

## Лабораторный контроль (11)

### Общий контроль (11.1)

477. (11.10) Независимое подразделение (подразделения) качества должно (должны) иметь в своем распоряжении соответствующие лабораторные помещения и оборудование.

478. (11.11) Производитель должен утвердить инструкции, описывающие отбор проб, проведение испытаний, одобрение или отклонение материалов, а также документальное оформление и хранение лабораторных данных. Ведение лабораторных записей должно соответствовать требованиям, установленным пунктами 394-395 настоящих Правил.

479. (11.12) Все спецификации, планы отбора проб и методики испытаний должны быть научно обоснованы и должны гарантировать, что исходное сырье, промежуточная продукция, ФС, этикетки и упаковочные материалы соответствуют общим фармакопейным статьям, фармакопейным статьям, нормативной документации или нормативному документу по качеству и (или) чистоте. Спецификации и методики испытаний должны соответствовать требованиям регистрационного досье. Производитель также может утвердить спецификации, дополняющие спецификации регистрационного досье.

Спецификации, планы отбора проб и методики испытаний, включая вносимые в эти документы изменения, должны быть составлены соответствующим подразделением производителя, а также проверены и утверждены подразделением (подразделениями) качества.

480. (11.13) Производитель должен утвердить спецификации для ФС, соответствующие общим фармакопейным статьям, фармакопейным статьям, нормативной документации или нормативному документу и согласующиеся с процессом производства. Спецификации должны содержать требования к контролю примесей (например, органических и неорганических примесей и остаточных растворителей). Если имеется спецификация для ФС в отношении микробиологической чистоты, то для общего количества микроорганизмов и для недопустимых микроорганизмов необходимо установить пределы, требующие принятия мер в соответствии с процедурами, утвержденными производителем. Если имеется спецификация для ФС в отношении содержания эндотоксинов, то необходимо установить соответствующие пределы, требующие принятия мер в соответствии с процедурами, утвержденными производителем.

481. (11.14) Все процедуры лабораторного контроля должны проводиться в соответствии с утвержденными инструкциями и оформляться в письменном виде во время выполнения. Любые отклонения от вышеуказанных процедур должны быть документально оформлены с соответствующим объяснением.

482. (11.15) Любые полученные данные о несоответствии спецификации необходимо расследовать и документально оформлять согласно утвержденной процедуре. В соответствии с этой процедурой необходимо проанализировать данные, дать оценку того, имеются ли существенные проблемы, определить необходимые корректирующие действия и сделать выводы. Любой повторный отбор проб и (или) повторные испытания после получения результатов о несоответствии спецификации необходимо проводить согласно утвержденной процедуре.

483. (11.16) Производитель должен готовить и маркировать реактивы и стандартные растворы в соответствии с утвержденными инструкциями. На посуде с

аналитическими реактивами или стандартными растворами (если это целесообразно) должна быть указана дата, до которой они могут использоваться ("использовать до").

484. (11.17) При производстве ФС (при необходимости) необходимо иметь первичные стандартные образцы. Источник каждого первичного стандартного образца должен быть зафиксирован в документации. Необходимо вести записи хранения каждого первичного стандартного образца и его использования в соответствии с рекомендациями поставщика. Первичные стандартные образцы, полученные из официально признанных источников и хранящиеся в соответствии с рекомендациями поставщика, как правило, используют без проведения их испытаний.

485. (11.18) При отсутствии первичного стандартного образца у официально признанного источника должен быть разработан "внутренний" первичный стандартный образец. Для достоверного установления подлинности и чистоты такого первичного стандартного образца необходимо провести надлежащие испытания. Необходимо сохранять соответствующую документацию проведения этих испытаний.

486. (11.19) Производитель должен готовить, идентифицировать, испытывать, утверждать и хранить вторичные стандартные образцы надлежащим образом. Перед первым использованием необходимо определять пригодность каждой серии вторичного стандартного образца путем сравнения с первичным стандартным образцом. Каждая серия вторичного стандартного образца должна периодически подвергаться повторной квалификации в соответствии с протоколом.

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

487. (11.20) Для каждой серии промежуточной продукции и ФС должны проводиться необходимые лабораторные испытания с целью подтверждения соответствия спецификациям.

488. (11.21) Как правило, для каждого ФС следует устанавливать профиль примесей, описывающий идентифицированные и неидентифицированные примеси, присутствующие в типичной серии, полученной в результате определенного контролируемого технологического процесса. Профиль примесей должен включать идентификацию или какую-либо качественную аналитическую характеристику (например, время удерживания), пределы содержания каждой обнаруживаемой примеси и классификацию каждой идентифицированной примеси (например, органическая и неорганическая примеси, растворитель). Профиль примесей, как правило, зависит от особенностей технологического процесса и происхождения ФС. В большинстве случаев нет необходимости определять профиль примесей для ФС растительного или животного происхождения.

489. (11.22) Профиль примесей через определенные промежутки времени необходимо сравнивать с профилем примесей, приведенным в регистрационном досье, или с ранее полученными данными, чтобы обнаружить изменения в ФС, являющиеся результатом изменений исходного сырья, параметров работы оборудования или технологического процесса.

490. (11.23) Производитель должен проводить соответствующие микробиологические испытания для каждой серии промежуточной продукции и ФС, если их микробиологическая чистота нормируется.

### **Валидация аналитических методик (11.3)**

491. Валидация аналитических методик должна осуществляться в

соответствии с пунктами 511-539 настоящих Правил.

#### **Документы, подтверждающие качество (11.4)**

492. (11.40) Для каждой серии промежуточной продукции или ФС должен по запросу выдаваться оригинал документа, подтверждающего качество.

493. (11.41) Документ, подтверждающий качество, должен содержать информацию о названии промежуточной продукции или ФС, включая при необходимости сорт, номер серии и дату выпуска. Если для промежуточной продукции или ФС установлена дата истечения срока годности, эта дата должна быть указана на этикетке и в документе, подтверждающем качество. Если для промежуточной продукции или ФС установлена дата повторного испытания, то эта дата должна быть указана на этикетке и (или) в документе, подтверждающем качество.

494. (11.42) В документе, подтверждающем качество, должен быть приведен перечень всех испытаний, проведенных в соответствии с требованиями общей фармакопейной статьи, фармакопейной статьи, нормативной документации или нормативного документа, а также требованиями покупателя ФС или промежуточной продукции, включая допустимые предельные значения и полученные числовые результаты (где это применимо).

495. (11.43) Документ, подтверждающий качество, должен быть подписан работниками подразделения (подразделений) качества, имеющими соответствующие полномочия, с проставлением даты и содержать наименование, адрес и номер телефона первоначального производителя. Если анализ был проведен организацией, осуществляющей переупаковку или повторную обработку, в документе, подтверждающем качество, необходимо указать его наименование, адрес, номер телефона и указать наименование первоначального производителя.

496. (11.44) Если организациями, осуществляющими переупаковку и (или) повторную обработку, выдаются новые документы, подтверждающие качество, то в них должны быть указаны название, адрес и номер телефона лаборатории, проводившей анализы. Такие документы, подтверждающие качество, должны также содержать ссылку на наименование и адрес первоначального производителя и на первоначальный документ, подтверждающий качество, копию которого необходимо прилагать.

#### **Контроль стабильности фармацевтических субстанций (11.5)**

497. (11.50) Производитель должен разработать документально оформленную программу продолжающихся испытаний, предназначенную для контроля стабильности характеристик ФС. Полученные результаты необходимо использовать для подтверждения надлежащих условий хранения и дат проведения повторных испытаний или истечения срока годности.

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

499. (11.52) Образцы для испытания на стабильность необходимо хранить в таре, моделирующей потребительскую тару (упаковку). Например, если ФС реализуют в мешках, упакованных в фибровые барабаны, то образцы для испытаний на стабильность могут быть упакованы в мешки из того же материала, помещенные в барабаны меньшего размера, изготовленные из материала, аналогичного или идентичного материалу фибровых барабанов, в которых ФС поступает в продажу.

500 (11.53) Как правило, в программу мониторинга стабильности для подтверждения дат проведения повторных испытаний или истечения срока годности должны быть включены первые три реализуемые производственные серии. Если данные предварительного исследования свидетельствуют, что ФС может сохранять стабильность по крайней мере в течение двух лет, допускается использовать менее трех серий.

501. (11.54) После этого в программу продолжающихся испытаний стабильности необходимо включать, как минимум, одну произведенную серию ФС в год (за исключением тех случаев, когда производственные серии в данном году не выпускались) и не менее одного раза в год проводить ее испытания для подтверждения стабильности.

502. (11.55) В отношении ФС с короткими сроками хранения испытания необходимо проводить чаще. Например, для тех биотехнологических, биологических и других ФС, сроки хранения которых составляют один год или меньше, необходимо отбирать образцы для испытаний на стабильность и проводить испытания ежемесячно в течение первых трех месяцев, а затем каждые три месяца. Если имеются данные, подтверждающие, что стабильность ФС сохраняется, то допускается удлинение периодов между испытаниями (например, девять месяцев).

503. (11.56) При испытаниях на стабильность рекомендуется обеспечивать соответствие условий хранения Руководству Международной Конференции по гармонизации "Изучение стабильности новых лекарственных субстанций и препаратов" (ICH Q1A)\*(9).

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

504. (11.60) Если промежуточная продукция предназначена для передачи за пределы сферы контроля системы управления материалами производителя и для нее определена дата истечения срока годности или проведения повторных испытаний, то должна быть в наличии информация, подтверждающая её стабильность (например, опубликованные данные, результаты испытаний).

505. (11.61) Даты истечения срока годности или проведения повторных испытаний ФС должны основываться на результатах оценки данных, полученных при изучении стабильности. Обычно для ФС используют даты проведения повторных испытаний, а не даты истечения срока годности.

506. (11.62) Предварительные даты истечения срока годности или проведения повторных испытаний ФС могут основываться на результатах, полученных для опытных серий, если 1) для опытных серий используются способ производства и процедуры, моделирующие окончательный процесс промышленного производства, и 2) качество ФС соответствует качеству вещества, которое будет выпускаться в промышленном масштабе.

507. (11.63) Для проведения повторных испытаний необходимо отбирать репрезентативные образцы.

#### **Архивные образцы (11.7)**

508. (11.70) Архивные образцы необходимо упаковывать и хранить с целью возможной оценки качества серий ФС в будущем, но не для проведения испытаний на стабильность.

509. (11.71) Надлежащим образом маркированные архивные образцы каждой серии ФС должны храниться в течение одного года после даты истечения срока годности серии, которая определяется производителем, или в течение трех лет после реализации серии в зависимости от того, какой срок является более длительным. Архивные образцы

ФС с установленной датой повторных испытаний необходимо хранить в течение трех лет после того, как серия была полностью реализована производителем.

510. (11.72) При хранении архивного образца необходимо использовать такую же систему упаковки, в которой хранится ФС, или такую, которая эквивалентна системе упаковки, предназначенной для продажи, или обеспечивает лучшую защиту. Производитель должен хранить архивный образец в количестве, достаточном для проведения, как минимум, двух полных анализов в соответствии с общей фармакопейной статьей, фармакопейной статьей или при отсутствии фармакопейной статьи - двух полных анализов в соответствии с нормативной документацией или нормативным документом.