

Приложение 19

Контрольные и архивные образцы

1 Область применения

1.1 Настоящее приложение устанавливает требования к обращению с контрольными образцами исходных, упаковочных материалов, готовой продукции и с архивными образцами готовой продукции.

1.2 Специальные требования к лекарственным средствам для исследований, приведены в приложении 13 к настоящему стандарту.

1.3 Настоящее приложение также распространяется на работу с архивными образцами лекарственных средств, реализуемых (импортируемых) несколькими дистрибьюторами.

2 Общие положения

2.1 Образцы следует хранить для проведения:

- аналитических исследований;
- анализа готовой продукции в случае необходимости.

С учетом вышеуказанного образцы можно разделить на две группы:

Контрольный образец (Reference sample) – образец (проба), отобранный(ая) из серии исходных, упаковочных материалов или готовой продукции, который хранится для проведения анализа в течение срока годности серии (при необходимости). Следует сохранить образцы с критических промежуточных этапов (например, после которых предусматривается проведение аналитических исследований и выдача разрешений на выпуск), и промежуточных продуктов, которые поставляются за пределы зоны контроля производителя, если стабильность образцов допускает это.

Архивный образец (Retention Sample) – образец в окончательной упаковке, отобранный из серии готовой продукции. Его хранят в целях подтверждения идентичности. Например, в течение срока хранения серии может потребоваться осмотр образца или упаковки, маркировки, листа-вкладыша (инструкции по применению), получение информации о номере серии и сроке годности. Исключения допускаются только в тех случаях, когда предъявляемые требования могут быть выполнены без сохранения дубликатов образцов (архивных образцов), например при упаковке малых количеств продукции из серии, предназначенных для различных рынков или при производстве лекарственных средств, имеющих очень высокую стоимость.

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

2.2 Производитель, импортер и/или субъект, выпускающий серию продукции (см. пункты 7 и 8 данного приложения), должны хранить контрольные и/или архивные образцы от каждой серии готовой продукции. Производитель также должен хранить контрольные образцы от каждой серии исходных материалов (кроме исключений, приведенных в пункте 3.2 данного приложения) и/или промежуточной продукции. На каждом участке по упаковке следует хранить контрольные образцы от каждой серии первичных упаковочных материалов и печатных материалов. Допускается включать печатные материалы в состав контрольных и/или архивных образцов готовой продукции.

2.3 Контрольные и/или архивные образцы характеризуют серию готовой продукции или исходных материалов, являются приложением к протоколу серии и могут быть оценены в случае, например, рекламаций на качество лекарственного средства, проверке соответствия требованиям, установленным при государственной регистрации, проверке маркировки и упаковки или при проверке надзорными органами (инспекцией).

2.4 Следует вести документацию, позволяющую проследить происхождение образцов, и представлять ее в надзорные органы.

3 Срок хранения

3.1 Контрольные и архивные образцы от каждой серии готовой продукции следует хранить, как минимум, в течение срока годности серии и одного года после истечения срока годности. Контрольный образец должен быть упакован в его первичную упаковку или в упаковку, состоящую из того же материала, что и первичная упаковка, в которой препарат реализуется на рынке (указания в отношении импортируемых лекарственных средств для животных, кроме иммунных препаратов, даны в пунктах 8 и 9 приложения 4 к настоящему стандарту).

3.2 Образцы исходных материалов (кроме растворителей, газов или воды, предназначенных для технологических целей) должны храниться в течение не менее двух лет после выпуска продукции, если более длительный период не предусмотрен нормативными документами. Это время может

быть сокращено, если в спецификации указан более короткий период стабильности материала. Упаковочные материалы должны храниться в течение срока хранения соответствующего готового продукта.

4 Количество контрольных и архивных образцов

4.1 Количество контрольных и архивных образцов должно быть достаточным для проведения не менее двукратного аналитического контроля серии продукции в соответствии с требованиями, установленными при государственной регистрации. В случае необходимости следует для каждого вида аналитического контроля использовать невскрытые упаковки. Любые исключения должны быть обоснованы и согласованы с соответствующим органом.

4.2 Необходимо соблюдать требования в отношении количества контрольных образцов и, при необходимости, архивных образцов.

4.3 Контрольные образцы должны быть представительными для серии исходных материалов, промежуточной или готовой продукции, из которой они отобраны. Для контроля наиболее критических этапов процесса (например, начала или конца процесса) могут отбираться дополнительные образцы. Если процесс упаковки серии ведется в ходе двух и более операций по упаковке, то после каждой из этих операций следует отбирать не менее одного архивного образца. Любые исключения должны быть обоснованы и согласованы с соответствующим органом.

4.4 Все необходимые материалы и оборудование для проведения контроля в соответствии со спецификацией должны быть в наличии (или быть легко доступными) до истечения срока годности последней выпускаемой серии и одного года после истечения срока годности.

5 Условия хранения

5.1 Хранение контрольных образцов готовой продукции и активных субстанций должно быть организовано в соответствии с требованиями нормативных документов на лекарственные средства и активные субстанции.

5.2 Условия хранения должны соответствовать требованиям, установленным при регистрации лекарственного средства (например, требований к пониженной температуре, если требуется).

6 Письменные соглашения

6.1 Если держатель лицензии на производство не является одновременно юридическим лицом, ответственным за выпуск серии продукции в Российской Федерации*, обязанность по отбору и хранению контрольных/архивных образцов должна быть определена в письменном соглашении между двумя сторонами в соответствии с разделом 7 части I данного стандарта. Это также касается случаев, когда какая-либо деятельность по производству или выпуску серии продукции проводится не на том предприятии (производстве), которое несет общую ответственность за серию продукцию на рынке Российской Федерации*. Порядок отбора и хранения контрольных и архивных образцов для каждого предприятия (производства) должен быть определен в письменном соглашении.

6.2 Уполномоченное лицо, которое выдает разрешение на выпуск, должно убедиться в том, что все контрольные и архивные образцы будут в наличии в течение установленного периода. При необходимости порядок получения образцов должен быть определен в письменной форме.

6.3 Если в производстве готовой продукции принимает участие более одного предприятия (производства), то порядок отбора и места хранения контрольных и архивных образцов должны быть определены в письменной форме.

7 Контрольные образцы. Общие положения

7.1 Контрольные образцы предназначены для проведения анализа и должны быть доступны для лаборатории, имеющей аттестованные методики его проведения. Образцы исходных материалов, используемых в производстве лекарственных средств в Российской Федерации*, и образцы готовой продукции должны храниться на предприятии-производителе готовых лекарственных средств.

7.2 Порядок обращения с контрольными образцами готовых лекарственных средств, производимых в других странах:

7.2.1 Если страна имеет соглашение о взаимном признании с Российской Федерацией*, то контрольные образцы могут отбираться и храниться на предприятии-производителе. Это должно быть оформлено письменным соглашением между импортером внутри Российской Федерации и производителем, находящимся за ее пределами.

7.2.2 Если страна не имеет соглашения о взаимном признании с Российской Федерацией, то контрольные образцы готовой продукции следует отбирать и хранить на уполномоченном предпри-

* В оригинале правил GMP EC указано ЕС (*прим. разработчика стандарта*).

ятии, расположенном в Российской Федерации. Отбор образцов должен выполняться в соответствии с письменным соглашением между всеми сторонами. Рекомендуется хранить образцы там, где проводился контроль продукции при ее ввозе.

7.2.3 Контрольные образцы исходных и упаковочных материалов следует хранить там, где они использовались для производства лекарственных средств.

8 Архивные образцы

Общие положения

8.1 Архивные образцы должны быть представительными для серии готовой продукции, реализуемой в Российской Федерации, и использоваться для контроля с целью подтверждения соответствия требованиям, установленным при государственной регистрации, или требованиям законодательства Российской Федерации (исключая технические параметры). В связи с этим архивные образцы должны храниться в пределах Российской Федерации. Рекомендуется хранить их в месте нахождения уполномоченного лица, выдавшего разрешение на выпуск продукции.

8.2 Если действует соглашение о взаимном признании, и контрольные образцы хранятся у производителя, находящегося в стране за пределами Российской Федерации (см. пункт 7.2.2 данного приложения), отдельные архивные образцы должны храниться в Российской Федерации (см. пункт 8.1 данного приложения).

8.3 Архивные образцы должны находиться у производителя, имеющего лицензию, и быть доступными для представителей надзорных органов.

8.4 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 письменным соглашением между участвующими сторонами.

9 Контрольные и архивные образцы продукции, импортируемой (реализуемой) несколькими дистрибьюторами

9.1 Если вторичную упаковку лекарственного средства не вскрывают, то следует хранить только используемый упаковочный материал, поскольку риск перепутывания продукции низок или отсутствует.

9.2 Если вторичную упаковку вскрывают, например, для замены картонной коробки или листка-вкладыша, то следует отбирать один архивный образец для каждой операции процесса упаковки, т. к. существует риск перепутывания продукции в процессе упаковки. Следует предусмотреть порядок, позволяющий быстро определять виновного в перепутывании (производитель или дистрибьютор), т. к. от этого зависит объем отзываемой продукции.

10 Контрольные и архивные образцы в случае ликвидации предприятия-производителя

10.1 В случае ликвидации предприятия-производителя и отзыва (отмены, истечения срока действия) лицензии на производство на рынке может остаться большое количество серий продукции с не истекшим сроком годности. В этом случае производитель обязан передать контрольные и архивные образцы (и соответствующую документацию) на хранение в предназначенное для этого место. Производитель должен обосновать перед надзорным органом достаточность принятых мер по хранению и возможность передачи образцов для проведения оценки и анализа, при необходимости.

10.2 Если производитель не может сделать этого, то выполнение необходимых действий может быть передано другому производителю. Держатель лицензии на производство несет ответственность за такую передачу функций и за представление необходимой информации надзорному органу. Кроме того, он должен согласовать с надзорным органом достаточность мер по хранению контрольных и архивных образцов.

10.3 Эти требования распространяются также на случай ликвидации производства, находящегося за пределами Российской Федерации. В этом случае импортер несет ответственность за принятие необходимых мер и согласование с соответствующими органами.