

## **РУКОВОДСТВО ПО КОНТРОЛЮ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ВЕТЕРИНАРНОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

### **Основные требования**

Контроль качества включает в себя отбор проб, проведение испытаний, проверки на соответствие требованиям спецификаций, а также процедуры организации, документирования и выдачи разрешения на выпуск.

Основная цель контроля качества – не допустить к использованию или реализации материалы, продукцию, не удовлетворяющие установленным требованиям. Контроль качества не ограничивается лабораторными работами, он должен сопровождать принятие всех решений, относящихся к качеству.

Основные принципы работы лабораторий изложены в рекомендациях ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» и ГОСТ ИСО/МЭК 17025-2009 «Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий».

Специальные требования к организации микробиологических лабораторий изложены в Санитарно-эпидемиологических правилах СП 1.3.2322-08 "Безопасность работы с микроорганизмами III-IV группы патогенности (опасности) и возбудителями паразитарных болезней" и Санитарно-эпидемиологических правилах СП 1.3.3118-13 "Безопасность работы с микроорганизмами I-II группы патогенности (опасности)" и других нормативных правовых актах Российской Федерации

У производителя должны быть созданы подразделения, выполняющие функции обеспечения и контроля качества, которые должны быть независимыми от производственного подразделения. Указанные функции могут выполняться либо отдельными подразделениями обеспечения и контроля качества, либо могут быть возложены на одно лицо или группу лиц в зависимости от размеров и структуры организации.

Руководитель подразделения контроля качества должен иметь соответствующую квалификацию и опыт работы, в его подчинении могут находиться одна или несколько контрольных лабораторий. Обязанности руководителя подразделения контроля качества должны быть изложены в должностных инструкциях, которые подробно описаны в главе «Персонал», приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916 «Об утверждении правил надлежащей производственной практики» (далее - Правил).

Обязанности подразделения(й) должны быть документально оформлены в регламентирующих документах (положения, стандарты предприятия, процедуры) и включать в себя следующее (и дополнительные обязанности, если требуется):

а) выдачу разрешения на выпуск или отклонение всех препаратов, а также выдачу разрешения на выпуск или отклонение промежуточной продукции, предназначенной для использования вне сферы контроля производителя;

б) создание системы выдачи разрешения на выпуск или отклонения исходного сырья, промежуточной продукции, упаковочных материалов и материалов для маркировки;

в) проверку составленных записей по производству серии и документов лабораторного контроля в отношении критических стадий процесса перед выдачей разрешения на выпуск лекарственных препаратов;

г) обеспечение расследования причины критических отклонений и их устранение;

д) согласование или утверждение всех спецификаций и основных производственных инструкций;

е) согласование или утверждение всех процедур, которые могут оказывать влияние на качество промежуточной продукции или готовой продукции;

ж) обеспечение проведения внутренних аудитов (самоинспекций);

з) одобрение производителей промежуточной продукции и готовой продукции, работающих по договору;

- и) утверждение изменений, которые потенциально могут повлиять на качество промежуточной продукции или готовой продукции;
- к) проверку и утверждение протоколов и отчетов по валидации;
- л) обеспечение проведения расследования и принятия решений по претензиям, связанным с качеством;
- м) контроль своевременного выполнения технического обслуживания, калибровки и поверки критического оборудования;
- н) обеспечение соответствующих испытаний исходного сырья и материалов и документального оформления результатов;
- о) обеспечение наличия данных о стабильности для подтверждения устанавливаемых дат проведения повторных испытаний или истечения сроков годности, а также условий хранения субстанций, промежуточной и готовой продукции в тех случаях, когда это целесообразно;
- п) проведение обзоров качества продукции.

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 и другие.

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.

Подразделение качества должно быть обеспечено достаточными ресурсами, чтобы гарантировать, что все мероприятия по контролю качества проводятся эффективно и надежно. Должна быть достаточная площадь для выполнения работ, хранения образцов и протоколов. Необходимо иметь специальные зоны, оборудованные надлежащим образом для защиты чувствительного оборудования (освещение, влажность и прочие). Требования к помещениям и оборудованию контрольных лабораторий должны соответствовать общим и специальным требованиям, предъявляемым к зонам контроля качества и подробно изложенным в главе «Помещение и оборудование» Правил.

Персонал, помещения и оборудование лабораторий должны соответствовать виду и объему производства. Допускается использование сторонних лабораторий при условии выполнения ими требований, изложенных в главе «Деятельность, передаваемая для выполнения другой организации (Аутсорсинг)» Правил, и внесения соответствующих записей в документы по контролю качества.

Персонал подразделения контроля качества должен иметь доступ в производственные зоны для отбора проб и проведения необходимых исследований. Следует обратить внимание на организацию доступа в зоны контроля качества и отсутствие сквозного прохода персонала, не работающего в них. Это требование распространяется на аналитическую, микробиологическую и другие лаборатории, зоны отбора проб сырья и материалов, помещения для хранения контрольных и архивных образцов, помещения хранения реактивов, питательных сред и других материалов, помещения для исследования стабильности. Наиболее подробно требования к персоналу лабораторий регламентированы в разделе «Персонал» Правил.

#### **Документация ОКК**

Важная часть документации предприятия относится к контролю качества. Подразделение (подразделения) качества должно (должны) рассматривать и согласовывать все документы, имеющие отношение к качеству продукции. Документация контрольных лабораторий должна соответствовать требованиям, изложенным в разделе «Документация».

При проверке подразделений контроля качества должна быть легко доступна следующая документация:

- спецификации на исходное сырьё, упаковочные материалы, промежуточную, нерасфасованную и готовую продукцию. Дополнительно могут понадобиться спецификации на некоторые другие материалы (например, вспомогательные материалы, прокладки), используемые в ходе производства промежуточной продукции или фармацевтических субстанций, которые могут быть критическими для качества;
- процедуры отбора проб;
- аналитические методики;
- 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.

Любая документация по контролю качества должна храниться в течение установленного внутренней процедурой срока:

документы отдела качества в составе досье на серии продукции - в течение 1 года после истечения срока годности серии и в течение не менее 5 лет после оценки соответствия серии уполномоченным лицом в установленном порядке:

- для некоторых видов данных (например, результатов аналитических испытаний, выхода готовой продукции, параметров производственной среды) – в течение периода времени, достаточного для оценки тенденций изменения параметров;
- в дополнение к информации, являющейся частью досье на серию (например, лабораторные журналы и (или) записи) – в течение определенного производителем срока;
- критическую документацию (например, по стабильности, подтверждающие информацию регистрационного досье) – на протяжении срока действия регистрационного удостоверения.

#### **Отбор проб и контроль в процессе производства**

Правильный отбор проб является неотъемлемой частью фармацевтической системы качества. Отбор проб является важной операцией, при которой отбирается только небольшая часть серии.

Отбор проб необходимо проводить в определенных местах и в соответствии с инструкциями, предназначенными для предотвращения контаминации отобранной пробы и материалов. Более подробно требования к зонам для отбора проб изложены в разделе «Помещение и оборудование».

Персонал, проводящий отбор проб, должен пройти начальное обучение и в последующем регулярно обучаться дисциплинам, имеющим отношение к правильному отбору проб. Такое обучение должно включать рассмотрение следующих вопросов:

- порядок отбора проб;
- утвержденные производителем инструкции по отбору проб;
- методы и оборудование, используемые при отборе проб;
- риск перекрестной контаминации;
- меры предосторожности, которые необходимо принимать в отношении нестабильных и (или) стерильных веществ;
- важность принятия во внимание результатов визуальной оценки внешнего вида материалов, упаковок и этикеток;
- важность документального оформления любых непредвиденных или необычных обстоятельств.

Методы отбора проб для исходного сырья, упаковочных и печатных материалов, в процессе производства, промежуточной продукции и фармацевтических субстанций должны быть приведены в инструкциях, утвержденных производителем. Утвержденная процедура по отбору проб должна содержать (но не ограничиваться этой информацией):

способ отбора пробы;

сведения об используемых методах и оборудовании;

количествах 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 подлежащие соблюдению особые меры предосторожности во избежание контаминации материала или любого ухудшения его качества, особенно при отборе образцов стерильных и вредных веществ;

условия хранения;

процедуры по очистке и хранению оборудования для отбора проб.

Отобранные контрольные образцы должны представлять собой представительную (репрезентативную) 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). Количество проб, отобранных для получения представительной пробы, должно быть определено статистически и указано в плане отбора проб. Планы отбора проб и методики должны базироваться на научно обоснованном порядке отбора проб. Количество отдельных проб, которые могут быть смешаны для формирования средней пробы, также должно быть определено с учетом вида сырья, сведений о поставщике и однородности средней пробы.

В плане по отбору проб упаковочных материалов должно быть учтено следующее: полученное количество, требуемое качество, характер материала (например, первичные упаковочные материалы и (или) печатные упаковочные материалы), методы производства, а также сведения о системе обеспечения качества производителя упаковочных материалов, основанные на результатах проведения аудитов.

Производитель должен утвердить процедуры или меры, гарантирующие подлинность содержимого каждого контейнера исходного сырья. Подлинность всей серии исходного сырья, может быть гарантирована только тогда, когда отдельные пробы были отобраны из всех емкостей и испытание на идентичность было проведено для каждой пробы. Допускается отбирать пробы только из части емкостей, если разработана прошедшая валидацию процедура, гарантирующая, что ни одна емкость с исходным сырьем не была неправильно маркирована, при которой необходимо учитывать следующие аспекты: данные о производителе и поставщике (их тип и текущее состояние), а также их понимание требований Правил;

наличие системы обеспечения качества у производителя исходного сырья;

условия производства, при которых исходное сырье производят и контролируют;

характер и свойства исходного сырья и лекарственных препаратов, для производства которых оно будет использоваться.

Процедура, прошедшая валидацию и освобождающая от проведения испытаний подлинности исходного сырья в каждой поступающей емкости, может быть приемлема для: исходного сырья, поступающего от одного производителя или с одной производственной площадки;

исходного сырья, поступающего непосредственно от производителя или в емкости, опечатанной производителем, причем этот поставщик имеет безупречную репутацию, и если проводятся регулярные аудиты системы обеспечения качества производителя покупателем (производителем лекарственного препарата) или официально аккредитованным органом.

Процедура, не прошедшая удовлетворительно валидацию не может использоваться для:

исходного сырья, поставляемого посредниками, когда производитель неизвестен или не подвергается аудиту;

исходного сырья, используемого для производства парентеральных лекарственных препаратов.

Необходимо разработать процедуры для обеспечения сохранения целостности образцов после отбора. 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. Контейнеры, из которых отобраны пробы, должны быть промаркированы для указания факта отбора пробы с указанием аналогичной информации. Тарные места, из которых отбирают пробы, необходимо открывать осторожно и после отбора пробы немедленно снова закрывать.

Рекомендации по организации отбора проб на предприятии изложены в Государственной Фармакопее, издание XIII: ОФС.1.1.0004.15 «Отбор проб», ОФС.1.1.0005.15 «Отбор проб лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов», ГОСТ 31929-2013 «Средства лекарственные для ветеринарного применения. Правила приемки, методы отбора проб» и других нормативных правовых актах Российской Федерации.

### Проведение испытаний

Все испытания, приведенные в регистрационном досье, должны быть проведены в соответствии с утвержденными методиками. Утвержденные методики испытания исходного сырья, упаковочных материалов и продукции на различных стадиях производства должны содержать указание используемых методов и оборудования.

Проводимые испытания должны регистрироваться в документах лабораторного контроля с указанием следующих данных (и дополнительных, если требуется):

ссылка на соответствующие спецификации и используемые методы испытаний или ссылка на такой метод;

описание образцов исходного сырья, упаковочных материалов или продукции, полученных для проведения испытания, включая название исходного сырья, место отбора пробы, номер серии или другой характерный код, наименование производителя и (или) поставщика, дату отбора пробы,

где применимо, количество образца (массы, объема с указанием единиц измерения), представленного для проведения испытаний, и дату его получения;

где применимо, данные о приготовлении и испытании стандартных образцов, реактивов и стандартных растворов или соответствующие перекрестные ссылки;

записи периодической калибровки лабораторного оборудования, аппаратов, средств измерений и регистрирующих устройств;

результаты испытаний, в том числе наблюдения, вычисления, включая единицы измерения, коэффициенты пересчета и факторы эквивалентности; и ссылки на все документы, содержащие результаты проведенных анализов;

- полные записи исходных данных, получаемых в ходе испытания, в дополнение к графикам, таблицам, спектрам и прочим данным, полученным с помощью лабораторных приборов, надлежащим образом идентифицированные для конкретного вещества или серии, подвергаемых испытанию;

даты проведения испытаний;

фамилии и инициалы лиц, проводивших испытание, дата (даты) их проведения;

фамилии и инициалы лиц, проверивших проведение испытаний, дата (даты) и результаты вычислений;

любые изменения установленных аналитических методик;

- записи расследования отклонений от спецификаций;

однозначное заключение о выдаче разрешения (соответствия установленным критериям приемлемости) или отклонении продукции (или другое решение о статусе продукции), дата и подпись ответственного лица, свидетельствующего, что оригиналы записей были проведены в отношении точности, полноты и соответствия установленным критериям.

Любые полученные данные о несоответствии спецификации необходимо расследовать и документально оформлять согласно утвержденной процедуре. В соответствии с этой процедурой необходимо анализировать данные, давать 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.

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. Все расчеты должны тщательно проверяться ответственным лицом.

Лабораторные растворы реактивов должны иметь маркировку с указанием даты приготовления и с подписями исполнителей. На посуде с аналитическими реактивами или стандартными растворами (если это целесообразно) должна быть указана дата, до которой они могут использоваться ("использовать до"). 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.

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.

При производстве фармацевтических субстанций (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.

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.

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.

Следует обратить внимание, что в некоторых случаях исходное сырье должно подвергаться повторной оценке для того, чтобы определить его пригодность для использования (например, после продолжительного хранения или воздействия тепла, или влажности).

Все операции по контролю в процессе производства, включая те, которые выполняются в производственной зоне квалифицированным персоналом, необходимо

осуществлять в соответствии с методиками, утвержденными подразделением контроля качества, а их результаты должны оформляться документально.

Производитель должен разработать и утвердить инструкции мониторинга процесса и контроля выполнения тех стадий процесса, которые являются причиной непостоянства показателей качества промежуточной продукции и фармацевтических субстанций. Порядок проведения контроля в процессе производства и соответствующие критерии приемлемости должны быть определены на основании информации, полученной на стадии разработки, или на основании предшествующего опыта производства.

Критерии приемлемости, тип и объем испытаний могут зависеть от природы выпускаемых промежуточной продукции и субстанций, реакции или стадии процесса и степени влияния технологического процесса на непостоянство качества продукции. На начальных стадиях процесса допустимо проведение менее жесткого контроля в процессе производства, тогда как на более поздних стадиях процесса (например, стадии выделения и очистки) необходимо проводить более жесткий контроль.

Корректировать процесс производства можно без предварительной санкции подразделения качества, если такая корректировка проводится в заранее установленных предельных значениях, утвержденных подразделением качества. При проведении испытаний в процессе производства, которые осуществляют с целью мониторинга и (или) корректировки процесса, как правило, не требуется расследовать случаи несоответствия спецификациям.

### **Валидация методик**

Используемые методики контроля качества должны быть валидированы. Пригодность всех используемых методик испытаний необходимо проверять в реальных условиях применения, а результаты оформлять документально.

Валидация аналитических методик проводится для методик, не включенных в фармакопею; верификация проводится для фармакопейных методик, воспроизводимых на предприятии и при передаче методик в сторонние лаборатории.

Валидация аналитических методик должна проводиться с учетом характеристик, приведенных в руководствах по валидации аналитических методик. Рекомендации по организации валидации физико-химических методик на предприятии изложены в Государственной Фармакопее (издание XIII) ОФС.1.1.0012.15 Валидация аналитических методик. Методические указания МУ 3.3.2.1886-04 «Валидация методов контроля химических и физико-химических показателей качества МИБП: организация, порядок проведения и предоставление результатов».

Для обнаружения остатков или контаминантов необходимо использовать валидированные аналитические методики. Предел обнаружения для каждой аналитической методики должен быть достаточным для того, чтобы обнаружить установленный допустимый уровень остатка или контаминанта.

Методика испытания на стерильность должны быть валидирована для каждого продукта. Подход к проведению валидации микробиологических методик регламентирован в ГОСТ ISO 11737-1-2012 «Стерилизация медицинских изделий. Микробиологические методы. Часть 1. Оценка популяции микроорганизмов на продукции».

При валидации методик можно руководствоваться рекомендательными документами *ICH (Q2A и Q2B)* и *CPMP (CPMP/ICH/381/95 и CPMP/ICH/281/95)*.

Объем проводимой аналитической валидации должен зависеть от цели анализа и стадии технологического процесса производства препарата. Для определения состава и объема работ по валидации необходимо использовать подход, основанный на оценке рисков.

При валидации аналитической методики проводится оценка по перечисленным ниже характеристикам, выбираемым с учетом типовых рекомендаций, приведенных в таблице:

Таблица 1 — Характеристики методик, определяемые при валидации

Наименование характеристики	Попытка на подлинность	Основные типы методик			
		Посторонние примеси		Количественное определение	
		Количественные методики	Предел содержания	Основного действующего вещества, нормируемых компонентов	Действующего вещества в тесте «Растворение»
Специфичность**	Да	Да	Да	Да	Да
Предел обнаружения	Нет	Нет	Да	Нет	Нет
Предел количественного определения	Нет	Да	Нет	Нет	Нет
Аналитическая область	Нет	Да	Нет	Да	Да
Линейность	Нет	Да	Нет	Да	Да
Правильность	Нет	Да		Да	Да
Прецизионность:					
– повторяемость (сходимость)	Нет	Да	Нет	Да	Да
– промежуточная (внутрилабораторная) прецизионность	Нет	Да	Нет	Да	Нет
Устойчивость	Нет				

может определяться при необходимости;

отсутствие специфичности одной аналитической методики может быть компенсировано использованием другой аналитической методики.

Условия проведения валидации методик:

- методика должна быть документирована и утверждена;
- должна быть проведена соответствующая квалификация используемого аналитического оборудования, средства измерения должны быть поверены и калиброваны;
- персонал, принимающий участие в проведении валидации, должен быть обучен надлежащим образом;
- используемые стандарты, материалы, реагенты должны быть специфицированы, однородны, стабильность их должна быть документально подтверждена.

Необходимо вести полные записи любых изменений валидированной аналитической методики. Такие записи должны отражать причину изменения и соответствующие данные для подтверждения того, что изменение приводит к результатам, которые столь же точны и надежны, как и результаты, полученные с помощью принятой методики. Такие изменения должны быть документально оформлены, утверждение в действующей фармацевтической системе качества. Необходимо оценить возможное влияние изменений и провести анализ рисков.

При изменении технологии получения объекта анализа, качественных и количественных изменениях состава лекарственного средства (объекта анализа), при изменениях ранее утвержденной методики анализа проводят ревалидацию (повторную валидацию) методик. Если существенные изменения отсутствуют, то вместо повторной валидации достаточно составить отчет, свидетельствующий о том, что методика соответствует установленным требованиям.

#### Мониторинг производственной среды

Мониторинг производственной среды — это деятельность по подтверждению соответствия производственных условий требованиям, установленным в нормативных документах. В первую очередь мониторинг проводится в чистых помещениях и включает в себя микробиологический мониторинг и мониторинг аэрозольных частиц. При этом



необходим контроль микробной контаминации воздуха, контаминации критических поверхностей и оборудования, контроль чистоты рук и одежды персонала.

Необходимо проводить текущий мониторинг чистых помещений и чистых зон в период их эксплуатации с требуемой периодичностью. Точки отбора проб для текущего мониторинга выбирают на основе анализа рисков и результатов, полученных при классификации чистых помещений и (или) чистых зон.

Для зон класса А мониторинг частиц должен проводиться непрерывно на всем протяжении критического процесса, включая сборку оборудования. При надлежащем обосновании исключение составляют процессы с применением загрязняющих веществ, которые могут повредить счетчик частиц или представлять собой опасность, в частности, живые организмы или радиологическая опасность. В таких случаях мониторинг следует осуществлять во время обычных операций по настройке оборудования до момента появления риска. Также необходимо проводить мониторинг во время моделирования операций. В зонах класса А мониторинг должен проводиться с такой частотой и при таком объеме отбираемых проб, чтобы можно было зафиксировать все вмешательства, случайные события и любые повреждения системы, а в случае выхода за предел предупреждения - поднять тревогу. Непосредственно в месте наполнения не всегда возможно продемонстрировать низкие уровни частиц размером  $\geq 5.0$  мкм в процессе наполнения из-за образования частиц или капель из самого продукта.

Рекомендуется, чтобы такая же система применялась для зон класса В, хотя частота отбора проб может быть меньшей. Важность системы мониторинга частиц должна быть определена эффективностью разделения между расположенными рядом зонами классов А и В. В зонах класса В мониторинг должен проводиться с такой частотой и соответствующим объемом отбираемых проб, чтобы можно было зафиксировать изменения уровня контаминации и любые ухудшения работы системы, а в случае выхода за уровень тревоги можно было бы принять экстренные меры.

Системы мониторинга аэрозольных частиц могут состоять из независимых счетчиков частиц, из системы последовательно расположенных точек отбора проб, присоединенных трубопроводом к одному счетчику частиц, или объединять эти два подхода. При выборе систем контроля должны учитываться требования к размерам частиц. При использовании удаленных систем отбора проб необходимо учитывать длину трубок и радиусы изгибов трубок с учетом возможности оседания частиц в трубках. При выборе системы мониторинга необходимо также учитывать любой риск, исходящий от материалов, используемых в технологическом процессе, например, наличие живых микроорганизмов или радиоактивных лекарственных препаратов.

При использовании автоматизированной системы текущего мониторинга объем проб зависит, как правило, от скорости отбора проб используемой системы. Объем проб при текущем мониторинге может отличаться от объема проб при проведении квалификации чистых помещений и чистых зон.

В зонах класса А и В мониторинг концентрации частиц размером  $\geq 5.0$  мкм имеет особое значение, поскольку это является важным инструментом диагностики для раннего выявления несоответствия. Иногда показатели количества частиц размером  $\geq 5.0$  мкм могут быть ошибочными из-за электронного шума, постороннего света, случайного стечения обстоятельств и прочих факторов. Однако если счетчик последовательно и систематически регистрирует малое число частиц, то это указывает на возможность контаминации, что требует расследования. Такие случаи могут заблаговременно указывать на неисправность системы вентиляции и кондиционирования, установки наполнения или свидетельствовать о нарушении правил во время наладки оборудования или его эксплуатации.

Допустимое количество частиц для оснащенного состояния, указанное в таблице, должно достигаться после короткого периода очистки продолжительностью 15 - 20 минут (нормативное значение) при отсутствии персонала после завершения работы.

Мониторинг зон класса С и D в эксплуатируемом состоянии должен осуществляться в соответствии с принципами управления рисками для качества. Требования к уровню тревоги и уровню действия будут зависеть от характера выполняемых операций, однако в любом случае должно быть достигнуто рекомендованное значение "периода очистки".

При выполнении асептических процессов необходимо постоянно проводить микробиологический мониторинг с использованием седиментационного и аспирационного методов отбора проб воздуха, отбора проб с поверхностей методом смывов тампоном и с использованием контактных пластины.

Методы отбора проб, используемые в эксплуатируемом состоянии, не должны наносить вред защите зоны. Результаты мониторинга должны учитываться при проведении обзора досье на серию для выдачи разрешения на выпуск готовой продукции. После выполнения критических операций необходимо проводить мониторинг поверхностей и персонала. Также должен проводиться дополнительный микробиологический мониторинг вне технологического процесса, в частности, после валидации систем, очистки и дезинфекции.

Рекомендуемые пределы при микробиологическом мониторинге чистых зон в эксплуатируемом состоянии приведены в таблице N 2.

Таблица N 2

Класс	Рекомендуемые пределы микробной контаминации (а)			
	В воздухе, КОЕ/куб. м	Седиментация на чашку диаметром 90 мм. КОЕ за 4 ч (b)	Контактные пластины диаметром 55 мм. КОЕ/пластина	Отпечаток перчатки (5 пальцев), КОЕ/перчатка
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Примечание:  
 (а) Приведены средние значения.  
 (b) Отдельные пластины для седиментации могут экспонироваться менее 4 часов.

По результатам мониторинга частиц и микроорганизмов должны быть установлены соответствующие пределы: уровень тревоги и уровень действия. В операционных процедурах должны быть описаны корректирующие действия в случае превышения этих пределов.

Рекомендации по проведению микробиологических исследований изложены в МУК Микробиологический мониторинг производственной среды. Методические указания. 4. Методы контроля. Микробиологический мониторинг производственной среды» и ГОСТ Р ИСО 14644-2-2001 «Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 2. Требования к контролю и мониторингу для подтверждения постоянного соответствия ГОСТ Р ИСО 14644-1» и других нормативных правовых актах Российской Федерации.

#### Контрольные и архивные образцы

Образцы хранят для достижения двух целей: во-первых, чтобы обеспечить наличие образца для аналитических исследований, во-вторых, чтобы обеспечить наличие образца полностью готовой продукции. С учетом данных целей образцы могут быть поделены на две категории:

контрольный образец - образец, отобранный из серии исходного сырья, упаковочного материала или готовой продукции, который хранится для проведения анализа в течение срока годности серии в случае возникновения такой необходимости;

архивный образец - образец в окончательной упаковке, отобраный из серии готовой продукции, который хранят в целях подтверждения идентичности. Архивные образцы должны быть доступными для уполномоченного федерального органа исполнительной власти. Например, в течение срока хранения серии могут потребоваться осмотр образца или упаковки, маркировки, инструкции по применению, получение информации о номере серии и сроке годности. В исключительных случаях указанное требование может быть соблюдено без хранения дубликатов образцов, в частности, если небольшие серии упаковывают для разных рынков или при производстве очень дорогих лекарственных препаратов.

Во многих случаях контрольные и архивные образцы готовой продукции идентичны и являются единицами продукции в окончательной упаковке. В таких случаях контрольные и архивные образцы могут рассматриваться как взаимозаменяемые.

На предприятии необходимо обеспечить отбор и сохранение следующих образцов:

исходного сырья.

первичного упаковочного материала.

- печатных материалов.

- образцов, отобранных на критических промежуточных стадиях (например, после которых предусматриваются проведение аналитических исследований и выдача разрешений на выпуск),

образцы промежуточных продуктов, которые поставляются за пределы зоны контроля производителя, если стабильность образцов это допускает,

- готовой продукции.

У производителя, импортера или на предприятии, имеющем лицензию на производство лекарственных средств, где выдается разрешение на выпуск серии, должны храниться контрольные и (или) архивные образцы каждой серии готовой продукции, а у производителя - контрольные образцы каждой серии исходного сырья и (или) промежуточной продукции. На каждой производственной площадке, осуществляющей упаковку, должны храниться контрольные образцы каждой серии первичных упаковочных материалов и печатных материалов. Допускается включать печатные материалы в состав контрольных и (или) архивных образцов готовой продукции.

Контрольные и (или) архивные образцы характеризуют серию готовой продукции или исходных сырья и материалов, являются приложением к досье на серию и могут быть оценены, в частности, в случае предъявления претензий к качеству лекарственного препарата, проверки соответствия требованиям, установленным при государственной регистрации, проверки маркировки и упаковки или при проверке уполномоченным федеральным органом исполнительной власти (инспекцией).

Необходимо вести записи для обеспечения прослеживаемости образцов. Записи должны быть доступны уполномоченным федеральным органам исполнительной власти.

В регламентирующих документах должны быть установлены и соблюдаться на предприятии требуемые сроки хранения контрольных и архивных образцов:

- для контрольных и архивных образцов каждой серии готовой продукции - по крайней мере, в течение срока годности серии и 1 года после истечения срока годности;

- для образцов исходного сырья (кроме растворителей, газов или воды, предназначенных для технологических целей) - в течение не менее 2 лет после выпуска лекарственного препарата, если более длительный период не предусмотрен соответствующими нормативными правовыми актами Российской Федерации. Указанный период может быть сокращен, если в спецификации указан более короткий период стабильности сырья;

- для упаковочных материалов - в течение срока годности соответствующего готового продукта;

- для архивных образцов каждой серии фармацевтической субстанции - в течение 1 года после даты истечения срока годности серии, которая определяется производителем, или в течение 3 лет после реализации серии в зависимости от того, какой срок является более длительным. Архивные образцы субстанции с установленной датой повторных испытаний

необходимо хранить в течение 3 лет после того, как серия была полностью реализована производителем.

Архивные образцы должны представлять серию готовых лекарственных препаратов в том виде, в котором они реализуются в Российской Федерации и могут использоваться для контроля с целью подтверждения соответствия требованиям, установленным при государственной регистрации, и иным требованиям, установленным нормативными правовыми актами Российской Федерации.

В связи с большими объемами окончательных упаковок некоторых лекарственных средств для ветеринарного применения допускается хранить образцы каждой серии продукции не в их окончательной упаковке. При хранении архивного образца фармацевтической субстанции необходимо использовать такую же систему упаковки, в которой хранится субстанция, или такую, которая эквивалентна системе упаковки, предназначенной для продажи, или обеспечивает лучшую защиту. В любом случае упаковка для хранения архивных образцов должна быть произведена из того же материала, что и первичная упаковка, в которой этот продукт реализуется на рынке.

Количество контрольных образцов должно быть достаточным для проведения не менее чем двукратного полного аналитического контроля серии продукции в соответствии с требованиями, установленными при государственной регистрации – с общей фармакопейной статьей, фармакопейной статьей или при отсутствии фармакопейной статьи – двух полных анализов в соответствии с нормативной документацией или нормативным документом.

При необходимости для каждого вида аналитического контроля должны использоваться не вскрытые упаковки. Любые исключения из этого требования должны быть обоснованы и согласованы с уполномоченным федеральным органом исполнительной власти. Если нормативными правовыми актами Российской Федерации установлены требования в отношении количества контрольных образцов и архивных образцов, такие требования должны соблюдаться.

Контрольные образцы должны быть представительными для серии исходного сырья, промежуточной или готовой продукции, из которой они отобраны. Для контроля наиболее критических этапов процесса (в частности, начала или конца процесса) могут отбираться дополнительные образцы. Если процесс упаковки серии ведется в ходе двух и более отдельных операций по упаковке, то после каждой из этих операций необходимо отбирать не менее одного архивного образца. Любые исключения из этого требования должны быть обоснованы и согласованы с соответствующим уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

Необходимо обеспечить, чтобы в течение одного года после истечения срока годности последней произведенной серии имелись в наличии или были легко доступны все необходимые аналитические материалы и оборудование с целью проведения всех приведенных в спецификации испытаний. При осмотре помещений/ зон хранения образцов необходимо проверить соответствие требованиям раздела «Помещения и оборудование».

Хранение контрольных образцов готовой продукции и фармацевтических субстанций должно осуществляться в соответствии с требованиями нормативных правовых актов Российской Федерации. Условия хранения должны соответствовать требованиям, установленным при государственной регистрации лекарственного средства (например, хранение при пониженной температуре, если требуется).

Если лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, не является одновременно юридическим лицом, ответственным за выпуск серии продукции в Российской Федерации, обязанность по отбору и хранению контрольных и архивных образцов должна быть определена в соглашении между сторонами. Это также касается случаев, когда какая-либо деятельность по производству или выпуску серии продукции проводится на той производственной площадке, которая не принадлежит производителю, отвечающему за серию продукции, обращающуюся в Российской Федерации. Порядок

отбора и хранения контрольных и архивных образцов для каждой производственной площадки, вовлеченной в производство, должен быть определен в соглашении между производителями, которым эти производственные площадки принадлежат.

Уполномоченное лицо, которое выдает разрешение на выпуск серии лекарственного препарата, должно обеспечить доступность всех соответствующих контрольных и архивных образцов в течение приемлемого времени. При необходимости все требования в отношении такого доступа устанавливаются в соглашении.

В случае если в производстве готовой продукции задействованы несколько производственных площадок, принадлежащих разным производителям, наличие соглашений между указанными производителями является ключевым условием соблюдения требований по отбору и месту хранения контрольных и архивных образцов.

Если в последовательности "ввоз - процесс упаковки - контроль - выпуск серии" участвует более одного производителя в пределах Российской Федерации, то ответственность за отбор и хранение архивных образцов должна быть определена соглашением (соглашениями) между всеми участвующими сторонами.

Установлен порядок обращения с контрольными образцами готовых лекарственных средств, производимых в других странах:

а) в случае если между Российской Федерацией и соответствующим государством заключено соглашение о взаимном признании, контрольные образцы могут отбираться и храниться на той производственной площадке, на которой осуществляется производство. Это должно быть оформлено соглашением между импортером в Российской Федерации и производителем, находящимся за ее пределами;

б) в случае если Российская Федерация не имеет с соответствующим государством соглашения о взаимном признании, контрольные образцы готовой продукции должны отбираться и храниться на производственной площадке, расположенной в Российской Федерации. Отбор образцов должен выполняться в соответствии с соглашением (соглашениями) между всеми заинтересованными сторонами. Образцы рекомендуется хранить там, где проводился контроль продукции при ее ввозе;

в) контрольные образцы исходного сырья и упаковочных материалов должны храниться там, где они использовались для производства готовых лекарственных препаратов.

#### **Изучение стабильности**

Требования по изучению стабильности регламентированы в Государственной Фармакопее (XIII издание) в ОФС.1.1.0009.15 Сроки годности лекарственных средств. Более детальные рекомендации по изучению стабильности изложены в руководствах Международной конференции по организации (ICH Q1):

- Q1A (R2) Изучение стабильности новых активных фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов;
- Q1B Изучение светостабильности новых активных фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов;
- Q1C Изучение стабильности для новых лекарственных форм;
- Q1D Планы группирования и построения матриц для изучения стабильности новых активных фармацевтических субстанций (АФС) и лекарственных препаратов;
- Q1E Оценка данных по стабильности;
- Q1F Данные по стабильности, необходимые для регистрации в странах, расположенных в III и IV климатических зонах.

На площадке необходимо иметь следующие документы по изучению стабильности:

- процедуру, инструкцию, план по изучению стабильности;
- программы изучения стабильности по производимым продуктам;
- методики контроля;

отчет/промежуточные отчеты о работе по программе последующего изучения стабильности;

- отчеты о первоначальном длительном испытании стабильности из регистрационного досье на лекарственные препараты для ветеринарного применения;
- записи данных по изучению стабильности (журналы, протоколы анализа, операционные листы и прочие).

климатические камеры и специальное оборудование, используемое для изучения стабильности.

Для помещений/оборудования должны быть представлены документы по квалификации (планы, протоколы, отчеты, записи), регламентирующие и регистрирующие документы по обслуживанию, калибровке/ проверке регистрирующих и контролирующих приборов помещений/оборудования. При осмотре помещений/ зон хранения образцов для изучения стабильности также необходимо оценить требования, регламентированные в разделе «Помещения и оборудование».

После выпуска в обращение производителем необходимо проводить мониторинг стабильности лекарственного(-ых) препарата(-ов) 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).

Программа последующего изучения стабильности должна быть оформлена документально в соответствии с требованиями раздела «Документация». 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.

Изучение стабильности необходимо проводить в отношении:

- готовой продукции;
- нерасфасованной продукции (если ее длительно хранят до упаковки и/или передачи с производственного участка на упаковку);
- промежуточных продуктов (если они хранятся и используются в течение длительного периода);
- переработанный продукт (если для этого есть основание).

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.

При проверке организации работ с образцами для изучения стабильности необходимо обратить внимание на отбор, хранение в соответствующих условиях, своевременный контроль и организацию уничтожения остаточных количеств. Условия хранения образцов должны соответствовать данным регистрационного досье и условиям, указанным в маркировке. Образцы необходимо закладывать в потребительской упаковке или хранить в аналогичной упаковке меньшей вместимости, достаточной для моделирования условий оригинальной упаковки. Необходимо иметь документы, подтверждающие аналогичность используемой упаковки (например, сертификаты производителя, протоколы анализа качества). Например, если субстанции 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 фармацевтические субстанции поступает в продажу.

Долгосрочные испытания должны проводиться в рекомендованной для данного лекарственного средства первичной и вторичной упаковке при постоянной верхней (наиболее высокой) температуре установленного режима хранения в течение всего

заявленного срока годности. В ряде случаев могут потребоваться дополнительные испытания при нижней температуре установленного режима хранения (например, для мягких лекарственных форм, для которых возможны изменения их физико-химического состояния при пониженных температурах).

При осмотре образцов, заложенных для изучения стабильности, необходимо проверить количество серий, достаточность количества образцов для изучения стабильности в течение всего требуемого срока. Образцы подлежат проверке по показателям качества нормативной документации в следующие сроки:

- в течение первого года хранения – через каждые 3 месяцев;
- в течение второго и третьего года хранения – через каждые 6 месяцев;
- после третьего года хранения – через каждые 12 месяцев.

В отношении фармацевтических субстанций с короткими сроками хранения испытания необходимо проводить чаще. Например, для тех биотехнологических, биологических и других субстанций, 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 фармацевтических субстанций сохраняется, то допускается удлинение периодов между испытаниями (например, девять месяцев).

В программу последующего изучения стабильности ежегодно должна включаться как минимум одна серия произведенного лекарственного препарата в каждой дозировке и в каждом виде первичной упаковки. Исключением могут быть случаи, когда:

- продукт не выпускался;
- необходим анализ на животных;
- не существует альтернативных валидированных методик;
- если частота испытаний основана на оценке рисков.

Могут не использоваться рамочные или матричные структуры при документальном оформлении, если их пригодность соответствующим образом научно обоснована.

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.

В отчете о работе по программе последующего изучения стабильности должны быть следующие данные:

- номера серий для различных дозировок и размеров серий;
  - данные о физических, химических, микробиологических, биологических методах испытания;
  - критерии приемлемости;
  - ссылки на методы испытаний;
  - описание упаковки;
  - периодичность испытаний (точки контроля по времени);
  - описание условий хранения (необходимо использовать стандартизированные в нормативных правовых актах Российской Федерации условия для длительного испытания стабильности, соответствующие данным регистрационного досье);
- если требуются, другие показатели, относящиеся к данному лекарственному средству.

Отличие отчета о работе по программе последующего изучения стабильности от отчета о первоначальном длительном испытании стабильности должно быть научно обосновано и документально оформлено (например, при изменении периодичности испытаний, контроле не по всем показателям спецификации).

Производитель должен проводить своевременный анализ полученных результатов тестирования при изучении стабильности и осуществлять анализ и расследование

отклонений и выходы за пределы спецификаций (OOS), существенные нетипичные тенденции, работу по контролю изменений в рамках действующей фармацевтической системы качества. Любой подтвержденный выход за пределы спецификации или существенные негативные тенденции должны доводиться до сведения уполномоченного федерального органа исполнительной власти.

Заключения по изучению стабильности, в том числе промежуточные выводы, должны оформляться документально. Данные по стабильности следует подвергать периодическому обзору для проведения анализа тенденций. Обзор результатов программы мониторинга стабильности и неблагоприятных тенденций необходимо включать в ежегодный обзор качества лекарственного средства для ветеринарного применения.

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.

При контрактном изучении стабильности, должны быть в наличии требуемые документы, подтверждающие надлежащее проведение исследований и указанные в разделе Деятельность, передаваемая для выполнения другой организации (Аутсорсинг)» Правил.

### **Виварий**

Виварии должны быть изолированы от других зон (производства и контроля качества) и иметь отдельный вход (доступ к животным) и отдельные системы воздухоподготовки. Помещения должны быть сконструированы с соблюдением необходимых требований.

Животных используют для производства биологических лекарственных препаратов и для контроля качества в соответствии со спецификациями (пирогенность, токсичность, безвредность, специфическая активность).

Необходимо оценивать, контролировать и регистрировать санитарное состояние животных. Должны соблюдаться правила обращения к отдельным видам животным согласно установленных требований нормативных правовых актов Российской Федерации. Особое внимание необходимо уделять предотвращению и мониторингу инфекционных заболеваний у животных, которые используются в качестве сырья, и у животных-доноров. Принимаемые меры должны включать контроль источников, помещений, пастбищ, контроль биологической безопасности, режимов проведения испытаний, контроль вспомогательных материалов и кормов для животных. Особенную значимость имеют проверки животных, свободных от специфических патогенов. Должны быть определены требования к содержанию и мониторингу здоровья других животных (например, живущих в стаях или стадах).

Животных, используемых для контроля компонентов, материалов или продукции, следует, при необходимости, помещать в карантин перед началом работы с ними. Для различных видов животных должны быть определены основные показатели, которые затем контролируют и регистрируют. Показатели могут включать возраст, пол, вес и состояние здоровья животных.

Уход за животными и контроль за ними должны быть организованы так, чтобы обеспечить их пригодность к использованию по назначению.

Результаты проведенных испытаний с лабораторными животными должны быть оформлены документально. Данные о предшествующей работе с животными должны быть оформлены документально. Животные, биологические агенты и проводимые испытания должны быть четко идентифицированы в соответствии с установленной системой во избежание риска перенутывания и с целью контроля всех возможных видов опасности.



Для лекарственных препаратов, произведенных с использованием трансгенных животных, должна быть обеспечена прослеживаемость исходных животных, использованных для создания из них трансгенных животных.

Общие требования к содержанию животных, помещениям для них, уходу и карантину приведены в СП 2.2.1.3218-14 "Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)" и других нормативных правовых актах Российской Федерации.