

Контроль качества (Глава 6)

Принцип

202. Контроль качества включает в себя отбор проб, проведение испытаний и проверок на соответствие требованиям спецификаций, инструкций и других документов, организацию работы, документальное оформление и выдачу разрешений на выпуск. Цель контроля качества - не допустить к использованию или реализации материалы или продукцию, не удовлетворяющие установленным требованиям. Контроль качества не ограничивается лабораторными работами, он должен сопровождать принятие всех решений, касающихся качества продукции. основополагающим принципом для удовлетворительной работы подразделения контроля качества считается его независимость от производственных подразделений (пункты 5-23 настоящих Правил).

Общие требования

203. (6.1) В структуре каждого производителя должно быть подразделение контроля качества, независимое от других подразделений. Руководитель этого подразделения должен иметь соответствующую квалификацию и опыт работы, в его подчинении должны находиться одна или несколько контрольных лабораторий. Подразделение должно быть обеспечено достаточными ресурсами, чтобы гарантировать, что все мероприятия по контролю качества проводятся эффективно и надежно.

204. (6.2) Основные обязанности руководителя подразделения контроля качества изложены в пунктах 24-45 настоящих Правил. На подразделение контроля качества могут быть возложены иные обязанности, в том числе разработка, валидация и внедрение всех процедур по контролю качества, хранение контрольных образцов исходного сырья, упаковочных материалов и продукции, обеспечение правильной маркировки упаковок с исходным сырьем и продукцией, наблюдение за стабильностью продукции, участие в расследовании претензий в отношении качества продукции. Указанные обязанности должны выполняться в соответствии с утвержденными процедурами и при необходимости оформляться документально.

205. (6.3) При оценке качества готовой продукции должны рассматриваться все соответствующие факторы, включая условия производства, результаты контроля в процессе производства, обзор производственной документации (включая документацию на упаковку), соответствие спецификациям на готовую продукцию и проверку окончательной упаковки готовой продукции.

206. (6.4) Персонал подразделения контроля качества должен иметь доступ в производственные зоны для отбора проб и проведения необходимых исследований.

Правила надлежащего лабораторного контроля качества

207. (6.5) Помещения и оборудование контрольных лабораторий должны соответствовать общим и специальным требованиям, предъявляемым к зонам контроля качества, установленным пунктами 46-91 настоящих Правил.

208. (6.6) Персонал, помещения и оборудование лабораторий должны соответствовать виду и объему производства. В отдельных случаях допускается использование сторонних лабораторий при условии выполнения ими требований, изложенных в пунктах 237-255 настоящих Правил, и внесения соответствующих записей в документы по контролю качества.

Документация

209. (6.7) Документация контрольных лабораторий должна соответствовать требованиям, изложенным в пунктах 92-134 настоящих Правил. Важная часть этой документации относится к контролю качества.

210. В подразделении контроля качества должна быть легко доступна следующая документация:

- спецификации; процедуры отбора проб;
- методики и документы по проведенным испытаниям (в том числе аналитические операционные листы и (или) лабораторные журналы);
- аналитические отчеты и (или) документы, подтверждающие качество;
- результаты мониторинга производственной среды, где требуется;
- протоколы валидации методик испытаний, где применимо;
- процедуры и протоколы калибровки приборов и технического обслуживания оборудования.

211. (6.8) Любая документация по контролю качества, относящаяся к записям по производству серий продукции, должна храниться в течение одного года после истечения срока годности серии и в течение не менее пяти лет после оценки соответствия серии уполномоченным лицом в установленном порядке (подпункт "в" пункта 28 настоящих Правил).

212. (6.9) Для некоторых видов данных (например, результатов аналитических испытаний, выхода готовой продукции, параметров производственной среды) рекомендуется хранить записи в виде, позволяющем оценивать тенденции изменения параметров.

213. (6.10) В дополнение к информации, являющейся частью досье на серию, должны сохраняться и быть легкодоступными другие исходные данные, такие как лабораторные журналы и (или) записи.

Отбор проб

214. (6.11) Производитель должен осуществлять отбор проб в соответствии с утвержденными процедурами, которые определяют:

- способ отбора пробы;
- используемое оборудование;
- количество образца, которое должно быть отобрано;
- процедуры по разделению отобранного образца на части (при необходимости);
- тип и состояние тары, используемой для отбора пробы;
- идентификацию тары с отобранными пробами и тары, из которой были отобраны пробы;
- любые особые меры предосторожности, которые необходимо соблюдать, особенно при отборе образцов стерильных и вредных веществ;
- условия хранения;
- процедуры по очистке и хранению оборудования для отбора проб.

215. (6.12) Отобранные контрольные образцы должны представлять собой представительную выборку серии исходного сырья, упаковочных материалов или готовой продукции. Могут быть также отобраны дополнительные образцы для мониторинга наиболее важных этапов процесса (например, его начала или окончания).

216. (6.13) На этикетке тары с отобранными образцами должны быть указаны ее содержимое, номер серии, дата отбора проб, а также обозначение упаковки, из которой эти пробы были отобраны.

217. (6.14) Дополнительные требования в отношении контрольных и архивных образцов приведены в Приложении N 18 к настоящим Правилам.

Проведение испытаний

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

219. (6.16) Полученные результаты испытаний должны быть документально оформлены и проверены для гарантии их соответствия друг другу. Все расчеты должны тщательно проверяться.

220. (6.17) Проводимые испытания должны регистрироваться с указанием в документах, в том числе следующих данных:

а) (a) наименование исходного сырья, упаковочных материалов или продукции и при необходимости лекарственной формы;

б) (b) номер серии, присвоенный при приемке, и, где применимо, номер серии производителя, а также наименование производителя и (или) поставщика;

в) (c) ссылка на соответствующие спецификации и процедуры испытаний;

г) (d) результаты испытаний, в том числе наблюдения, вычисления, и ссылки на все документы, содержащие результаты проведенных анализов;

д) (e) даты проведения испытаний;

е) (f) фамилии и инициалы лиц, проводивших испытание;

ж) (g) фамилии и инициалы лиц, проверивших проведение испытаний и результаты вычислений, где применимо;

з) (h) однозначное заключение о выдаче разрешения или отклонении продукции (или другое решение о статусе продукции), дата и подпись ответственного лица.

221. (6.18) Все операции по контролю в процессе производства, включая те, которые выполняются в производственной зоне производственным персоналом, необходимо осуществлять в соответствии с методиками, утвержденными подразделением контроля качества, а их результаты должны быть оформлены документально.

222. (6.19) Особое внимание необходимо уделять качеству лабораторных реактивов, мерной лабораторной посуды и титрованных растворов, стандартных образцов и питательных сред. Их приготовление и подготовка должны соответствовать требованиям утвержденных инструкций.

223. (6.20) Лабораторные растворы реактивов должны иметь маркировку с указанием даты приготовления и с подписями исполнителей. На этикетке должен быть указан срок годности нестабильных реактивов и питательных сред и специфические условия их хранения. Для титрованных растворов необходимо указывать дату последнего установления титра и соответствующий поправочный коэффициент.

224. (6.21) При необходимости на таре следует указывать дату получения каждого вещества, используемого для проведения испытаний (например, реактивов и стандартных образцов), с соответствующими инструкциями по его использованию и хранению. В некоторых случаях после получения или перед использованием реактива может возникнуть необходимость проведения его испытания на идентичность и (или) другого испытания.

225. (6.22) Животные, используемые для контроля компонентов, исходного сырья или продукции, должны при необходимости помещаться в карантин перед началом работы с ними. Уход за животными и их контроль должны быть организованы таким образом, чтобы обеспечить их пригодность для использования по назначению. Животные должны быть маркированы, а данные о предшествующей работе с ними должны быть оформлены документально.

Программа последующего изучения стабильности

226. (6.23) После выпуска в обращение необходимо проводить мониторинг стабильности лекарственного препарата в соответствии с программой, которая позволит выявить какие-либо проблемы со стабильностью лекарственного препарата данного состава в потребительской упаковке (например, изменения содержания примесей или профиля растворения).

227. (6.24) Целью программы последующего изучения стабильности является мониторинг лекарственного препарата в течение всего срока годности и определение того, что он соответствует своей спецификации при соблюдении условий хранения, указанных в маркировке.

228. (6.25) Вышеуказанные требования относятся, главным образом, к готовым лекарственным препаратам в потребительской упаковке, но необходимо также включить в программу последующего изучения стабильности нерасфасованную продукцию. В частности, если нерасфасованную продукцию хранят длительное время до упаковки и (или) передачи с производственного участка на участок упаковки, необходимо изучить и оценить влияние этого фактора на стабильность готовой продукции при соответствующих параметрах окружающей среды. Указанное требование применяется также к промежуточной продукции, которая хранится и используется в течение длительного периода. Исследование стабильности лекарственного препарата, который готовится непосредственно перед применением, проводят при разработке лекарственного препарата. Включение таких лекарственных препаратов в программу последующего изучения стабильности не требуется. Однако, если применимо, может проводиться последующее изучение стабильности такого препарата.

229. (6.26) Программа последующего изучения стабильности должна быть оформлена документально в соответствии с требованиями, установленными пунктами 92-134 настоящих Правил, а результаты работы оформлены в виде отчета. Оборудование, используемое для изучения стабильности (в частности, климатические камеры), должно быть квалифицировано и должно обслуживаться в соответствии с требованиями, установленными пунктами 46-91 настоящих Правил и Приложением N 15 к настоящим Правилам.

230. (6.27) Отчет о работе по программе последующего изучения стабильности должен включать в себя весь период до истечения срока годности продукции и содержать, в частности, следующие данные:

- номер(а) серии(й) для различных дозировок и разных размеров серий, где применимо;
- данные о физических, химических, микробиологических и биологических методах испытаний;
- критерии приемлемости;
- ссылки на методы испытаний;
- описание вида упаковки;
- периодичность испытаний (точки контроля во времени);

- описание условий хранения (необходимо использовать стандартизированные в нормативных правовых актах Российской Федерации условия для длительного испытания стабильности, соответствующие данным регистрационного досье);
- другие необходимые показатели, специфические для данного лекарственного препарата.

231. (6.28) Отчет о работе по программе последующего изучения стабильности может отличаться от отчета о первоначальном длительном испытании стабильности, представленного в регистрационном досье, при условии обоснования и документального оформления в отчете (в том числе отличия в периодичности испытаний).

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

233. (6.30) В некоторых случаях в последующее изучение стабильности должны включаться дополнительные серии. В частности, последующее изучение стабильности необходимо проводить после любого значительного изменения или значительного отклонения в процессе производства или упаковки. Это же относится и к любым операциям по повторной обработке, переработке или регенерации.

234. (6.31) Результаты последующего изучения стабильности должны быть доступны ответственному персоналу и особенно уполномоченному(ым) лицу (лицам). Если последующее изучение стабильности осуществляется не на месте производства нерасфасованной или готовой продукции, то между участвующими сторонами должно быть оформлено соответствующее соглашение. Результаты последующего изучения стабильности должны находиться на месте производства для представления уполномоченному федеральному органу исполнительной власти.

235. (6.32) Производитель должен анализировать случаи выхода за пределы спецификации и существенные нетипичные тенденции. Любой подтвержденный выход за пределы спецификации или существенные негативные тенденции должны доводиться до сведения уполномоченного федерального органа исполнительной власти. В соответствии с требованиями, установленными пунктами 256-272 настоящих Правил, а также при консультации с уполномоченным федеральным органом исполнительной власти следует рассмотреть возможные действия в отношении серий, находящихся на рынке.

236. (6.33) Заключение по изучению стабильности, в том числе промежуточные выводы, должны оформляться документально. Данные по стабильности следует подвергать периодическому обзору.