо тенденции (тренды) и установить возможность усовершенствования продукции и процесса. Такие обзоры следует оформлять документально и проводить, как правило, ежегодно, принимая во внимание предыдущие обзоры. Обзоры качества должны включать, как минимум, следующее:

- обзор исходных материалов (включая упаковочные материалы), используемых при производстве, особенно отмечая те, которые получены от новых поставщиков, и отдельный обзор прослеживаемости цепи поставки активных фармацевтических субстанций;
- обзор критических точек контроля в процессе производства и результатов контроля готовой продукции;
- обзор всех серий, которые не соответствовали установленным спецификациям, и результатов соответствующих расследований;
- обзор всех существенных отклонений или несоответствий, связанных с ними расследований, эффективности и результативности предпринятых корректирующих и предупреждающих действий;
- обзор всех изменений, внесенных в процессы или аналитические методики;
- обзор поданных, утвержденных или отклоненных изменений в регистрационное досье, в том числе в досье на лекарственные средства, предназначенные только для экспорта;
- обзор результатов мониторинга стабильности и любых неблагоприятных тенденций;
- обзор всех связанных с качеством продукции возвратов, претензий и отзывов, а также проведенных в это время расследований;
- обзор достаточности любых ранее проведенных корректирующих действий в отношении производства или оборудования;
- обзор пострегистрационных обязательств при получении новых регистрационных удостоверений или внесения изменений в регистрационные досье;
- состояние квалификации соответствующих оборудования и технических средств, например, систем нагрева, вентиляции и кондиционирования воздуха, систем снабжения водой, сжатыми газами и т. д.;
- обзор любых контрактных соглашений, указанных в разделе 7 Части I ТКП 030, с целью подтверждения их соответствия действующим требованиям.

20.2 Производитель и держатель регистрационного удостоверения (если они являются разными организациями) должны оценивать результаты обзора качества и делать выводы о необходимости осуществления корректирующих и предупреждающих действий или проведения повторной валидации в рамках фармацевтической системы качества. Должны быть в наличии процедуры для постоянного управления и анализа таких действий. Эффективность этих процедур должна быть подтверждена во время самоинспекции.

20.3 Обзоры качества можно группировать по видам продукции (например, твердые лекарственные формы, жидкие лекарственные формы, стерильные лекарственные средства и т. д.) при наличии научного обоснования.

20.4 Если держатель регистрационного удостоверения не является производителем, то должно быть заключено соглашение между ним и производителем, в котором установлены соответствующие обязанности сторон в отношении составления обзора качества.

20.5 Руководство организации должно оценить результаты этого обзора и принять решение о проведении предупреждающих и корректирующих мероприятий, внеплановой самоинспекции или ревалидации.

Согласованные предупреждающие и корректирующие мероприятия должны быть своевременно выполнены, их выполнение проверено. Результативность выполненных предупреждающих и корректирующих мероприятий должна быть оценена при проведении очередного обзора данных о качестве.

21 Трансфер (передача) методик испытаний

21.1 До трансфера (передачи) методики испытаний передающая сторона должна убедиться в том, что методика (и) испытания соответствуют описанной в регистрационном досье.

Необходимо провести проверку первоначальной валидации методики испытаний для гарантии соответствия действующим рекомендациям. До начала процесса технического трансфера необходимо провести и документально оформить анализ расхождений, что требуется для определения необходимости проведения каких-либо дополнительных валидационных работ.

21.2 Трансфер (передача) методик испытаний от одной лаборатории (передающей лаборатории) в другую лабораторию (принимающая лаборатория) должен быть описан в подробном протоколе.

21.3 Протокол трансфера (передачи) методик испытаний должен включать следующее:

- идентификация испытаний, которые должны быть выполнены, и соответствующие методики испытаний, подлежащие передаче;
 - идентификация дополнительных требований к обучению;
 - идентификация стандартов и образцов для испытаний;
 - идентификация любых специальных условий транспортировки и хранения образцов для испытаний;
- критерии приемлемости, которые должны быть основаны на текущих валидационных исследованиях методологии и связаны с рекомендациями, установленными в рамках Евразийского экономического союза.

21.4 Отклонения от протокола должны быть расследованы до завершения процесса трансфера (передачи) методик испытаний. Отчет о трансфере (передаче) методик испытаний должен содержать сравнительный результат процесса и определять области, требующие дальнейшей ревалидации методик испытаний, если применимо.

21.5 Если применимо, необходимо рассмотреть особые требования, описанные в руководствах и касающиеся трансфера конкретных аналитических методик (например, спектроскопии в ближней инфракрасной области).

Приложение А
(рекомендуемое)

Форма спецификации на исходное сырье

| СПЕЦИФИКАЦИЯ (исходное сырье) <hr/> (наименование) | | | |
|--|--|---|--|
| Внутренний код _____ Уполномоченный поставщик _____ Производитель _____ Отбор проб производится согласно _____ (наименование СОП по отбору проб) | | | |
| Масса пробы для проведения испытаний _____ Контроль качества по _____ (наименование ТНПА) | | | |
| № | Наименование показателей качества | Требования документа по контролю качества | Методики испытаний (МИ), согласно которым проводятся испытания, или ссылки на МИ |
| 1 | Описание | | |
| 2 | Растворимость | | |
| 3 | Подлинность (идентификация) | | |
| 4 | Прозрачность | | |
| 5 | Цветность | | |
| 6 | Кислотность (щелочность) | | |
| 7 | Плотность | | |
| 8 | Остаточные количества органических растворителей | | |
| 9 | Тяжелые металлы | | |
| 10 | Мышьяк | | |
| 11 | Потеря в массе при высушивании | | |
| 12 | Сопутствующие примеси | | |
| 13 | Сульфатная зола | | |
| 14 | Количественное содержание | | |
| 15 | Микробиологическая чистота | | |

Условия хранения и меры предосторожности

Гарантийный срок хранения или срок годности

Приложение Б
(рекомендуемое)

Форма спецификации на печатные упаковочные материалы

| СПЕЦИФИКАЦИЯ (печатный упаковочный материал) | | |
|---|--------------------------------|--|
| _____ | | |
| (наименование лекарственного средства, для которого предназначена соответствующая упаковка) | | |
| Внутренний код _____ | | |
| Страна-потребитель _____ | | |
| Производитель _____ | | |
| Отбор проб производится согласно _____ | | |
| (наименование СОП по отбору проб) | | |
| Количество образцов для проведения испытаний _____ | | |
| № | Качественные характеристики | Требования |
| 1 | Бумага | |
| 2 | Картон | |
| 3 | Цвет | |
| 4 | Микробиологическая чистота | |
| 5 | Правильность размещения текста | Соответствует оригинальному образцу |
| 6 | Правильность текста | Соответствует оригинальному образцу |
| 7 | Размеры | Соответствует оригинальному образцу |
| 8 | Условия хранения | Упаковочные материалы должны храниться при относительной влажности до 60 % |
| Оригинальный образец | | |

Приложение В
(рекомендуемое)

Форма спецификации на первичную упаковку

| СПЕЦИФИКАЦИЯ (первичная упаковка) | | | |
|--|--|---|---|
| _____ | | | |
| (наименование) | | | |
| Внутренний код _____ | | | |
| Уполномоченный поставщик _____ | | | |
| Производитель _____ | | | |
| Отбор проб производится согласно _____ | | | |
| (наименование СОП по отбору проб) | | | |
| Объем пробы для проведения испытаний _____ | | | |
| Контроль качества по _____ | | | |
| (наименование ТНПА) | | | |
| № | Наименование показателей качества | Требования документа по контролю качества | Методики испытаний, согласно которым проводятся испытания, или ссылки на МИ |
| 1 | Внешний вид | | |
| 2 | Форма и размеры | | |
| 3 | Вместимость | | |
| 4 | Масса | | |
| 5 | Герметичность | | |
| 6 | Устойчивость к санитарно-гигиенической обработке | | |
| 7 | Посторонний запах | | |
| 8 | Фиксируемость средства укупорочного на горловине | | |
| 9 | Устойчивость | | |
| 10 | Симметричность | | |
| 11 | Параллельность венчика горловины и дна флакона | | |
| 12 | Светопропускание | | |
| 13 | Устойчивость к климатическим и механическим воздействиям при транспортировке | | |
| 14 | Миграция красителя | | |
| 15 | Материалы | | |
| 16 | Маркировка | | |
| 17 | Упаковка | | |
| 18 | Пирогенность | | |
| 19 | Условия хранения | | |
| 20 | Гарантийный срок хранения или срок годности | | |

Приложение Г
(рекомендуемое)

Форма спецификации на готовую продукцию

| СПЕЦИФИКАЦИЯ (готовое лекарственное средство) | | | |
|--|---|---|--|
| _____ | | | |
| (наименование) | | | |
| Внутренний код _____ | | | |
| Состав лекарственного средства согласно _____ | | | |
| Отбор проб производится согласно _____ | | | |
| (наименование СОП по отбору проб) | | | |
| Объем пробы для проведения испытаний _____ | | | |
| Контроль качества по _____ | | | |
| (наименование ТНПА) | | | |
| № | Наименование показателей качества | Требования документа по контролю качества | Методики испытаний, согласно которым проводятся испытания или ссылки на МИ |
| 1 | Описание | | |
| 2 | Подлинность (идентификация) | | |
| 3 | Однородность массы | | |
| 4 | Распадаемость | | |
| 5 | Растворение | | |
| 6 | Сопутствующие примеси | | |
| 7 | Однородность содержания | | |
| 8 | Вода | | |
| 9 | Количественное определение | | |
| 10 | Микробиологическая чистота | | |
| 11 | Упаковка: – количество таблеток в первичную упаковку; – индивидуальная пачка; – групповая упаковка; – количество штук в групповой упаковке. | | |
| 12 | Маркировка | | |
| 13 | Условия хранения и меры предосторожности | | |
| 14 | Срок годности | | |

Приложение Д
(рекомендуемое)

Форма и содержание СОП

| |
|---|
| Наименование предприятия _____ 1 стр. из _____ Отдел _____ |
| СОП № _____ Название _____ Версия № _____ Разработана _____ Выдана _____ Утверждена (утверждающая подпись) _____ Дата _____ Дата введения в действие _____ Взамен _____ |
| Цель ЗАЧЕМ: Для чего эта СОП написана. Зачем ее необходимо выполнять. |
| Область применения КОГДА: Указать, когда необходимо выполнять процедуру, описанную в СОП. ГДЕ: Указать, где выполняется процедура. |
| Ответственность КТО: Кто выполняет процедуру, кто обязан наблюдать за ее правильным выполнением. |
| Материалы и оборудование ЧТО: Что необходимо для выполнения процедуры. Перечень должен быть полным и определенным. |

| |
|--|
| <p>СОП № _____ Версия № _____</p> <p>Наименование предприятия _____ 2 стр. из _____</p> <p>Краткое название СОП _____</p> |
| <p>СОП</p> <p>КАК</p> <p>Ясные, четкие, последовательные указания о том, как выполнять процедуру. Они должны быть написаны, как рекомендации, которым должен следовать оператор. При необходимости могут быть изложены только фундаментальные принципы.</p> <p>Необходимо описать:</p> <p>а) Предварительные операции, которые необходимо выполнить перед началом процедуры.</p> <p>б) Мероприятия по охране труда; меры предосторожности при работе с физическими, химическими или биологически опасными факторами (защитная одежда, маски, перчатки и т.д.)</p> <p>в) Указания по выполнению каждого действия, изложенные в хронологическом порядке и пронумерованные. Для повторяющихся действий следует ссылаться на ранее описанные в СОП указания по их выполнению.</p> <p>г) Расчет: объяснения и пример, как выполнять любые необходимые вычисления.</p> |
| <p>Порядок отчетности</p> <p>а) Указать, куда заносить результаты.</p> <p>б) Объяснить, что предпринять, если возникают проблемы при выполнении процедуры.</p> <p>в) Указать, что отклонения от СОП должны быть разрешены и запротоколированы.</p> <p>г) Указать лицо, которому должны быть сообщены окончательные результаты.</p> |
| <p>Ссылки</p> <p>Перечень других СОП, которые непосредственно связаны с данной СОП или имеют к ней отношение. Например, СОП по приготовлению буферного раствора, используемого при этой работе, или СОП по работе на оборудовании, используемом при выполнении процедуры.</p> |

Приложение Е (обязательное)

Перечень СОП, относящихся к документации по контролю качества

- 1 СОП по отбору проб исходных, печатных и первичных упаковочных материалов, промежуточной и нерасфасованной продукции.
- 2 СОП по отбору образцов готовой продукции.
- 3 СОП выполнения испытаний при контроле качества исходных, печатных и первичных упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции.
- 4 СОП о порядке выдачи разрешений на использование и отклонения исходных, печатных и первичных упаковочных материалов.
- 5 СОП о порядке выдачи разрешений на выпуск и отклонение готовой продукции.
- 6 СОП по контролю окружающей среды.
- 7 СОП приготовления и использования реактивов, титрованных растворов, стандартных образцов, питательных сред.
- 8 СОП по подготовке лабораторной посуды.
- 9 СОП по хранению архивных образцов.
- 10 СОП по очистке и хранению технических средств для отбора проб (образцов).
- 11 СОП по испытанию стабильности лекарственных средств.
- 12 СОП по валидации методик испытаний.
- 13 СОП калибровки измерительного оборудования.
- 14 СОП по техническому обслуживанию и подготовке к работе измерительного оборудования.
- 15 СОП по хранению и распределению отобранных проб (образцов).
- 16 СОП по обработке и удалению контаминационных материалов.
- 17 СОП по порядку взвешивания на аналитических весах.
- 18 СОП по порядку работы на аналитическом оборудовании.
- 19 СОП по внесению изменений в документацию.

Приложение Ж
(рекомендуемое)

Форма СОП и протокола выполнения испытаний

СОП «Определение содержания ингредиента в растворе лекарственного средства 0,05 %»

1. Цель

Предоставление необходимых сведений для точного определения содержания ингредиента и объективной оценки результатов анализа.

2. Область применения

Раствор лекарственного средства 0,05 %.
Испытания проводятся в лаборатории № 21.

3. Ответственность

Испытания, регистрацию и оценку результатов проводит инженер-химик.
Контроль за своевременностью и правильностью оформления документации осуществляет старший инженер-химик. Контроль за правильностью проведения испытаний и объективностью оценки их результатов осуществляет заведующий контрольной лаборатории (далее – ИЛ).

Ответственность за результаты испытаний несет инженер-химик и заведующий ИЛ.

4. Реактивы и материалы

- рабочий стандартный образец ингредиента;
- 1,23 % раствор кислоты борной, или кислота борная и вода дистиллированная для приготовления 1,23 % раствора кислоты борной.

Растворы готовят согласно СОП-006-3-013.

5. Оборудование

Посуда, подготовленная в соответствии с СОП-006-3-006:

- бюкс;
- мерная колба вместимостью 100 мл;
- мерная колба вместимостью 50 мл;
- пипетки градуированные на 1 и 2 мл;
- коническая колба вместимостью 250 мл;
- коническая колба вместимостью 1000 мл;
- цилиндр вместимостью 50 мл.

5.1. Весы специального класса точности по ГОСТ OIML R 76-1-2011 с с наибольшим пределом взвешивания 200 г, подготовленные к работе в соответствии с СОП-006-3-011.

5.2. Водяная баня, подготовленная согласно СОП-006-3-018.

5.3. Спектрофотометр СФ-2000, подготовленный к работе в соответствии с СОП-006-3-012.

6. Требования к количественному определению ингредиента в растворе лекарственного средства 0,05 %

| | |
|--|-------------------------------------|
| Наименование контролируемого параметра | Требования Спф-008-2- I-0485-023 |
| Количественное определение ингредиента | 0,00045 – 0,00055 г/мл |

7. Процедура

7.1. Приготовление 1,23 % раствора кислоты борной

7.1.1. Взвесить на аналитических весах 12,3 г кислоты борной, поместить взвешенное количество в мерную колбу объемом 1000 мл.

7.1.2. Прилить в колбу около 500 мл дистиллированной воды. Нагреть на водяной бане при температуре около 70 °С до полного растворения, периодически перемешивая.

7.1.3. Охладить до комнатной температуры.

7.1.4. Довести до метки водой дистиллированной.

Внимание! В случае помутнения или выпадения осадка раствор использовать запрещено.

7.2. Приготовление раствора рабочего стандартного образца ингредиента

7.2.1. Взвесить на аналитических весах в бюксе 0,1 г рабочего стандартного образца ингредиента с точностью до 0,0001 г (m). Зафиксировать результат.

7.2.2. Поместить содержимое бюкса в мерную колбу вместимостью 100 мл.

7.2.3. Взвесить на аналитических весах пустой бюкс (m₁). Зафиксировать результат взвешивания.

7.2.4. Прилить в колбу 1,23 % раствор кислоты борной.

7.2.5. Перемешать содержимое колбы пока полностью не растворится навеска ингредиента.

7.2.6. Довести объем раствора 1,23 % раствором кислоты борной до метки.

7.2.7. Полученный раствор поместить в коническую колбу вместимостью 250 мл и перемешать.

7.2.8. Отмерить пипеткой 1 мл полученного раствора в мерную колбу вместимостью 100 мл.

7.2.9. Довести объем раствора 1,23 % раствором кислоты борной до метки.

7.2.10. Полученный раствор поместить в коническую колбу вместимостью 250 мл и перемешать.

7.3. Приготовление раствора испытуемого образца

Примечание! Проводят три параллельные испытания количественного содержания ингредиента в трех флаконах.

7.3.1. Пронумеровать идентично три испытуемых образца и используемую для подготовки их растворов посуду.

7.3.2. Отмерить пипеткой 2 мл лекарственного средства в мерную колбу вместимостью 100 мл.

7.3.3. Довести объем раствора 1,23 % раствором кислоты борной до метки.

7.3.4. Полученный раствор поместить в коническую колбу вместимостью 250 мл и перемешать.

7.4. Измерение и регистрация результата

7.4.1. Измерить на спектрофотометре СФ-2000 последовательно оптическую плотность раствора рабочего стандартного образца ингредиента и испытуемого раствора при длине волны 280 нм. Зафиксировать результаты в протоколе «Аналитический рабочий лист» (Приложение 1).

7.4.2. Вычислить содержание ингредиента в средстве и зарегистрировать результат испытаний в протоколе.

7.4.3. Обработать полученные результаты согласно СОП-006-3-020.

8. Ссылки

- СОП-006-3-013 «Приготовление растворов и реактивов в ИЛ»;
- СОП-006-3-006 «Подготовка лабораторной посуды в ИЛ»;
- СОП-006-3-011 «Порядок взвешивания на аналитических весах»;
- СОП-006-3-018 «Порядок работы с водяной баней»;
- СОП-006-3-012 «Порядок работы на спектрофотометре СФ-2000»;
- СОП-006-3-020 «Статистический анализ результатов химического эксперимента и расчета неопределенности одной или нескольких случайных переменных».

Приложение 1

| ПРОТОКОЛ ВЫПОЛНЕНИЯ ИСПЫТАНИЙ (АНАЛИТИЧЕСКИЙ РАБОЧИЙ ЛИСТ) | | | |
|--|-------------------------|--|---|
| Наименование ЛС <i>Раствор лекарственного средства 0,05 %, 20 мл</i> | | | |
| Код | I-0485 | № серии | Объем серии |
| № предъявительского извещения | Дата отбора пробы | Дата проведения испытаний (начало–окончание) | Анализ выполнен согласно СОП-006-3-035 |
| СРЕДСТВА ИЗМЕРЕНИЯ И ОБОРУДОВАНИЕ, ИСПОЛЬЗУЕМОЕ ПРИ АНАЛИЗЕ | | | |
| Наименование оборудования | Идентификационный номер | Дата очередной поверки (калибровки) | № инструкции по подготовке и эксплуатации |
| Весы аналитические ВЛР-200 | 16831876 | 03.07.2012 | СОП-006-3-011 |
| Спектрофотометр СФ-2000 | 12370123 | 12.06.2012 | СОП-006-3-012 |
| Водяная баня | 14380102 | 10.06.2012 | СОП-006-3-018 |
| Использованное оборудование подготовлено в соответствии с процедурами их подготовки Должность, ФИО, подпись _____ Дата _____ | | | |
| ХИМИЧЕСКИЕ РЕАКТИВЫ И СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ АНАЛИЗЕ | | | |
| Наименование | Код | Серия | Годеи до |
| Кислота борная | 006-099 | | |
| Рабочий стандартный образец ингредиента | 006-124 | | |
| ВЫЧИСЛЕНИЕ МАССЫ НАВЕСКИ РАБОЧЕГО СТАНДАРТНОГО ОБРАЗЦА ИНГРЕДИЕНТА (m_0) | | | |
| Взвешено в бюксе 0,1 г с точностью 0,0001 г (m) | | $m =$ | |
| Взвешен пустой бюкс с точностью 0,0001 г (m_1) | | $m_1 =$ | |
| $m_0 = m - m_1$ | | $m_0 =$ | |
| Должность, ФИО, подпись _____ Дата _____ | | | |
| Растворы, используемые в данной процедуре, подготовлены в соответствии с СОП-006-3-013 «Приготовление растворов и реактивов в ИЛ» Должность, ФИО, подпись _____ Дата _____ | | | |
| ИЗМЕРЕНИЕ ОПТИЧЕСКОЙ ПЛОТНОСТИ | | | |
| Оптическая плотность раствора стандартного образца (D_0) | | | |
| D_{01} | D_{02} | D_{03} | Среднее |

| | | | значение | |
|---|----------------|---|----------|------|
| Оптическая плотность испытуемого раствора образца (D) | | | | |
| D ₁ | D ₂ | D ₃ | | |
| $X_1 = \frac{D_1 \times m_0 \times 50 \times 2}{D_0 \times 2 \times 100 \times 100} = \frac{D_1 \times m_0}{D_0 \times 2 \times 100}$ $X_1 = \underline{\hspace{10em}} =$ | | | | |
| $X_2 = \frac{D_2 \times m_0 \times 50 \times 2}{D_0 \times 2 \times 100 \times 100} = \frac{D_2 \times m_0}{D_0 \times 2 \times 100}$ $X_2 = \underline{\hspace{10em}} =$ | | | | |
| $X_3 = \frac{D_I \times m_0 \times 50 \times 2}{D_0 \times 2 \times 100 \times 100} = \frac{D_I \times m_0}{D_0 \times 2 \times 100}$ $X_3 = \underline{\hspace{10em}} =$ | | | | |
| $X_{cp} =$ | | | | |
| РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА | | | | |
| Контролируемый параметр | Результат | Требования Спф-008-2- I-0485-023 | | |
| Количественное определение ингредиента | | 0,00045 – 0,00055 г/мл | | |
| ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТА ИСПЫТАНИЯ | | | | |
| Образец <i>прошел испытание</i> | | Образец признан <i>несоответствующим по результатам анализа</i> | | |
| Должность, ФИО, подпись _____ Дата _____ | | | | |
| КОНТРОЛЬ ДОКУМЕНТАЦИИ | | | | |
| | Должность | ФИО | Подпись | Дата |
| Заполнил | | | | |
| Проверил | | | | |

Библиография

- [1] World Health Organization WHO Technical Report Series, No 957, 2010
(Всемирная организация здравоохранения ВОЗ Серии технических докладов, № 957, 2010) Annex 1 WHO good practices for pharmaceutical quality control laboratories
(Приложение 1 Надлежащая практика ВОЗ для фармацевтических лабораторий по контролю качества)
- [2] Государственная фармакопея Республики Беларусь. Том 3. Контроль качества фармацевтических субстанций.
Молодечно: «Типография «Победа», 2009
- [3] A WHO guide to good manufacturing practice (GMP) requirements. Part 1. Standard operating procedures and master formulae, Geneva: World Health Organization 1997
(Руководство ВОЗ по требованиям надлежащей производственной практики (GMP). Часть 1. Стандартные операционные процедуры и правила. Женева: Всемирная организация здравоохранения, 1997)
- [4] EU Guidelines Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use, 2009
(Руководства ЕС Надлежащая производственная практика по лекарственным средствам для человека и ветеринарии, 2009)

| | |
|---|-----------------|
| Директор государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС», д.м.н. | Гапанович В.Н. |
| Заведующий отделом квалификации и валидации государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС» | Потапкива И.Н. |
| Ведущий научный сотрудник отдела квалификации и валидации государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС», к.т.н. | Шкут В.М. |
| Старший научный сотрудник отдела квалификации и валидации государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС» | Гирстун С.И. |
| Младший научный сотрудник отдела квалификации и валидации государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС» | Алиновский Е.Л. |
| Младший научный сотрудник отдела квалификации и валидации государственного предприятия «НПЦ ЛОТИОС» | Пашкевич К.А. |