

МИНИСТЕРСТВО НА ЗЕМЕДЕЛИЕТО И ХРАНИТЕ

Наредба за изменение и допълнение на Наредба № 69 от 2006 г. за изискванията за Добрата производствена практика при производство на ветеринарномедицински продукти и активни субстанции (обн., ДВ, бр. 49 от 2006 г.; изм. и доп., бр. 6 и 85 от 2010 г.)

§ 1. В чл. 1, ал. 2 думите „Националната ветеринарномедицинска служба (НВМС)“ се заменят с „Българската агенция по безопасност на храните (БАБХ)“.

§ 2. В чл. 2 се правят следните изменения и допълнения:

1. В ал. 2 думите „или на изходни материали за производство на ВМП“ се заличават, а думите „раздел IV на ЗВД“ се заменят с „чл. 343 – 362 от Закона за ветеринарномедицинската дейност (ЗВД)“.

2. Създава се ал. 4:

„(4) При производството на ВМП производителят трябва да използва само активни субстанции, произведени при спазване на изискванията на ДПП.“

§ 3. В чл. 13, ал. 4 думите „търговската мрежа“ се заменят с „пазара“.

§ 4. В допълнителните разпоредби се правят следните изменения и допълнения:

1. Точка 30 се изменя така:

„30. „Партиден номер“ е уникална комбинация от цифри, букви и/или символи, която идентифицира партидата и с която може да бъде проследен процесът на производство и разпространението на съответната партида от продукта.“

2. Точка 32 се изменя така:

„32. „Производство“ са всички операции, свързани с изготвянето на ВМП или активна субстанция – доставяне на материали и суровини, производство, опаковане, контрол на качеството, съхранение и освобождаване на крайния продукт.“

3. Точка 86 се отменя.

4. Създава се т. 124:

„124. „Параметрично освобождаване на партиди“ е система за освобождаване на партиди, която гарантира, че продуктът отговаря на изискванията за качество, основава се на информация, получена по време на производствения процес, и е в съответствие със специфичните изисквания за ДПП, свързани с параметричното освобождаване.“

§ 5. В § 5 от заключителните разпоредби думите „генералния директор на НВМС“ се заменят с „изпълнителния директор на БАБХ“.

§ 6. Приложението към чл. 1, ал. 1 се изменя така:

„Приложение към чл. 1, ал. 1

Глава първа

ОСНОВНИ ИЗИСКВАНИЯ ПРИ ПРОИЗВОДСТВОТО НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИ ПРОДУКТИ

Раздел I

Управление на качеството

Принципи

Притежателят на лиценз за производство на ветеринарномедицински продукти (ВМП) трябва да ги произвежда така, че да гарантира тяхното съответствие с изискванията на лиценза им за употреба, да не създават риск за животните, за които са предназначени, както и за потребителите, който произтича от недостатъчна

безопасност, качество или ефикасност на ВМП. Гарантирането на качеството на ВМП е отговорност на ръководния персонал на производственото предприятие и изисква участието на служителите от всички нива в производството, както и на доставчиците и дистрибуторите. Производителят на ВМП разработва подробна система за осигуряване на качеството, която включва изискванията за ДПП, контрола на качеството и управление на риска за качеството, и стриктно следи за нейното прилагане. Резултатите от прилагането на системата се документират и периодично се контролира нейната ефективност. За всички елементи на системата трябва да е осигурен достатъчен компетентен персонал, както и подходящи и достатъчни помещения и оборудване. Притежателят на лиценз за производство и квалифицираните лица трябва да изпълняват задълженията си, предвидени в Закона за ветеринарномедицинската дейност и в подзаконовите нормативни актове, издадени по прилагането му.

Основните концепции за осигуряване на качеството, ДПП, контрол на качеството и управление на риска за качеството са взаимосвързани. Тук те са описани така, че да се подчертае тяхната взаимна връзка и изключителната им важност при производството и контрола на ВМП.

1. Осигуряване на качеството.

1.1. Осигуряването на качеството е широкообхватна концепция, която се отнася до всички въпроси, имащи поотделно или заедно влияние върху качеството на ВМП. Осигуряването на качеството обхваща всички организационни мерки с цел да се гарантира, че ВМП притежават необходимото качество, съответстващо на употребата им, за която са предназначени. В този смисъл осигуряването на качеството включва както ДПП, така и всички други фактори, имащи отношение към качеството, които не са посочени в приложението.

1.2. Системата за осигуряване на качеството при производството на ВМП трябва да гарантира, че:

а) ветеринарномедицинският продукт е разработен и внедрен по начин, съобразен с изискванията за ДПП;

б) производствените и контролните операции са точно определени в писмена форма и съответстват на изискванията за ДПП;

в) отговорностите на ръководния персонал са ясни и конкретни;

г) са изпълнени всички мерки по контрола при производството, доставката и използването на изходни суровини и опаковъчни материали съгласно спецификацията;

д) са извършени всички необходими контролни изпитвания на междинните продукти, други изпитвания по време на производствения процес, както и дейностите по валидиране;

е) крайният ВМП е произведен и проверен в съответствие с утвърдените писмени процедури;

ж) ветеринарномедицинският продукт не се доставя или продава, преди квалифицираното лице да е удостоверено, че всяка партида е произведена и контролирана в съответствие с документацията на лиценза за употреба и всички други изисквания, свързани с производството, контрола и освобождаването на ВМП;

з) съществува система от мерки, която гарантира, че при правилно съхранение и разпространение в рамките на определения срок на годност качеството на ВМП се запазва;

и) има утвърдена процедура за извършване на самоинспекции и/или одит на качеството, чрез която се оценява ефективността и приложимостта на системата за осигуряване на качеството.

2. Добра производствена практика при производство на ВМП.

2.1. Добрата производствена практика е тази част от системата за осигуряване на качеството, която гарантира, че ВМП се произвежда и контролира в съответствие с утвърдените стандарти за качество, според неговото предназначение и съгласно изискванията на спецификацията на продукта или лиценза за употреба. Добрата производствена практика се отнася както за производството, така и за контрола на качеството.

2.2. Основните изисквания на ДПП са:

а) всички производствени процеси да са точно дефинирани и периодично да се преразглеждат с оглед на натрупания опит за осигуряване на постоянно производство на ВМП съгласно изискванията за качество и в съответствие с техните спецификации;

б) критичните етапи в производствения процес, както и наложените се значителни промени в него да се валидират;

в) осигуряване на всички необходими условия за прилагане на ДПП, което включва:

аа) персонал с подходяща квалификация и обучение;

аб) подходящи производствени помещения с необходимата площ;

ав) подходящо оборудване и поддръжката му;

аг) изходни материали, опаковки и етикети според изискванията, посочени в спецификацията;

ад) наличие на утвърдени процедури и инструкции;

ае) подходящи условия за съхранение и транспорт;

аг) инструкциите и процедурите да са написани ясно и недвусмислено и да са приложими към конкретните условия;

ад) операторите да са обучени да извършват правилно операциите;

ае) данните от производствения процес да се вписват на ръка и/или чрез записващи устройства по време на производството, като с тях се удостоверява, че всички дейности съгласно процедурите и инструкциите са действително извършени и количеството и качеството на ВМП отговарят на очакваните; всички значителни отклонения се описват подробно и се проучват причините за тяхното възникване;

аж) поддържане на подробна и достъпна за използване документация за производството и разпространението на ВМП, която дава възможност за цялостно проследяване на дадена партида;

аз) предприемане на мерки за намаляване на риска за качеството на ВМП при тяхното разпространение и търговия на едро;

аи) наличие на система за блокиране и изтегляне от пазара на всяка партида ВМП, показала несъответствие с изискванията за качество;

ак) проучване на постъпилите оплаквания за продукти, които са на пазара, на причините за отклонения в качеството, както и предприемане на мерки по отношение на продуктите с отклонение в качеството и предотвратяване на повторното възникване на такива отклонения.

3. Контрол на качеството.

3.1. Контролът на качеството (КК) е тази част от ДПП, която се отнася до вземане на проби, спецификации и изпитване, както и организацията, документацията и процедурите по освобождаването на ВМП, и гарантира, че всички необходими изпитвания са действително извършени и че изходните суровини и материали няма да бъдат освободени за употреба, както и че ВМП няма да бъдат освободени за продажба, докато не е потвърдено, че са с необходимото качество.

3.2. Основните изисквания на КК са:

а) наличие на подходящи условия, обучен персонал и утвърдени процедури за: вземане на проби, изследване на изходните суровини и материали, опаковъчните материали, междинните, насипните ВМП, както и крайните ВМП и когато е необходимо – наблюдение на условията на средата, съгласно изискванията на ДПП;

б) пробите от изходните суровини, опаковъчните материали, междинните и насипните ВМП, както и от готовите ВМП да се вземат от персонал от КК и по методи, утвърдени от КК;

в) валидиране на методите за изпитване;

г) всички дейности да се документират на ръка и/или от записващи прибори, които показват, че всички необходими процедури за вземане, инспектиране и изследване са действително извършени, като всички отклонения се описват пълно и се проучват;

д) крайните ВМП да съдържат активни субстанции с необходимата чистота, количествен и качествен състав съгласно лиценза за употреба и да са в подходяща опаковка и правилно етикетирани;

е) резултатите от проверките и изпитванията на изходните материали, междинните, насипните и крайните продукти да се документират и да се оценяват за съответствие с утвърдените спецификации; оценката на продукта включва преглед на съответната производствена документация и оценяване на отклоненията от утвърдените процедури;

ж) да не се допуска освобождаване за продажба или доставяне на партида ВМП, преди да бъде сертифицирана от квалифицираното лице, че съответства на изискванията на съответните лицензи;

з) съхраняване на мостри в достатъчно количество от изходните суровини и материали и от крайните продукти, които позволяват извършване на допълнителни изследвания, ако са необходими такива; мострите се съхраняват в крайната им опаковка, освен ако не се произвеждат в изключително големи разфасовки.

4. Преглед на качеството на продукта.

4.1. Всички лицензирани за употреба продукти, както и тези, предназначени за износ, се подлагат на периодичен преглед на качеството с цел потвърждаване на пригодността на използваните производствени процеси, на спецификациите на изходните суровини и материали и крайния продукт, за да се установят съществуващите тенденции и да се набележат подобрения в продукта и производствения процес. Обикновено такива прегледи се провеждат и документират веднъж годишно, при което се отчитат резултатите от предходните прегледи, и включват най-малко преглед:

а) на качеството на изходните суровини и опаковъчните материали, използвани при производството на продукта, и по-специално тези, получавани от нови доставчици;

б) на критичните резултати от контрола по време на производството и контрола на крайния продукт;

в) и проучване на всички партии, за които има установени несъответствия с утвърдените спецификации;

г) на всички отклонения или несъответствия, свързаните с тях проучвания и ефективността на резултатите от предприетите превантивни и корективни действия;

д) на всички промени в производствените процеси или на методите за анализ;

е) на заявените, разрешените и отказаните промени в лицензите за употреба, включително и за продукти, предназначени за трети страни;

ж) на резултатите от програмата за мониторинг на стабилността и неблагоприятните тенденции;

з) на всички изтеглени от пазара ВМП поради отклонение в качеството, постъпилите оплаквания и резултатите от извършените проучвания;

и) на целесъобразността на извършени корективни действия, свързани с производствени процеси или оборудване;

к) на изпълнението на задълженията на производителя и притежателя на лиценза за употреба след пускане на продукта на пазара – за нови лицензи за употреба или промени в лицензи за употреба на ВМП;

л) на статуса на квалификация за съответното оборудване и съоръжения, като отоплителни, вентилационни и климатични системи, системи за водата, компресирани газове и др.;

м) на всички споразумения по договори съгласно раздел VII за гарантиране на тяхната актуалност.

4.2. Когато производителят и притежателят на лиценза за употреба на ВМП са различни лица, те извършват оценка на резултатите от прегледа на продуктите и преценяват необходимостта от предприемането на превантивни или корективни действия или извършване на ревалидиране. Причините за корективните действия се документират. Приетите корективни и превантивни действия трябва да бъдат изпълнени своевременно и по ефективен начин. Трябва да са налице процедури за провеждането и прегледа на тези действия, като ефективността на тези процедури се проверява по време на самоинспекциите. Прегледът на качеството се извършва в зависимост от вида на продукта и фармацевтичната форма, например твърди фармацевтични форми, течни фармацевтични форми, стерилни продукти и т.н., ако това е научно оправдано.

Когато притежателят на лиценза за употреба и производителят са различни лица, трябва да имат сключено споразумение, с което се определят отговорностите за извършване на прегледа на качеството. Квалифицираното лице, отговорно за окончателното освобождаване на партидата, заедно с притежателя на лиценза за употреба трябва да удостовери, че прегледът на качеството е извършен своевременно и коректно.

5. Управление на риска за качеството.

5.1. Управлението на риска за качеството е систематичен процес, който включва оценка, контрол, комуникация и преглед на риска за качеството на ВМП и може да се прилага както проспективно, така и ретроспективно.

5.2. Системата за управление на риска за качеството трябва да гарантира, че:

а) оценката на риска за качеството е основана на научни познания, опит в производствения процес и има за цел опазване здравето на хората и животните;

б) степента на предприетите мерки, прилагането и документирането на процеса по управление на риска за качеството съответстват на степента на риска.

Примери за процесите и прилагането на системите за управление на риска за качеството са посочени в раздел XVI.

Раздел II
Персонал
Принципи

Създаването и поддържането на ефективна система за осигуряване на качеството и спазването на изискванията за производство на ВМП зависят от персонала. В тази връзка производителят трябва да разполага с достатъчен брой персонал с необходимата квалификация и практически опит, който да изпълнява всички задачи, за които е отговорен. Личните отговорности трябва да са точно определени в писмена форма и да бъдат ясни и разбираеми за всеки изпълнител. Персоналът трябва да е запознат с принципите на ДПП, с инструкциите за лична хигиена и хигиена при производството на ВМП и да участва в първоначално и последващо обучение.

1. Общи положения.

1.1. Произвателят трябва да разполага с достатъчен персонал с необходимата квалификация и практически опит. Отговорностите на всеки служител не трябва да са толкова многобройни, че да създават риск за качеството на производството.

1.2. Произвателят трябва да има разработена организационна схема, която показва субординацията между отделните звена. Специфичните задължения на служителите на отговорни позиции трябва да бъдат определени в писмени длъжностни характеристики. Тези служители трябва да имат необходимите правомощия, за да могат да изпълняват своите задължения. Техните задължения могат да бъдат възлагани на заместници с необходимата квалификация. Не трябва да се допуска припокриване на отговорностите на персонала, ангажиран с прилагането на ДПП, както и да има отговорности, които не са възложени.

2. Ръководен персонал.

2.1. Ръководният персонал включва ръководителя на производство и ръководителя на контрола на качеството. Към ръководния персонал се включва и квалифицираното лице/а в случаите, когато ръководителят на производство или ръководителят на контрола на качеството не изпълняват задълженията на квалифицирано лице по смисъла на чл. 353 ЗВД. Лицата от ръководния персонал трябва да бъдат назначени на пълно работно време. Ръководителите на производството и на контрола на качеството трябва да са напълно независими един от друг. При големи производствени предприятия е възможно някои от задълженията по т. 2.3, 2.4 и 2.5 да бъдат делегирани на други лица.

2.2. Задълженията на квалифицираното лице са описани в чл. 353 ЗВД и могат да бъдат обобщени, както следва:

а) за ВМП, произведени на територията на Европейската общност – да гарантира, че всяка партида е произведена и контролирана в съответствие с нормативните изисквания и условията на лиценза за употреба на ВМП;

б) за ВМП, произведени извън Европейската общност – да гарантира, че всяка внесена на територията на Общността партида е изследвана и контролирана в страната вносител съгласно чл. 55, параграф 1 (б) от Директива 2001/82/ЕО на Европейския

парламент и на Съвета относно кодекса на Общността за ветеринарните лекарствени продукти (ОВ L 311 от 28.11.2001 г.).

Квалифицираното лице трябва да потвърди чрез вписване в регистър или в друг еквивалентен документ, че всяка партида ВМП е произведена и контролирана в съответствие с нормативните изисквания преди нейното освобождаване.

Квалифицираните лица трябва да отговарят на условията по чл. 353, ал. 2 ЗВД и да бъдат постоянно и непрекъснато на разположение на притежателя на лиценза за производство, за да изпълняват задълженията си. Техните задължения могат да бъдат делегирани само на друго квалифицирано лице/а.

2.3 Ръководителят на производството има следните задължения:

а) да осигурява производството и съхранението на ВМП в съответствие с утвърдената документация така, че крайният ВМП да отговаря на определеното качество;

б) да одобрява инструкциите, които се отнасят до производствените операции, и да осигурява тяхното точно прилагане;

в) да гарантира, че производствената документация е оценена и подписана от съответното оторизирано лице, преди да бъде изпратена в звеното за контрол на качеството;

г) да контролира поддръжката на помещенията и оборудването;

д) да гарантира, че необходимото валидиране е извършено;

е) да гарантира, че необходимото първоначално и последващо обучение на персонала от неговото звено е проведено.

2.4. Ръководителят на контрола на качеството има следните задължения:

а) одобрява или отхвърля по своя преценка изходните суровини и опаковъчните материали, междинните, насипните и крайните ВМП;

б) оценява партидната документация;

в) гарантира, че всички необходими изпитвания са проведени;

г) одобрява спецификациите, инструкциите за вземане на проби, методите за анализ и други процедури, свързани с контрола на качеството;

д) одобрява и контролира възлагателните договори за лабораторни анализи;

е) проверява поддръжката в отдела, помещенията и оборудването;

ж) гарантира, че необходимото валидиране е извършено;

з) гарантира, че необходимото първоначално и последващо обучение на персонала от неговото звено е проведено.

2.5. Ръководителите на производството и контрола на качеството имат и следните общи отговорности, свързани с качеството, по отношение на:

а) одобряване на писмените процедури и други документи, включително и измененията им;

б) наблюдение и контрол на производствената среда;

в) хигиената на предприятието;

г) процесите на валидация;

д) обучение на персонала;

е) одобряване и контролиране на доставчиците на суровини и материали;

ж) одобряване и контролиране на изпълнението на договорите с производители;

- з) определяне и контролиране на условията за съхранение на суровините, материалите и крайните продукти;
- и) съхранение на документацията;
- к) контрола за спазване на изискванията за ДПП;
- л) инспектиране, проучване и вземане на проби с цел контрол на факторите, които могат да окажат влияние върху качеството на ВМП.

3. Обучение.

3.1. Производителят осигурява обучение на персонала, който има задължения в производствените зони или в контролните лаборатории (включително техническия персонал, персонала по поддръжката и хигиената), и на персонала, чиито дейности могат да въздействат върху качеството на ВМП.

3.2. На постъпилите на работа служители се провежда първоначално теоретическо и практическо обучение по изискванията на ДПП и инструктаж за точното изпълнение на възложените им задължения. Провежда се последващо обучение, като неговата практическа ефективност периодично се оценява. Програмите за обучение се одобряват от ръководителя на производството или от ръководителя на контрола на качеството. Документите и резултатите от проведените обучения се съхраняват в досието на съответния служител.

3.3. Персоналът, който работи в зони, които са рискови по отношение на замърсяване, например чисти зони или зони с високоактивни, токсични, инфекциозни или сензибилизиращи материали, подлежи на специално обучение.

3.4. Посетители или необучен персонал се допускат по изключение в производствените зони и в зоните за контрол на качеството след получаване на предварителни указания относно хигиенните изисквания и подходящо предпазно облекло. Посетителите се придружават от човек от персонала, който следи действията им.

3.5. Концепцията за осигуряване на качеството и всички мерки за нейното подобряване и прилагане трябва да бъдат правилно разбрани и дискутирани по време на всички семинари за обучение.

4. Хигиена на персонала.

4.1. В зависимост от характера на производството се разработват и изпълняват подробни хигиенни програми, които периодично се обновяват и адаптират към нуждите на предприятието. Те трябва да включват процедури относно здравословното състояние, хигиенните практики и облеклото на персонала. Тези процедури трябва да бъдат правилно разбрани и стриктно спазвани от персонала, който има задължения в производствените зони или в зоните за контрол на качеството. Хигиенните програми трябва да бъдат подкрепяни от ръководството на предприятието и дискутирани по време на обученията.

4.2. При назначаване на персонала се прави медицински преглед. Отговорност на производителя е разработването на инструкции относно изискванията за здравословното състояние на персонала, който има отношение към качеството на продуктите. След медицинския преглед, когато е необходимо, се извършват периодични прегледи във връзка с работния процес и личното здраве.

4.3. В зоните за производство не се допуска присъствието на болен от инфекциозно заболяване или с открити рани по тялото.

4.4. Всеки, който влиза в производствената зона, трябва да носи защитно облекло, съобразено с производствените операции, които се извършват там.

4.5. Не се допуска хранене, пиене, дъвчене на дъвки или пушене, както и съхранение на храна, напитки, цигари или лични лекарствени продукти в производствените и складовите помещения. Строго са забранени всички дейности в производствените зони или в друга зона, които нарушават хигиенните норми и могат да окажат неблагоприятно влияние върху качеството на ВМП.

4.6. Не се допуска пряк контакт между ръцете на оператора и неопакования продукт, както и всяка част от оборудването, която влиза в контакт с продуктите.

4.7. Персоналът се инструктира за ползване на устройствата за измиване на ръцете.

4.8. Всички специфични изисквания за производството на различните категории ВМП са описани в глава трета.

Раздел III

Помещения и оборудване

Принципи

Помещенията и оборудването трябва да са разположени, проектирани, конструирани, приспособени и поддържани така, че да са подходящи за производствените операции, за които са предназначени. Тяхното проектиране и оборудване трябва да сведат до минимум риска от грешки, да позволяват ефективно почистване и поддържане с цел недопускане на кръстосано замърсяване, събиране на прах и друго замърсяване и да бъде възможно предотвратяването на всички неблагоприятни ефекти върху качеството на ВМП.

Помещения

1. Общи положения:

1.1. Помещенията трябва да са разположени в пространството така, че заедно с останалите мерки да предпазват производството и да сведат до минимум риска от замърсяване на материалите или продукта.

1.2. Ремонтните и поддържащите дейности на помещенията и оборудването трябва да се извършват по подходящ начин, така че да не представляват опасност за качеството на продукта; те трябва да бъдат почиствани, а при необходимост и дезинфекцирани в съответствие с подробни писмени процедури.

1.3. Осветлението, температурата, влажността и вентилацията трябва да са подходящи за съответното производство; да не влияят пряко или косвено на качеството на продукта по време на тяхното производство и съхранение, както и на правилното функциониране на оборудването.

1.4. Помещенията трябва да са проектирани и оборудвани по начин, който осигурява максимална защита срещу достъпа на насекоми и животни.

1.5. Трябва да се предприемат мерки за недопускане влизането и преминаването през зоните за производство, съхранение и контрол на качеството на неупълномощен персонал, както и ползването им от лица, които не работят в тях.

2. Производствени помещения:

2.1. За предотвратяване на кръстосано замърсяване се осигуряват определени за целта самостоятелни помещения за производство на продукти, които имат алергизиращо въздействие (например от групата на пеницилините) или имунологични продукти (например от живи микроорганизми). Не се допуска производството в едни и

същи помещения и на едно и също оборудване на някои антибиотични, хормонални, цитотоксични, силнодействащи продукти и немедицински продукти. По изключение може да се допусне производството на посочените продукти в едни и същи помещения и на едно и също оборудване, но в различно време от производството на другите продукти (на кампаниен принцип) и при наличие на валидирани процедури за почистване и допълнителни организационни мерки за предотвратяване на кръстосано замърсяване. В сградите за производство на ВМП не се допуска производството на технически отрови, напр. пестициди и хербициди.

2.2. Помещенията трябва да са разположени по начин, който следва последователността на технологичния процес, и да са в съответствие с необходимата степен на чистота.

2.3. Работните помещения, както и помещенията за съхранение по време на производствения процес трябва да позволяват последователно и подходящо разполагане на оборудването и материалите, за да се избегне рискът от смесване на различни ВМП или техните компоненти, да се избегне кръстосано замърсяване и да се намали рискът от пропуски или грешки при извършване на производствените или контролните дейности.

2.4. Когато изходните суровини и първичните опаковъчни материали, междинните или насипните ВМП не са защитени от въздействията на средата, е необходимо вътрешните повърхности на помещенията за производство (стени, подове и тавани) да са гладки и да нямат пукнатини и неуплътнени отвори или да отделят частици. Повърхностите трябва да позволяват лесно и ефективно почистване и когато е необходимо, дезинфекция.

2.5. Тръбопроводите, вентилационните отвори, осветителните тела и другите помощни съоръжения се проектират и изпълняват по начин, който предотвратява създаването на трудни за почистване места. ако е възможно, обслужването и поддържането на тези съоръжения се извършва извън производствените зони.

2.6. Отводнителните съоръжения трябва да са с достатъчни размери и да са снабдени с предпазни сифони и отводи; в производствените помещения се избягва изграждането на отворени канали, но ако е необходимо, те трябва да са плитки с цел лесното им почистване и дезинфекция.

2.7. Производствените помещения трябва да бъдат ефективно вентилирани и да разполагат с оборудване за контрол на температурата на въздуха, а когато е необходимо – и за влажност и филтрация, подходящи за самите продукти, за производствените операции и средата.

2.8. Претеглянето на изходните суровини трябва да се извършва в отделно помещение, предназначено за тази цел.

2.9. При извършване на дейности, при които е възможно отделяне на прах – напр. вземане на проби, претегляне, смесване, опаковане на сухи продукти, се предприемат всички необходими мерки за улесняване на почистването и избягване на кръстосано замърсяване.

2.10. Помещенията за опаковане на ВМП трябва да са проектирани и изпълнени по начин, който не допуска смесване на продукти или кръстосано замърсяване.

2.11. Производствените помещения трябва да са добре осветени, особено когато в тях се извършва визуален контрол.

2.12. В производствените помещения контрол по време на производствения процес може да се извършва само когато това не създава риск за производството.

3. Складови помещения:

3.1. Складовете трябва да разполагат с площ, която позволява разделно съхранение на различните категории материали и продукти – изходни суровини и опаковъчни материали, междинни, насипни и крайни ВМП, ВМП в карантина, освободени ВМП и такива, които са отхвърлени или изтеглени от пазара.

3.2. Складовете трябва да са проектирани и изпълнени или преустроени по начин, който осигурява подходящи условия за съхранение; складовите помещения да са чисти, сухи и да се поддържа температура в подходящи граници; когато се изискват специални условия за съхранение (например температура и влажност), те трябва да бъдат осигурени и да се проверяват и контролират.

3.3. Платформите за експедиране и получаване трябва да осигуряват защита от атмосферното влияние на материалите и продуктите; зоните за получаване трябва да са проектирани и оборудвани по начин, който позволява почистване на транспортните опаковки на постъпващи материали преди тяхното складиране.

3.4. Когато карантинирането на суровини и продукти се извършва в отделни складови помещения, те трябва да бъдат ясно обозначени и достъпът до тях да е ограничен само за упълномощен персонал; всеки друг начин на съхранение на изходни суровини и продукти под карантина трябва да гарантира същата сигурност.

3.5. Вземане на проби от изходните суровини и материали се извършва в отделно обособена зона. Ако пробовземането се осъществява в зоната за съхранение, то трябва да се извършва по начин, който не позволява замърсяване и кръстосано замърсяване.

3.6. Отхвърлени, върнати или изтеглени от пазара материали или продукти се съхраняват в обособени зони.

3.7. Силно действащи материали или продукти се съхраняват в обезопасени зони, в които са взети всички мерки по отношение на сигурността.

3.8. Печатните опаковъчни материали се считат за критични по отношение на съответствието им с ВМП и трябва да се осигури безопасното и сигурното им съхранение.

4. Помещения за контрол на качеството (КК).

4.1. Лабораториите за КК трябва да са разположени отделно от помещенията за производство; това е изключително важно за лабораториите за контрол на биологични, микробиологични или радиоизотопни продукти, които трябва да са отделени и една от друга.

4.2. Помещенията на контролните лаборатории трябва да са проектирани и построени по начин, който осигурява необходимите условия за осъществяване на операциите в тях, да разполагат с достатъчна площ, за да се избегне евентуалното смесване и кръстосано замърсяване, както и с достатъчно място за съхранение на проби и документация.

4.3. За чувствителните уреди и апарати, за които е противопоказно да работят при силни вибрации, електрически полета, висока влажност и др., се осигуряват отделни лабораторни помещения.

4.4. В лабораториите, в които се работи със специфични субстанции, напр. проби от биологични и радиоактивни продукти, се прилагат специални изисквания.

5. Спомагателни помещения.

5.1. Помещенията за почивка и освежаване на персонала трябва да са отделени от останалите помещения.

5.2. Помещенията за смяна на облеклото, измиване и поддържане на тоалета трябва да са леснодостъпни за персонала, достатъчно на брой за работещите, които ги използват; тоалетните не трябва да бъдат пряко свързани с производствените или складовите помещения.

5.3. Работилниците за поддръжка трябва да бъдат разположени по възможност отделно от зоните за производство. Когато се налага съхранение на инструменти или части от оборудването в помещенията за производство, е необходимо това да се осъществява в отделни помещения или шкафове, които се използват само за тази цел.

5.4. Вивариумите трябва да са отделени от останалите зони, да имат отделен вход за животните и отделна система за вентилация.

6. Оборудване.

6.1. Производственото оборудване трябва да е конструирано, инсталирано, разположено в помещенията и поддържано по начин, който съответства на предназначението му.

6.2. Ремонтите и поддръжката на оборудването не трябва да създават опасност за качеството на продуктите.

6.3. Конструкцията на производственото оборудване трябва да позволява лесното и цялостно почистване; почистването трябва да се извършва в съответствие с утвърдени подробни писмени процедури; когато оборудването не се използва, трябва да се съхранява в сухо и почистено състояние.

6.4. Пособията за измиване и почистване на оборудването се подбират и използват по начин, който не позволява замърсяване.

6.5. Оборудването трябва да се инсталира по начин, който гарантира недопускане на грешки и замърсяване.

6.6. Производственото оборудване не трябва да създава риск за качеството на продуктите; материалът, от който са изработени частите на оборудването, които са в пряк контакт с продуктите, не трябва да е реактивоспособен, т.е. да не променя химически или физически продукта; оборудването не трябва да отделя частици, които замърсяват продукта, и да абсорбира частици от продукта, които биха оказали вредно влияние върху последващо производство на ВМП.

6.7. Везните и измервателното оборудване трябва да имат подходяща чувствителност и да могат да се използват в зададения диапазон на измерване.

6.8. Измерващото, тегловното, записващото и контролното оборудване периодично се калибрират и проверяват чрез подходящи методи, за което се съставят протоколи, които се съхраняват.

6.9. Тръбопроводите към оборудването трябва да имат ясни обозначения, които да показват съдържанието, а когато е необходимо, и посоката на потока.

6.10. Тръбопроводите за дестилирана, дейонизирана или друг вид вода се дезинфекцират в съответствие с утвърдени писмени процедури, в които се описват подробно начинът на работа, границите на микробно замърсяване и мерките, които следва да се предприемат.

6.11. В зоните за производство и контрол на качеството не трябва да се съхранява повредено оборудване; то трябва своевременно да бъде изнасяно или да му бъде поставен етикет, който удостоверява, че е повредено.

Раздел IV

Документация

Принципи

Документацията представлява важна част от системата за осигуряване на качеството и е от ключово значение за спазване на изискванията на ДПП. Различните видове документи и използваните средства следва да бъдат определени в системата за управление на качеството. Документацията може да се води на хартиен или електронен носител или на фотографски средства. Целта на документирането е да установи контрол, проследяване и записване на всички дейности, които пряко или косвено влияят върху качеството на продуктите. Системата за управление на качеството трябва да включва подробни инструкции, които позволяват точното разбиране на изискванията, и да осигурява достатъчно записи за различните процеси и оценка на данни, за да гарантира постоянното прилагане на изискванията.

За управление и водене на записи за съответствие с изискванията на ДПП се използват два основни вида документи – инструкции (указания, изисквания) и записи/доклади. Трябва да се прилага добра практика за водене на документите в зависимост от вида им и да се извършва контрол, за да се гарантира точност, пълнота, наличност и четливост на документите. Инструкциите трябва да бъдат без грешки и да са предоставени във форма, подходяща за работа с тях.

1. Документация, която се изисква за ДПП.

1.1. Основен документ на производствения обект (Site master file).

Това е документ, който описва дейностите, свързани с ДПП на производителя.

1.2. Спецификации.

Спецификациите съдържат подробно описание на изискванията, на които трябва да отговарят ВМП или материалите, използвани или получени по време на производството, и служат за основа за оценка на качеството.

1.3. Производствена формула, инструкции за производствени процеси, инструкции за опаковане и инструкции за провеждане на изпитвания.

Тези документи съдържат подробни данни за изходните суровини и материали, оборудването и компютризираните системи (когато има такива) и подробно уточняват производствените процеси, опаковането, вземането на проби и изпитването им. Контролът по време на производствения процес и технологията, която се прилага, трябва да са в съответствие със спецификации (когато е възможно) и да са определени критерии за приемане.

1.4. Стандартни оперативни процедури.

Тези процедури дават насоките за изпълнението на определени операции.

1.5. Протоколи.

Протоколите дават указания за извършване и документиране на определени операции.

1.6. Технически споразумения.

Това са споразумения между възложителя и изпълнителя за възложените дейности по договор.

1.7. Записи.

Записите съдържат доказателства за извършени действия, които показват съответствието с инструкциите, напр. дейности, събития, проучвания, както и историята на всяка произведена партида ВМП, включително и нейното разпространение. Записите съдържат необработени данни, които по-късно се използват за изготвяне на други документи. При електронните записи определени лица, работещи с тях, трябва да посочат кои данни ще се използват в необработен вид. Всички данни, на които се основават решенията за качеството на продуктите, трябва да се посочат като необработени данни.

1.8. Аналитични сертификати.

Аналитичните сертификати предоставят обобщени данни на резултатите от изпитванията на пробите на даден продукт или на изходните суровини и материали заедно с оценката за съответствие със съответната спецификация.

Алтернативно сертифицирането може да се основава, изцяло или отчасти, на данни, получени от прилагане на аналитичен технологичен процес за съответната партида, параметри или показатели съгласно регистрационното досие на ВМП.

1.9. Доклади.

Докладите съдържат информация за извършена дейност, проучване, осъществен проект, заедно с резултатите, заключенията и препоръките.

2. Изготвяне и контрол на документацията.

2.1. Всички видове документи трябва да бъдат конкретно определени като съдържание и формат и да се спазват. Изискванията се прилагат по един и същи начин за всички видове документи. Комплексните системи трябва да бъдат ясни и разбираеми, добре документирани, валидирани и контролирани. Някои документи (инструкции и/или записи) могат да съдържат някои от елементите на електронен, а други на хартиен носител. Взаимовръзките и мерките за контрол на основните документи, официалните копия, управлението на данни и записи трябва да са определени както за смесената, така и за еднородната система за документирание. Трябва да се извършва контрол върху документи, които са в електронен вид (напр. образци, форми и основни документи), и на документи на хартиен носител, който да гарантира запазването и целостта на записите през целия период на съхранението им.

2.2. Документите трябва внимателно да бъдат изготвяни, попълвани, преглеждани и разпределяни и да са в съответствие със спецификацията на продукта, производствения регламент, лиценза за производство и лиценза за употреба. При изготвянето на работни документи от основните документи не трябва да бъдат допускани грешки.

2.3. Инструкциите трябва да бъдат одобрени, датирани и подписани от упълномощено за тази цел лице. Инструкциите трябва да са идентифицирани по уникален начин и с ясно и недвусмислено съдържание. Датата на влизане в сила на инструкцията трябва да бъде ясно посочена.

2.4. Инструкциите трябва да са достъпни за работа и да могат лесно да се проверяват. Стилът и езикът, на които се записват инструкциите, трябва да бъдат разбираеми. Стандартните оперативни процедури и работните инструкции трябва да бъдат написани в разпоредителен стил.

2.5. Документите, които се отнасят към Системата за управление на качеството, трябва бъдат редовно преглеждани и актуализирани.

2.6. Документите не трябва да бъдат написани на ръка освен в случаите, когато се изисква въвеждане на данни, като за тях трябва да има предвидено достатъчно свободно място.

3. Добра документационна практика.

3.1. Ръчно вписаните данни трябва да бъдат ясни, четливи и незаличими.

3.2. Записите трябва да се изготвят и попълват по време на всяка операция, така че всички важни етапи, свързани с производството на даден продукт, да бъдат лесно проследими.

3.3. Всяка поправка върху нанесени данни трябва да има дата и подпис на отговорното лице, което я е извършило; поправката следва да се нанася по начин, който позволява прочитането на оригиналната информация. Когато е необходимо, се дава пояснение за причините, наложили нанасянето на поправката.

4. Съхраняване на документи.

4.1. Трябва да бъде ясно посочено кой документ за коя производствена дейност се отнася и къде се намира. Необходимо е наличието на система за контрол на съхранението и защитата на документите, за да се гарантира тяхната цялост през периода на съхранението им. Когато е необходимо, системата се валидира.

4.2. Партидната документация се съхранява най-малко 1 година след изтичане срока на годност на партидата или най-малко 5 години след сертифицирането на партидата от квалифицираното лице в зависимост от това кой от двата периода е по-дълъг. За лекарствени продукти в процес на проучване партидната документация се съхранява най-малко 5 години след приключването или официалното прекратяване на последното клинично изпитване, в което партидата е била включена. В зависимост от спецификата на произвежданите ВМП може да се определи и по-дълъг период за съхранение на документацията.

4.3. За други видове документи периодът на съхранение зависи от спецификата на дейностите, за които се отнасят. Документацията с критично значение, като необработени записи (напр. данни за валидиране или стабилност), когато е част от регистрационното досие на ВМП, трябва да се съхранява до изтичане на валидността на лиценза за употреба. Възможно е някои документи (напр. необработени данни, придружаващи докладите от валидиране или изпитвания за стабилност) да бъдат заменени с нови, когато са изготвени такива. Основанието за заменянето трябва да бъде документирано и да са взети под внимание изискванията за съхранение на партидна документация (напр. необработените данни, придружаващи данните от процес на валидиране, трябва да се съхраняват най-малко за същия период както записите за всички партии, използвани в процеса на валидиране).

Системата за управление на качеството трябва да опише всички документи, които се изискват, за да се гарантира качеството на продукта и безопасността на хората и животните.

5. Спецификации.

Производителят трябва да разполага с подходящи утвърдени и датирани спецификации за изходните суровини и опаковъчните материали, както и за крайния продукт.

6. Спецификации за изходните суровини и опаковъчните материали.

Спецификациите за изходните суровини и първичните или напечатаните опаковъчни материали трябва да включват или да съдържат препращане към:

- а) описание на материалите, което включва:
 - аа) наименование и вътрешен код за справка;
 - аб) препратка към фармакопейна монография, ако има такава;
 - ав) одобрен доставчик на изходните суровини и опаковъчните материали, както и наименование и седалище на производителя, когато той е различен от доставчика;
 - аг) образец на печатните материали;
- б) указания за вземане на проби и изпитване;
- в) качествени и количествени изисквания със съответните граници на приемане;
- г) условия за съхранение и предпазни мерки;
- д) максимален период на съхранение преди повторно изпитване.

7. Спецификации за междинните и насипните продукти.

Производителят трябва да има спецификации за критични етапи при производството на междинни и насипни продукти или спецификации в случаите, когато тези продукти се пускат на пазара. Спецификациите трябва да са сходни със спецификациите за изходните суровини или за крайния продукт.

8. Спецификации за крайни продукти.

Спецификациите за крайни продукти трябва да включват или да съдържат препращане към:

- а) наименование на продукта и вътрешен код, когато е възможно;
- б) формула (състав) на продукта;
- в) описание на фармацевтичната форма и на опаковката;
- г) указания за вземане и изпитване на проби;
- д) качествени и количествени изисквания със съответните граници за приемане;
- е) условия на съхранение и предпазни мерки при обработване, когато това е необходимо;
- ж) срок на годност.

9. Производствена рецепта и производствени инструкции.

Производителят трябва да разполага с утвърдени производствена рецепта и производствени инструкции за всеки произвеждан от него продукт с точно определен размер на партидата.

9.1. Производствената рецепта съдържа:

- а) наименование на продукта и вътрешен код, свързан със спецификацията му;
- б) описание на фармацевтичната форма, концентрация на продукта и размера на партидата;
- в) списък на всички изходни суровини и материали, които ще се използват, с точното им обозначение и количество; трябва да бъдат посочени и изходните материали, които могат да отпаднат по време на производствения процес;
- г) данни за очакваното количество от крайния продукт в допустимите граници, а когато е необходимо, и съответните количества от междинните продукти.

9.2. Производствените инструкции съдържат:

- а) описание на местоположението на производствените процеси и оборудването, което се използва;

б) метода, по който се извършва подготовката на основното оборудване (напр. почистване, сглобяване, калибриране, стерилизиране), или препратка към документ, в който е посочен този метод;

в) изисквания за проверки на оборудването и работното място за липсата на предишни продукти, документи и материали, които не са необходими за планирания производствен процес, и проверки за почистване на оборудването и готовността му за работа;

г) подробни указания, които описват последователно всички производствени процеси (напр. проверка на материалите, предварително обработване, последователност на прибавяне на материалите, време на смесване, температура);

д) указания за всеки вид контролно изпитване по време на процеса на производство, както и неговите граници;

е) изискванията за съхранение на насипните продукти, които включват вида на опаковката, нейното етикетирание, условия на съхранение – когато е необходимо;

ж) всички специални предпазни мерки, които трябва да се спазват.

10. Инструкции за опаковане.

Производителят трябва да разполага с утвърдени инструкции за опаковане на всеки продукт, за всеки вид и размери на опаковки, които включват или да съдържат препращане към:

а) наименование на продукта, партидният номер на насипната форма или на крайния продукт;

б) описание на фармацевтичната форма и концентрация на продукта;

в) големина на опаковката по отношение на броя, масата или количеството на продукта в крайната опаковка;

г) пълен списък на всички опаковъчни материали, необходими за партида със стандартна големина, включително количеството, размера и вида на опаковъчните материали, както и вътрешен код или препращане към номер на спецификация за всеки опаковъчен материал;

д) образец или копие от отпечатана опаковка, на която е посочено точното място за поставяне на партидният номер и срокът на годност на продукта – когато е възможно;

е) изисквания за проверки на оборудването и работното място за липсата на предишни продукти, документи и материали, които не са необходими за планираните опаковъчни операции, и проверки за почистване на оборудването и готовността му за работа;

ж) специални предпазни мерки, които се прилагат преди започване на процеса на опаковане и включват проверка на помещението, оборудването и почистването на опаковъчната линия;

з) пълно и точно описание на опаковъчните операции, включващо и всички значими спомагателни операции и необходимото оборудване;

и) подробно описание на всички контролни изпитвания по време на опаковъчния процес с указания за вземане на проби и допустими граници.

11. Партидна производствена документация.

Партидната документация (партидното досие) трябва да се изготвя за всяка произвеждана партида и да се основава на съответната част от утвърдената

производствена рецепта и производствени инструкции, както и да съдържа следната информация:

- а) наименование и партиден номер на продукта;
- б) дата и час на започване на производствения процес, междинните етапи, както и тези на завършване на процеса;
- в) идентификация (инициали) на оператора, изпълнил всеки значим етап от производствения процес, и името на лицето, което е извършило контрол на тези етапи;
- г) партидният номер и/или номера на аналитичния протокол, както и количеството от измерените изходни суровини и материали (включително партидният номер и количеството на върнатите или преработените суровини и материали);
- д) описание на всички важни производствени операции и специализираното оборудване, което се използва;
- е) записите от контрола по време на производствения процес и инициалите на лицето/ата, отговорни за това, както и получените резултати;
- ж) за добива на продукта на различните етапи от производството;
- з) бележки с подписани одобрения за всяко отклонение от производствената рецепта и производствените инструкции;
- и) писмено одобрение от лицето, отговорно за производствените операции.

Когато валидиран производствен процес е непрекъснато наблюдаван и контролиран, автоматично генерираните доклади могат да бъдат ограничени до представяне на кратки обобщения за съответствие или доклади за изключения/отклонения от спецификацията.

12. Партидна опаковъчна документация.

Партидната опаковъчна документация трябва да се изготвя за всяка партида или част от партида, която се произвежда. Тя трябва да се основава на съответните части от опаковъчните инструкции.

Партидната опаковъчна документация трябва да съдържа:

- а) наименование и партиден номер на продукта;
- б) дата/дати и време на опаковъчните операции;
- в) идентификация (инициали) на оператора, изпълнил всеки значим етап от опаковъчния процес, както и името на лицето, което е извършило контрол на тези етапи;
- г) записи от проверките за идентичност и съответствие с опаковъчните инструкции, които включват и резултатите от контрола по време на процеса;
- д) подробности за проведените опаковъчни операции, включително и справка за оборудването и използваните опаковъчни линии;
- е) мостри от използваните печатни опаковъчни материали, включително партидният номер, дата на изтичане на срока на годност и друга допълнителна информация – когато е възможно;
- ж) подробни бележки за всякакви по-значими проблеми или необичайни случаи, като се посочват писмените разрешения за всяко отклонение от опаковъчните инструкции;
- з) данни за количеството и идентификационния номер на всички печатни опаковъчни материали, които са употребени, унищожени или върнати на склад, количеството на използваните насипни продукти и количествата на получения продукт

с цел осигуряване на точното им съответствие; когато е въведен постоянен контрол по време на опаковането посредством електронни устройства, тази информация може да не се посочва;

и) писмено одобрение от лицето, отговорно за опаковъчните операции.

13. Процедури и записи.

13.1. Получаване.

Производителят трябва да разполага с утвърдени писмени процедури и записи за получаване на всички доставени изходни материали (в т.ч. насипен, междинен и краен продукт), първични, външни опаковки и печатни опаковъчни материали.

13.1.1. Записите за получаване включват:

а) наименование на материала от документа за доставка и вида на опаковката (контейнера);

б) фирмено наименование и/или код на материала – ако то е различно от това по буква „а“;

в) дата на получаване;

г) наименование на доставчика и на производителя;

д) номер на партидата или референтен номер от производителя;

е) общото количество на материалите и броя на получените опаковки (контейнери);

ж) партиден номер, определен след получаването;

з) забележки.

13.1.2. Производителят трябва да разполага с утвърдени писмени процедури за вътрешното етикетироване, карантинироване и съхранение на изходните, опаковъчните и други суровини и материали.

13.2. Вземане на проби.

Производителят трябва да разполага с утвърдени писмени процедури за вземане на проби, в които се посочват методите и оборудването, което се използва, количеството на взетата проба и предпазните мерки за избягване на замърсяването на материала или влошаване на качеството му.

13.3. Изпитвания.

Производителят трябва да разполага с утвърдени писмени процедури за изпитване на материалите и продуктите в различните етапи на производство, в които са описани и методите и оборудването, което се използва. Резултатите от проведените изпитвания се записват в протокол.

13.4. Други.

13.4.1. Производителят трябва да разполага с утвърдени писмени процедури за освобождаване и връщане или отказване на материали и продукти, както и за пускане на пазара на крайния продукт от квалифицираното лице. Цялата документация трябва да бъде на разположение на квалифицираното лице. Трябва да се прилага система, която да отразява наблюденията и промените в данните с критично значение.

13.4.2. За разпространението на всяка партида продукт се водят записи с цел осигуряване изтеглянето на партидата от пазара, ако е необходимо.

13.4.3. Производителят трябва да разполага с утвърдени писмени процедури, протоколи, доклади и свързаните с това записи за предприети действия и заключения във връзка със:

а) валидиране и квалифициране на процеси, оборудване и системи;

- б) монтиране и калибриране на оборудването;
- в) трансфер на технологии;
- г) поддръжка, почистване и хигиенизиране;
- д) въпроси, свързани с персонала, включващи списък с подписи, обучения по ДПП и технически въпроси, облекло и хигиена, както и проверка на ефективността от проведените обучения;
- е) контрол на производствената среда;
- ж) оплаквания и рекламации;
- з) борба с инсекти и гризачи;
- и) блокиране и изтегляне на партиди;
- к) контрол на промените;
- л) разследвания на отклонения и несъответствия;
- м) вътрешни одити по качество и ДПП;
- н) обобщение на всички записи, когато е необходимо (напр. при преглед на качеството на продукта);
- о) одити на доставчиците.

13.4.4. За основните производствени процеси и проверка на съоръженията производителят трябва да разполага с ясни процедури.

13.4.5. Трябва да се водят дневници за основните или критични аналитични изпитвания, производствено оборудване и производствени зони. В тези дневници се записва в хронологичен ред всяко използване на производствените зони, оборудване/метод, калибриране, поддръжка, почистване или ремонтни дейности. В тях се посочват датите и данни за лицата, извършили тези операции.

13.4.6. Трябва да се поддържа опис на всички документи в рамките на системата за управление на качеството.

Раздел V

Производство

Принципи

Производствените операции следват ясно определени процедури. Те се изготвят съгласно принципите на ДПП по начин, който гарантира производството на ВМП с необходимото качество и в съответствие с лицензите за употреба и производство.

1. Общи положения.

1.1. Производството се осъществява и ръководи от квалифициран персонал.

1.2. Всички операции, свързани с обработване на материалите и продуктите (напр. получаване и карантиниране, вземане на проби, съхранение, етикетирание, освобождаване, обработване, опаковане и разпределение), се извършват съгласно утвърдените писмени процедури и инструкции, а когато е необходимо, се документират.

1.3. Всички доставени материали се проверяват, за да се удостовери, че пратката съответства на заявката. Опаковките се почистват при необходимост и се етикетират с необходимите данни.

1.4. Повреждането на опаковките и всички други проблеми, които могат да окажат отрицателно въздействие върху качеството на материалите, се проучват, протоколират и докладват в отдел КК.

1.5. Материалите и крайните продукти, които постъпват, се поставят под карантина веднага след получаването или производството им, докато не бъдат освободени за употреба или продажба.

1.6. Междинните и насипните продукти, които са доставени от доставчик или друг производител, се третират и обработват при получаването им като изходни суровини и материали.

1.7. Всички суровини, материали и продукти се съхраняват при условията, определени от производителя им, и при спазване изискванията за разделно съхранение по партии и видове и за правилно движение в склада.

1.8. Необходимо е да се извършва проверка на произведеното и планираното количество продукт от съответната партида, за да се установи, че няма отклонение от допустимите граници.

1.9. Не се извършват производствени операции с различни продукти едновременно или последователно в едно и също помещение, ако това създава опасност за смесване и кръстосано замърсяване.

1.10. На всеки етап от производствения процес трябва да се осигурят необходимите условия за предотвратяване на микробно и друго замърсяване както на изходните материали, така и на междинните и насипните продукти.

1.11. При работа със сухи материали и междинни продукти се предприемат всички необходими мерки, за да се избегне отделянето и разнасянето на прах. Предприемат се и допълнителни мерки при работа със силно активни или сенсibiliзиращи материали.

1.12. По всяко време на производствения процес върху всички суровини и материали, опаковки с насипни продукти, на основните части от оборудването, а когато е необходимо, и в производствените помещения, трябва да се поставят етикети или друга идентификация, които обозначават продукта или материала, който се произвежда, неговата концентрация (където е необходимо) и партидният номер. Когато е необходимо, може да бъде означен и производственият етап.

1.13. Етикетите върху опаковките, оборудването и помещенията трябва да са четливи, недвусмислени и с приетото в производството оформление. Желателно е в допълнение на текста самите етикети да бъдат оцветени в цвят, който показва състоянието (например карантина, одобрено, отхвърлено, чисто).

1.14. Преди започване на производство трябва да се провери дали всички тръбопроводи или други части от оборудването, които се използват за пренасяне на продуктите от едно работно място до друго, са свързани правилно.

1.15. Всяко отклонение от утвърдените производствени процедури или инструкции трябва да се избягва винаги когато това е възможно. Ако възникнат отклонения, те се одобряват писмено от компетентно лице, а когато е необходимо, и от отдел КК.

1.16. Достъпът до производствените помещения е само за упълномощения персонал.

1.17. Не се допуска производството на нелекарствени продукти в помещения и с оборудване, предназначени за производство на ВМП.

2. Предотвратяване на кръстосаното замърсяване в производството.

2.1. Не се допуска замърсяването на изходни суровини и материали или на продукти с други суровини и материали или продукти. Опасността от случайно замърсяване произтича от неконтролирано отделяне на прах, газове, пари, капки и микроорганизми от материалите и обработваните продукти, от оборудването и от облеклото на

операторите. Степента на този риск се определя от вида на замърсителя и продукта, който е замърсен. Сред най-опасните замърсители са сенсibiliзиращи материали, биологични продукти, съдържащи живи микроорганизми, някои хормони, цитостатици и други силноактивни материали. Продукти, за които замърсяването е най-опасно, са тези, които се прилагат инжекционно, както и тези, които се прилагат в големи дози и/или продължително време.

2.2. Техническите и организационните мерки за избягване на кръстосаното замърсяване включват:

а) производство в отделни производствени помещения (изисква се например за пеницилини, ваксини от живи микроорганизми, живи биологични продукти и други биологични продукти) или кампанийно производство (в едни и същи помещения в различно време) с последващо подходящо почистване;

б) осигуряване на подходящи въздушни шлюзове и аспирация на въздуха;

в) свеждане до минимум на опасността от замърсяване поради връщане на непречистен или недостатъчно пречистен въздух;

г) използване на предпазно облекло в помещенията, в които се произвеждат продукти, изискващи специални мерки за предпазване от кръстосано замърсяване;

д) прилагане на процедури за почистване и дезинфекция с доказана ефективност; недостатъчното почистване е често срещан източник на кръстосано замърсяване;

е) използване на „затворена система“ при производството на продукти;

ж) изпитване за наличие на остатъци от предишни продукти по оборудването и контейнерите и поставяне на етикети, показващи дали съоръжението е почистено, или не.

2.3. Мерките, които се предприемат за ограничаване и предотвратяване на кръстосаното замърсяване, периодично се оценяват за степента на тяхната ефективност по предварително утвърдени процедури.

3. Валидиране.

3.1. Валидирането трябва да допълва прилагането на ДПП и да се провежда в съответствие с утвърдени процедури. Резултатите и заключенията от валидирането трябва да се документират.

3.2. При въвеждане на нова производствена рецепта или метод на производство трябва да се докаже, че те са подходящи за прилагане в установения производствен процес. За този процес, извършван с определено оборудване и материали, трябва да се докаже, че качеството на произвеждания продукт е постоянно в съответствие с изискванията.

3.3. Всички значими промени в производствения процес, включително промени в оборудването или материалите, които могат да повлияят на качеството на продукта и/или възпроизводимостта на процеса, трябва да бъдат валидирани.

3.4. Производствените процеси и процедури трябва периодично да бъдат подлагани на критично повторно валидиране, за да е сигурно, че те са запазили своята способност за постигане на предвидените резултати.

4. Изходни суровини и материали.

4.1. Закупуването и доставката на изходни суровини и материали, използвани за производството на ВМП, трябва да бъдат осъществявани от персонал, който е

квалифициран и притежава всички необходими данни за производителите или доставчиците.

4.2. Изходните суровини и материали се закупуват само от одобрени доставчици, посочени в съответната спецификация, а когато е възможно – директно от производителя. Препоръчва се утвърдената от производителя спецификация за изходните суровини и материали да бъде обсъдена с доставчика. С производителя и доставчика трябва да бъдат обсъдени всички аспекти на производство и контрол на изходните суровини и материали, включващи изискванията за обработване, опаковане и етикетирание, както и начина за евентуални рекламации и отказване на материала.

4.3. Всяка доставка се проверява за цялост на опаковката и затваряне, както и за съответствие между придружаващите документи и означенията върху етикета на доставчика.

4.4. Когато пратката материали се състои от различни партии, всяка партия се разглежда като отделен обект при вземането на проби, изпитването и освобождаването на партидата.

4.5. Изходните материали в складовите помещения трябва да са етикетирани по подходящ начин съгласно изискванията по т. 1.13. Етикетите съдържат най-малко следната информация:

а) наименование на изходния материал или суровина, а когато е необходимо – и вътрешен код;

б) партиден номер при получаване на материала и суровината;

в) статуса на изходните суровини и материали (карантина, в процес на изпитване, освободен, отхвърлен);

г) срок на годност или дата, след която е необходимо да се извърши повторен анализ.

4.6. При използване на напълно компютризирана система за проследяване на складовата наличност и освобождаване на суровините и материалите за употреба поставянето на цялата посочена информация върху етикета не е задължителна.

4.7. Трябва да има подходяща процедура или мерки за гарантиране идентичността на съдържанието на всяка опаковка изходни суровини и материали. Пробите, които са взети от контейнери с насипни продукти, трябва да се идентифицират съгласно раздел VI, т. 4.3.

4.8. Трябва да се използват само изходни суровини и материали, които са освободени от отдел КК и са в срок на годност.

4.9. Изходните суровини и материали се отпускат само от определените за това лица, като това става въз основа на писмени процедури, за да се осигури отпускането на точно необходимата суровина или материал, точно измерени и в чисти етикетирани опаковки.

4.10. Всеки раздаден материал или суровина и тяхната маса или обем трябва да бъдат проверени и резултатите от проверката да се документират.

4.11. Раздадените за всяка партия суровини и материали трябва да се съхраняват заедно и да са с ясно обозначение на предназначението им.

5. Производствени операции: междинни и насипни продукти.

5.1. Преди да започне всяка производствена операция, се вземат мерки, които гарантират, че производствената зона и оборудването са чисти и няма наличие на

изходни материали и суровини, продукти, остатъци от продукти или документи, които не са необходими за предстоящите операции.

5.2. Междинните и насипните продукти се съхраняват при подходящи условия.

5.3. Критичните процеси се валидират.

5.4. Всички необходими контролни изпитвания по време на производствения процес и контрола на средата се изпълняват и документират.

5.5. Всяко значимо отклонение от очакваното получено количество се записва и проучва.

6. Опаковъчни материали.

6.1. За доставката, контрола и дейностите с първичните опаковъчни и печатни материали се прилагат изискванията за изходните суровини и материали.

6.2. Печатните материали се съхраняват по начин, който изключва достъпа на неупълномощен персонал до тях. Материали със скъсани етикети и неправилни надписи трябва да се съхраняват и пренасят в отделни затворени контейнери, за да се предотврати смесването им с годните материали. Опаковъчните материали се пускат за употреба само от упълномощени лица при спазване на предварително одобрена и документирана процедура.

6.3. На всяка пратка или партида печатни или първични опаковъчни материали се поставя специфичен код или идентификационен знак.

6.4. Всички етикети или други печатни опаковъчни материали, които не са актуални или са негодни за употреба, се унищожават и за това се съставя протокол.

7. Опаковъчни операции.

7.1. Необходимо е да се вземат всички мерки за предотвратяване на кръстосано замърсяване, смесване или подмяна. Не се допуска опаковане на различни продукти в непосредствена близост, освен ако не са физически разделени.

7.2. Преди започване на опаковъчните операции работната зона, опаковъчните линии, печатните машини и другото оборудване се проверяват дали са чисти и да няма наличие на други продукти, материали или документи, използвани преди това, които не са необходими за предстоящите опаковъчни операции. Чистотата на опаковъчната линия се проверява чрез предварителен въпросник за извършването им.

7.3. На всяка опаковъчна линия или място за опаковане се обозначават наименованието и партидният номер на продукта, който се опакова.

7.4. При доставянето на насипни продукти и опаковъчни материали в помещението за опаковане те трябва да бъдат проверявани за идентичност, количество и съответствие с процедурите за опаковане.

7.5. Опаковките, в които ще се постави продуктът, трябва предварително да са почистени. Вземат се мерки за избягване и отстраняване на всички източници на замърсяване (напр. стъклени отломки и метални частици).

7.6. Етикетването се извършва непосредствено след пълненето и затварянето на опаковката. Ако това не е възможно, се вземат мерки, за да се избегне смесване или неправилно етикетване.

7.7. Правилното изпълнение на всяка операция по надписване (напр. кодов номер, срок на годност), която се извършва в процеса на опаковането или след това, трябва да се проверява и документира. Ръчното поставяне на обозначенията върху опаковките се проверява на определени интервали.

7.8. Специални мерки се вземат, когато се използват единични (предварително нарязани) етикети и когато някои от обозначенията се поставят извън опаковъчната линия. Обикновено се предпочитат етикетите на ролка, при използването на които се избягва опасността от смесване.

7.9. Извършват се проверки за правилното функциониране на електронни, четци на кодове, броячи на етикети и други подобни устройства.

7.10. Напечатаната и щампованата информация върху опаковъчния материал трябва да е ясна и устойчива на избледняване и изтриване.

7.11. При контрола по време на опаковането се проверява най-малко:

а) външен вид на опаковките;

б) цялост на опаковките;

в) дали се използва точно този продукт и точно тези опаковъчни материали, които са необходими;

г) дали допълнителните означения са правилни;

д) правилно функциониране на устройствата за мониторинг на линията.

Пробите, взети от опаковъчната линия, не се връщат обратно върху нея.

7.12. Продуктите, при производството на които е настъпил инцидент, могат да се включат обратно в опаковъчния процес само след специална инспекция, изпитване и одобряване от упълномощения за това персонал. За предприетите действия трябва да се изготви подробна документация.

7.13. Всяко значително или необичайно противоречие между количествата на насипния продукт и опаковъчните материали и броя на произведения продукт трябва да бъде проучено и пресметнато преди освобождаването.

7.14. След приключване на опаковъчните операции неизползваните опаковъчни материали, върху които е нанесен партиден номер, се унищожават, за което се изготвя протокол. Трябва да има писмена процедура за връщане в склада на опаковъчните материали, върху които не е нанесен партиден номер.

8. Крайни продукти.

8.1. Крайните продукти трябва да се съхраняват в условия на карантина преди тяхното окончателно освобождаване за продажба при условията, установени от производителя.

8.2. Оценката на крайния продукт и документацията, която е необходима за пускането му на пазара, са описани в раздел VI „Контрол на качеството“.

8.3. След освобождаване крайните продукти се съхраняват като складова наличност при условия, определени от производителя.

9. Отхвърлени, възстановени и върнати продукти.

9.1. Всички отхвърлени продукти и материали се обозначават ясно като такива и се съхраняват отделно от другите в затворени помещения. Те се връщат на доставчика, преработват се, когато е възможно, или се унищожават. Всяко от тези действия се одобрява и документираща от упълномощено за това лице.

9.2. Преработване на отхвърлените продукти се допуска само като изключение. То може да се разреши единствено ако не се отразява на качеството на крайния продукт, отговаря на изискванията на спецификацията и се извършва в съответствие с определената и одобрена процедура след оценка на евентуалните рискове. Цялата документация от преработката се съхранява.

9.3. Предварително се одобрява възстановяването на цялата или част от произведената преди това партида, която отговаря на изискванията за качество, в партида от същия продукт на определен етап от производството. Това възстановяване се извършва в съответствие с определена процедура, след оценка на евентуалните рискове, включително и срока на годност. Действията по възстановяването се документират.

9.4. Необходимостта от допълнителни изпитвания на крайния продукт, който е преработен или в който е включен възстановен продукт, се съгласува с отдел КК.

9.5. Върнатите от пазара продукти, след контрол от производителя, се унищожават, освен ако е установено, че тяхното качество е задоволително. Тогава те могат да бъдат пуснати отново за продажба, преетикетирани или възстановени в следваща партида само след като бъдат оценени от отдел КК в съответствие с писмена процедура. При тази оценка се взема предвид естеството на продукта, необходимостта от специални условия за съхранение, както и всички обстоятелства, възникнали след експедирането му. Когато възникнат някои съмнения за качеството на продукта, той не може да се счита за подходящ за повторно експедиране и използване, освен ако не е възможно химическо преработване за възстановяване на активната субстанция. Всички предприети действия се документират.

Раздел VI

Контрол на качеството

Принципи

Контролът на качеството (КК) е ангажиран с организацията, документацията, спецификациите и вземането на проби, свързани с осигуряване провеждането на необходимите контролни изпитвания, които гарантират, че изходните суровини и материали няма да бъдат използвани в производството, а готовите продукти няма да бъдат освободени за продажба, без да притежават необходимото качество. Контролът на качеството не може да бъде ограничен само до извършването на определени лабораторни изследвания, а трябва да включва и вземането на всички решения, имащи пряко или косвено значение за качеството на крайния продукт.

Независимостта на КК от производството е от съществено значение за ефективното функциониране и правилното изпълнение на основните задачи по осигуряване на качеството.

1. Общи положения.

1.1. Всеки производител трябва да разполага със звено за КК. Това звено е независимо от другите звена и се ръководи от лице с подходящи квалификация и опит. Звеното трябва да разполага с една или няколко лаборатории за КК, които са с подходящо оборудване и необходимия персонал за осигуряване ефективно изпълнение на всички задължения за контрол върху качеството на произвежданите продукти.

1.2. Основните задължения на ръководителя на звеното за КК са посочени в раздел II. Звеното за КК има и други задължения, които се състоят в разработване, валидиране и прилагане на всички процедури за контрол на качеството, съхранение на проби от материали и ВМП, осигуряване на правилното етикетирание на опаковките с материали и ВМП, наблюдение върху стабилността на ВМП, участие в проучването на рекламациите, свързани с качеството на ВМП, и др. Всички тези дейности се извършват в съответствие с писмени процедури и при необходимост се документират.

1.3. Оценката на крайния продукт обхваща всички фактори (напр. условията на производство, резултатите от изпитванията в процеса на производство, преглед на производствената и на опаковъчната документация, установяване на съответствие със спецификацията на крайната опаковка в завършен вид).

1.4. Персоналът на звеното за КК трябва да има достъп до производствените помещения за вземане на проби и извършване на проучвания, когато е необходимо.

2. Добра лабораторна практика за контрол на качеството.

2.1. Помещенията и оборудването на контролните лаборатории трябва да отговарят на изискванията за помещения на КК, посочени в раздел III.

2.2. Персоналът, помещенията и оборудването в лабораториите трябва да са съобразени със задачите, наложени от естеството и мащаба на производствените операции. Използването на лаборатории по договор за осъществяване на КК става в съответствие с изискванията, посочени в раздел VII, и се допуска само при определени случаи. Това трябва да бъде отразено в протоколите за КК.

3. Документация.

3.1. Лабораторната документация се води в съответствие с основните положения, описани в раздел IV. На разположение на звеното за КК трябва да бъдат следните документи:

- а) спецификации;
- б) процедури за вземане на проби;
- в) процедури за анализ и записи (включително аналитични работни протоколи и/или лабораторни дневници);
- г) аналитични протоколи и/или сертификати;
- д) данни за наблюдението на средата – когато такива се изискват;
- е) протоколи за валидиране на методите за анализ – когато това е необходимо;
- ж) процедури и записи от калибриране на апаратурата и поддържане на оборудването.

3.2. Всички документи за КК, които се отнасят до партидната документация, се съхраняват една година след изтичане срока на годност на партидата и най-малко пет години след издаване на сертификата за освобождаване на партидата.

3.3. Препоръчва се някои данни (напр. резултати от аналитичните изпитвания, получени количества ВМП, наблюдение и контрол на средата) да се съхраняват по начин, който позволява да се направи оценка на тенденциите.

3.4. Освен информацията, която се съдържа в партидната документация, трябва да се съхраняват и да са лесно достъпни и оригиналните данни, които се съдържат в работните протоколи или в лабораторните дневници.

4. Вземане на проби.

4.1. Вземането на проби се извършва в съответствие с одобрените процедури, които включват:

- а) метод, който се използва при вземането на проби;
- б) оборудване, което трябва да се използва;
- в) количество на пробите, които трябва да бъдат взети;
- г) инструкции за изискванията при разделяне и разпределяне на взети проби;
- д) вид и състояние на контейнера, който трябва да бъде използван;
- е) начин на идентификация на контейнера;

ж) всички предпазни мерки и условия при вземане на пробата, особено по отношение на стерилни и вредни материали;

з) условия за съхранение на пробата;

и) инструкции за почистване и складиране на оборудването за вземане на проби.

4.2. Референтните проби са представителни за съответната партида изходен материал, суровина или ВМП, от която са взети. Могат да се вземат и други проби за контрол на особено важни етапи от производствения процес (например началото или края на процеса).

4.3. Всеки контейнер с проба носи етикет, обозначаващ съдържанието, партидния номер, датата на вземане на пробата и контейнера, от който е взета.

5. Изпитвания.

5.1. Аналитичните методи се валидират. Всички изпитвания, посочени в лиценза за употреба, се провеждат в съответствие с одобрените методи.

5.2. Получените при изпитванията резултати се протоколират и се проверява тяхната последователност и съответствие. Всички изчисления трябва да бъдат проверени.

5.3. Протоколите от проведените изпитвания трябва да съдържат най-малко:

а) наименование на материала, суровината или ВМП, а когато е необходимо, и фармацевтичната форма;

б) партиден номер и когато е необходимо – наименование на производителя и/или доставчика;

в) препращане към съответната спецификация и метод за изпитване;

г) резултати от изпитванията, които включват наблюденията, изчисленията и справки с всички аналитични сертификати;

д) дата на изпитването;

е) инициали на лицата, провели изпитванията;

ж) инициали на лицата, проверили изпитванията и изчисленията на резултатите;

з) недвусмислено заключение за освобождаване или отхвърляне (или друго решение) с дата и подпис на определеното отговорно лице.

5.4. Всички контролни изпитвания по време на производствения процес, включително и тези, извършвани в производствените помещения от производствения персонал, се извършват в съответствие с процедури, одобрени от звеното за КК. Резултатите се документират.

5.5. Лабораторните реактиви, мерителните стъклени съдове, стандартните разтвори, стандартните вещества и хранителните среди се приготвят в съответствие с писмени процедури, като се спазват изискванията за качеството им.

5.6. Лабораторните реактиви, предназначени за продължително използване, трябва да са означени с датата на приготвянето и подписа на лицето, което ги е приготвило. Върху етикета на нестабилните реактиви и хранителни среди се посочват и крайният срок за използването им и специфичните условия за съхранението им. Разтворите, предназначени за титруване, трябва да бъдат с означена дата на последна стандартизация и последен действителен фактор.

5.7. Когато е необходимо, върху опаковката трябва да се посочва датата на получаването на вещества, които се използват при изпитванията (напр. реактиви, стандартни вещества), както и указания за тяхното използване и съхранение. В някои

случаи при получаването на някои реактиви или преди използването им те се подлагат на изпитване за идентичност и/или на други изпитвания.

5.8. Опитните животни, които се използват при изпитване на компоненти, материали или продукти, се поставят под карантина преди използването им. Те се отглеждат и контролират по начин, който осигурява пригодността им за изпитването, за което са предназначени. Те трябва да са идентифицирани, а съответната документация да се води така, че да показва обстоятелствата, при които са използвани.

6. Програма за мониторинг на стабилността.

6.1. След пускането на пазара трябва да се извършва мониторинг относно стабилността на ВМП съгласно подходяща и постоянно действаща програма, която позволява установяване на всякакви данни за стабилност (напр. промяна на нивото на примеси или степен на разтворимост) на продукта в търговска опаковка.

6.2. Целта на програмата за мониторинг на стабилността е да се наблюдава продуктът по време на срока на годност и да се определи, че продуктът е и може да се очаква, че ще остане в границите на описаните в неговата спецификация параметри, ако се спазват записаните на етикета му условия за съхранение.

6.3. Програмата за мониторинг се отнася главно за ВМП, които се предлагат за употреба в пазарна опаковка, но в програмата може да се включват и насипни продукти, например, когато насипният ВМП се съхранява за дълъг период от време, преди да бъде опакован и/или прехвърлен от мястото на производство в мястото на пакетиране. В тези случаи се изследва влиянието на факторите на средата върху стабилността на пакетирания продукт. Същото се отнася и за междинните продукти, които се съхраняват за продължителен период от време. По отношение стабилността на възстановените продукти, за които са проведени проучвания по време на получаването им, не се налага прилагане на програма за стабилност. При необходимост може да се приложи такава програма.

6.4. Програмата за мониторинг на стабилността се изготвя в писмен вид съгласно изискванията, предвидени в раздел IV, а резултатите се вписват в протокол. Използваното оборудване за програмата за мониторинг на стабилността (напр. камери за стабилност) трябва да бъде квалифицирано и поддържано съгласно принципите, описани в раздел III от тази глава и раздел XIII от глава трета.

6.5. Протоколът от програмата за стабилност трябва да включва периода до изтичане на срока на годност на продукта и да съдържа най-малко:

а) номер на партидата, за всяка концентрация и различните размери на съответните партиди;

б) използваните физични, химични, микробиологични и биологични методи за изследване;

в) критерии за приемане;

г) препращане към методите за анализ;

д) описание на системата за затваряне на съответната опаковка;

е) интервали на изпитванията(времеви точки);

ж) описание на условията за съхранение; трябва да бъдат осигурени стандартизирани условия съгласно Международната конференция за хармонизиране на техническите изисквания за регистрация на лекарствените продукти (ICH) за дългосрочно изпитване, в съответствие с данните, посочени върху етикета;

з) други приложими параметри, които са специфични за съответния ВМП.

6.6. Протоколът от програмата за мониторинг на стабилността може да бъде различен от този за проучване на първоначалната дългосрочна стабилност, представен в досието на продукта, при условие че това е обосновано и документирано в протокола (напр. честотата на изпитване, или при актуализиране в съответствие с препоръките на ICH).

6.7. Броят на партидите и честотата на изпитване в програмата за мониторинг на стабилността трябва да позволяват осигуряване на достатъчно данни за анализ на тенденциите.

В програмата за стабилност трябва да бъде включена за мониторинг поне една партида от произведен през годината продукт за всяка негова концентрация и за всеки вид първична опаковка. За продуктите, за които мониторинговата програма за стабилност изисква провеждане на изпитвания върху животни и няма други алтернативни методи, а са налице валидирани методи, честотата на изпитванията трябва да се съобрази със съотношението полза/риск. Прилагането на общи шаблони е оправдано, когато е научнообосновано в протокола от програмата.

6.8. В някои случаи към програмата за мониторинг на стабилността могат да бъдат включени и допълнителни партиди (напр. изпитвания за стабилност трябва да бъдат провеждани след значителни промени или отклонения в производствените процеси или опаковката). За всяка повторно обработена, преработена или възстановена партида ВМП трябва да се прецени дали да бъде включена в програмата.

6.9. Резултатите от провеждания мониторинг на стабилността трябва да са на разположение на ръководния персонал, включително и на квалифицираното лице. Когато програмата за стабилност се провежда на място, различно от мястото на производство на насипния или крайния продукт, трябва да има писмено споразумение между заинтересованите страни. Резултатите от проведения мониторинг трябва да са на разположение в производствения обект за проверка от контролните органи на БАБХ.

6.10. Всички отклонения от данните в спецификациите или негативни тенденции трябва да се проучват. Потвърдените резултати за отклонения или негативни тенденции се докладват на контролните органи на БАБХ.

6.11. Възможното влияние върху партидите, които са на пазара, трябва да се проучи в съответствие с раздел VIII и след консултации с контролните органи на БАБХ.

6.12. Обобщенията от всички получени и събрани данни, включително и междинните заключения от програмата, трябва да се документират и съхраняват. Обобщенията трябва периодично да се актуализират.

Раздел VII

Възлагателно производство и анализ

Принципи

Възлагателното производство и анализи трябва да бъдат точно определени, съгласувани и контролирани, за да се избегнат всякакви недоразумения, които могат да се отразят на продукта или да доведат до работа с незадоволително качество.

1. Общи положения.

1.1. Трябва да има писмен договор за производство и/или анализи между възложителя и изпълнителя, в който ясно са определени задълженията им. Договорът трябва ясно да определя начина, по който квалифицираното лице ще освобождава всяка

партида продукт за продажба, като изпълнява в пълна степен своите задължения. При необходимост към договора се прилагат технически споразумения.

1.2. Всички споразумения за възлагателно производство и анализ, включително и всяко предложение за промени в технически или други споразумения, трябва да са в съответствие с лиценза за употреба на съответния ВМП.

2. Възложител на договора.

2.1. Възложителят е длъжен да извърши оценка на компетентността и възможностите на изпълнителя за успешно изпълнение на възложените дейности и осигуряване чрез договора спазването на изискванията за ДПП.

2.2. Възложителят е длъжен да осигури на изпълнителя необходимата информация за правилно изпълнение на дейностите, предмет на договора, в съответствие с лиценза за употреба и нормативно установените изисквания и да го запознае с всички проблеми, свързани с дейностите, предмет на договора, които могат да представляват опасност за помещения, оборудване, персонал, други материали или ВМП.

2.3. Възложителят е длъжен да гарантира, че всички произведени продукти и материали, които му предава изпълнителят, отговарят на съответните спецификации или са освободени от квалифицирано лице.

3. Изпълнител на договора.

3.1. Изпълнителят трябва да разполага с необходимите помещения и оборудване, знания, опит и компетентен персонал, отговарящ на изискванията за изпълнение на дейностите, възложени с договора. Изпълнител по договор за производство може да бъде само производител, който притежава лиценз за производство на ВМП.

3.2. Изпълнителят трябва да гарантира, че всички материали и продукти, които получава, са подходящи за целта, за която са предназначени.

3.3. Изпълнителят не може да предоставя на трети лица нито една от дейностите, които са му възложени с договора, без писмено съгласие на възложителя. Споразумението между изпълнителя и третото лице трябва да осигури същата достъпност на производствената и аналитичната информация както между възложителя и изпълнителя.

3.4. Изпълнителят не може да предприема действия, които ще окажат неблагоприятно въздействие върху качеството на ВМП, който се произвежда и/или анализира за възложителя.

4. Договор.

4.1. Договорът между възложителя и изпълнителя определя отговорностите им по отношение на производството и контрола на ВМП. Техническите аспекти на договора се изготвят от експерти с необходимите познания във фармацевтичните технологии, анализа и ДПП. Всички споразумения по договора за производство и анализ се съгласуват между двете страни и трябва да са в съответствие с лиценза за употреба на ВМП.

4.2. Договорът трябва да определя начина, по който квалифицираното лице, освобождаващо партидата за продажба, гарантира, че всяка партида е произведена и проверена за съответствие с изискванията на лиценза за употреба на ВМП.

4.3. Договорът определя точно кой е отговорен за закупуването, изпитването и освобождаването на суровините и материалите, за извършването на производството и КК, включително и на контрола в процеса на производство, и кой носи отговорност за

вземането на проби и анализа им. Когато се сключва договор за анализ, в него се посочва дали изпълнителят ще взема проби за анализ от производителя, или те ще му бъдат предоставени от него.

4.4. Производствената, аналитичната и търговската документация и референтните проби се съхраняват от възложителя, а в случай че се съхраняват от изпълнителя, той му осигурява достъп до тях. В случай на оплаквания или съмнения за несъответствие с изискванията за качество на продукта всички документи, които се отнасят до оценка на качеството на този продукт, трябва да са на разположение на възложителя и да са посочени в процедурите на възложителя за действия при отклонения в качеството и изтегляне на продукти.

4.5. В договора трябва да е предвидена възможност на възложителя за достъп до помещенията за производство и/или анализ на изпълнителя.

4.6. Когато е сключен договор за анализ, дейността на изпълнителя подлежи на проверка от контролните органи на БАБХ.

Раздел VIII

Оплаквания и изтегляне на продукти

Принципи

Всички оплаквания и друга информация, която се отнася до предполагаемо несъответствие с изискванията за качество на продукти, се преценяват внимателно съгласно утвърдените писмени процедури. За да се предприемат мерки при всички извънредни обстоятелства, трябва да бъде разработена система за бързо и ефективно изтегляне от пазара на продукти, за които е известно или има съмнения за отклонения в качеството им.

1. Оплаквания.

1.1. Производителят определя длъжностно лице, което отговаря за приемане на оплаквания и взема мерки във връзка с тях. Ако определеното лице не е квалифицираното лице, то трябва да уведомява квалифицираното лице за всяко оплакване, разследване или изтегляне на продукти от пазара.

1.2. Действията, които се предприемат, включително и необходимостта от изтегляне на ВМП от пазара, в случай на рекламации, свързани с възможни несъответствия с изискванията за качество на ВМП, се посочват в утвърдени писмени процедури.

1.3. Всички оплаквания, свързани с несъответствия с изискванията за качеството на ВМП, подробно се документират и цялостно се проучват. В проучването трябва да участва отговорното за контрола на качеството лице.

1.4. Когато се установят или предполагат несъответствия с изискванията за качество на продукт в дадена партида, се проверяват и останалите партиди, за да се прецени дали и те не са засегнати. Особено внимание при тези проверки се обръща на партидите, които съдържат преработени продукти от друга партида.

1.5. Всички решения и мерки, които се вземат в резултат на оплакването, се документират и в документацията на съответната партида се прави препращане към тях.

1.6. Документацията относно оплакванията редовно се преглежда и оценява за наличие на специфични и повтарящи се проблеми, изискващи особено внимание и евентуално изтегляне на ВМП от пазара.

1.7. Особено внимание трябва да се обърне, за да се установява дали оплакването не се отнася за фалшифициран продукт.

1.8. Когато производителят възнамерява да предприеме действия в резултат на некачествено производство, отклонения в качеството, установяване на фалшифициране или друг сериозен проблем, свързан с качеството на ВМП, той уведомява БАБХ.

2. Изтегляне.

2.1. Производителят определя лице, което отговаря за изпълнението и координирането на действията по изтегляне на продукти от пазара и трябва да разполага с достатъчен на брой персонал за своевременно изтегляне на продуктите с отклонение в качеството че в зависимост от степента на спешност. Отговорното за изтеглянето лице трябва да е независимо от звеното за продажби и маркетинг на ВМП. Когато това лице не е квалифицираното лице, то трябва да уведомява квалифицираното лице за всички действия по изтеглянето.

2.2. Всички действия по изтеглянето на продукти от пазара се определят в утвърдени писмени процедури, които се проверяват и актуализират.

2.3. Действията по изтегляне на продукти от пазара се организират по начин, който позволява да започнат незабавно и по всяко време.

2.4. Когато даден ВМП предстои да бъде изтеглен от пазара поради установени или предполагаеми несъответствия с изискванията за качеството му, компетентните органи на държавите, в които е разпространен продуктът, трябва да бъдат незабавно уведомени от компетентния орган на държавата, от пазара на която предстои да бъде изтеглен ВМП.

2.5. Документацията за разпространението на продуктите трябва винаги да е на разположение на лицето, отговорно за изтеглянето им от пазара, и да съдържа информация за търговците на едро и преките им клиенти, вкл. адрес, телефон и/или факс, в работно и извънработно време, номерата на партидите и доставените количества, както и информация за изнесените ВМП и мостри.

2.6. Изтеглените от пазара партии ВМП се обозначават като такива и се съхраняват отделно в помещения с ограничен достъп до вземане на решение за тяхното направление.

2.7. Действията по изтеглянето на продукта от пазара се документират и се съставя окончателен протокол, в който се прави рекапитулация между доставеното и изтегленото количество продукти.

2.8. Ефективността на дейностите за изтегляне от пазара на несъответстващи на изискванията за качество продукти се разглежда и оценява периодично.

Раздел IX

Самоинспекции

Принципи

Самоинспекциите се извършват за контролиране прилагането и спазването на изискванията на ДПП в производствения процес и за предприемане на необходимите коригиращи мерки.

1. Въпросите, свързани с персонала, помещенията, оборудването, документацията, производството, контрола на качеството, разпространението, дейностите, свързани с оплаквания и изтегляне на продукти от пазара, както и самоинспекциите се проверяват

периодично по предварително разработена програма, за да се потвърди съответствието им с принципите за осигуряване на качеството.

2. Самоинспекциите трябва да се провеждат по независим и задълбочен начин от определените от производителя за тази цел компетентни лица. Могат да се провеждат и независими проверки от външни експерти.

3. Всички самоинспекции трябва да се документират. В протоколите трябва да се отразят наблюденията по време на самоинспекцията, а когато е необходимо – и предложения за корективни мерки. Резултатите от предприетите корективни мерки също трябва да се документират.

Глава втора

ДОБРА ПРОИЗВОДСТВЕНА ПРАКТИКА ПРИ ПРОИЗВОДСТВО НА АКТИВНИ СУБСТАНЦИИ

Въведение

Целта на тази глава е да представи насоките по отношение на Добрата производствена практика при производството на активни субстанции в съответствие с подходяща система за управление на качеството, да спомогне за осигуряване на съответствието на активните субстанции с изискванията за качество и чистота, за които се претендира или се предполага, че притежават.

В тази глава терминът „производство“ включва всички дейности, свързани с получаване на материали, изработване, опаковане, преопаковане, етикетирание, преетикетирание, контрол на качеството, освобождаване, съхранение и разпространение на активните субстанции и съответните средства за контрол.

Тази глава не обхваща безопасността на персонала, ангажиран в производството и опазването на околната среда. Контролът в това отношение е задължение на производителя.

Тази глава не определя изискванията при издаване на лиценз за употреба и не променя изискванията на фармакопейта, не влияе върху възможността на БАБХ да установява специфични изисквания по отношение на активните субстанции, свързани с лиценза за производство или лиценза за употреба. Всички изисквания и задължения в регистрационното досие на ВМП трябва да бъдат изпълнени.

1. Обхват.

Тази глава се отнася за производството на активни субстанции за влагане във ВМП, за производството на стерилни активни субстанции само до етапа, непосредствено предхождащ стерилизацията на активната субстанция.

Стерилизацията и асептичното производство на стерилни активни субстанции не са обект на тази глава, но трябва да бъдат извършвани в съответствие с изискванията на раздел I от глава трета.

При производство на ектопаразитициди за ветеринарномедицинска употреба могат да се използват и други стандарти освен посочените в тази глава, при условие че се осигури необходимото качество на субстанцията.

Тази глава не се прилага за цяла кръв и плазма съгласно Директива 2002/98/ЕС на Европейския парламент и на Съвета, установяваща стандарти за качество и безопасност за събиране, тестване, преработване, складиране и разпределение на човешка кръв и кръвни компоненти (ОВ L 33 от 2003 г.), но включва активни субстанции, които са произведени при използването на кръв или плазма, като изходни суровини.

Тази глава не се прилага за опаковани насипни ВМП.

Производителят трябва да посочи и документира основната причина, поради която започва производството на активна субстанция. За синтетични процеси това е етапът, в който изходните материали – активни субстанции, се включват към процеса. За други процеси (напр. ферментация, добиване, пречистване) трябва да се изготвя обосновка за всеки отделен случай.

Таблица 1 указва етапите, в които изходният материал – активната субстанция, обикновено се въвежда в процеса. От този момент нататък се прилагат изискванията за ДПП, описани в тази глава, за съответните етапи на производство на междинен продукт и/или активна субстанция. Това включва и валидирането на критичните етапи на производствения процес, които могат да въздействат на качеството на активната субстанция. Когато производителят реши да валидира даден етап от процеса, това не го определя непременно като критичен.

Препоръките в тази глава могат да бъдат приложени за етапите, отбелязани в сиво в таблица 1. Това не означава, че всички показани етапи трябва да бъдат завършени. Стриктното прилагане на изискванията за ДПП при производството на активни субстанции трябва да нараства с развитието на процеса от началните към крайните етапи, пречистването и опаковането. Физическите процеси върху активните субстанции, напр. гранулиране, обвиване или физически манипулации във връзка с размера на частиците (смилање, микронизиране), трябва да се извършват най-малко съгласно изискванията на тази глава.

Тази глава не се прилага за етапите, предшестващи включването на изходните суровини за производство на активната субстанция.

Таблица 1. Прилагане на изискванията на тази глава при производството на активни субстанции

Тип производство	Прилагане на тази глава за етапите (оцветени в сиво), използвани при този тип производство				
Тип производство	Прилагане на тази глава за етапите (оцветени в сиво), използвани при този тип производство				
Химическо производство	Производство на изходния материал за активни субстанции	Включване на изходния материал в процеса	Производство на междинен продукт/и	Изолиране и пречистване	Физическа обработка и опаковане
Активни	Събиране на	Раздробяване, смесване	Включване на	Изолиране и	Физическа

Тип производство	Прилагане на тази глава за етапите (оцветени в сиво), използвани при този тип производство				
субстанции, получени от животински източници	органи, течности или тъкани	и/или първоначална обработка	изходния материал в процеса	пречиства не	обработ ка и опакова не
Активни субстанции, екстрахирани от растителни източници	Събиране на растения	Раздробяване и първоначална екстракция/и	Включване на изходния материал в процеса	Изолиран е и пречиства не	Физичес ка обработ ка и опакова не
Билкови екстракти, използвани като активни субстанции	Събиране на растения	Раздробяване и първоначална екстракция		По- нататъшн а екстракци я	Физичес ка обработ ка и опакова не
Активни субстанции, състоящи се от раздробени или стрити на прах билки	Събиране на растения и/или отглеждане и прибиране на реколтата	Нарязване/раздробя ване			Физичес ка обработ ка и опакова не

Тип производство	Прилагане на тази глава за етапите (оцветени в сиво), използвани при този тип производство				
Биотехнология: Ферментация/клетъчно култивиране	Създаване на главна клетъчна банка и работна клетъчна банка	Поддържане на работната клетъчна банка	Клетъчна култура и/или ферментация	Изолиране и пречистване	Физическа обработка и опаковане
„Класическа“ ферментация за производство на активни субстанции	Създаване на клетъчна банка	Поддържане на клетъчната банка	Включване на клетките във ферментацията	Изоляция и пречистване	Физическа обработка и опаковане

Увеличаване на изискванията за ДПП ----->

1. Управление на качеството.

Принципи

1.1. Качеството трябва да е отговорност на всички лица, свързани с производството.

1.2. Всеки производител трябва да създаде, документира и прилага ефективна система за управление на качеството, която включва активното участие на ръководния персонал и съответния производствен персонал.

1.3. Системата за управление на качеството обхваща организационната структура, процедурите, процесите и ресурсите, както и дейностите, необходими за осигуряване на съответствието на активните субстанции със спецификациите за качество и чистота. Всички дейности, свързани с качеството, трябва да бъдат дефинирани и документиранни.

1.4. Трябва да се създаде звено по качеството, което да е независимо от производството и да изпълнява задълженията и на осигуряване на качеството (ОК), и на контрол на качеството (КК). Тази дейност може да се организира в отделни звена „Осигуряване на качеството“ и „Контрол на качеството“ или задълженията да се изпълняват от един служител или група служители в зависимост от размера и структурата на организацията.

1.5. Лицето, упълномощено да освобождава междинни продукти и активни субстанции, трябва да бъде точно определено.

1.6. Всички дейности, свързани с качеството, трябва да бъдат документирани в момента, в който се извършват.

1.7. Всяко отклонение от установените процедури трябва да бъде документирано и обяснено. Критичните отклонения трябва да бъдат разследвани и заключенията от тях да бъдат документирани.

1.8. Не могат да бъдат освобождавани или използвани суровини и материали, преди да бъде получена задоволителна оценка от звеното, отговорно за качеството, освен ако не са налице подходящи системи, които позволяват такава употреба (напр. освобождаване под карантина, описано в т. 14.2.1, или използването на суровини или междинни продукти, чакащи заключението от изпитването).

1.9. Трябва да бъдат разработени процедури за своевременно уведомяване на отговорните ръководни лица за резултатите от извършени самоинспекции, сериозни несъответствия с изискванията на ДПП, дефекти на продуктите и свързаните с тях дейности (напр. оплаквания, свързани с качеството, изтегляния, регулативни действия).

1.10. За пълно постигане на целите за качество трябва да бъде създадена система за качество в съответствие с изискванията за ДПП, контрола на качеството и управление на риска за качеството, която да се прилага правилно.

2. Управление на риска за качеството.

2.1. Управлението на риска за качеството е систематичен процес за оценка, контрол, комуникация и преглед на рисковете за качеството на активната субстанция. Управлението на риска може да се прилага както проспективно, така и ретроспективно.

2.2. Системата за управление на риска за качеството трябва да гарантира, че:

а) оценката на риска за качеството се основава на научни познания, опит с производствения процес и да е насочена към защита здравето на хората и животните във връзка с използването на активната субстанция;

б) степента на предприетите мерки, прилагането и документирането на процеса по управление на риска за качеството са съпоставими със степента на риска.

3. Задължения на звеното, отговорно за качеството.

3.1. Звеното, отговорно за качеството, трябва да бъде ангажирано с всички дейности, свързани с качеството.

3.2. Звеното трябва да преглежда и одобрява всички документи, имащи отношение към качеството.

3.3. Основните отговорности на независимото звено по качеството не трябва да бъдат делегирани. Тези отговорности трябва да са в писмена форма и трябва да включват задължително най-малко следните дейности:

а) освобождаване или отхвърляне на всички активни субстанции; освобождаване или отхвърляне на междинни продукти за употреба извън контрола на производителя;

б) създаване на система за освобождаване или отхвърляне на суровини, междинни продукти, материали за опаковане и етикетиране;

в) преглед на партидната документация и записите от лабораторните анализи за всички критични етапи на процеса преди освобождаването на активни субстанции за продажба;

- г) гарантиране, че при наличие на критични отклонения е проведено разследване и са предприети мерки за тяхното отстраняване;
- д) одобряване на всички спецификации и основни производствени инструкции;
- е) одобряване на всички процедури, свързани с качеството на междинните продукти и на активните субстанции;
- ж) гарантиране, че се извършват самоинспекции;
- з) одобряване на производителите на междинни продукти и активни субстанции при възлагателни договори;
- и) одобряване на промените, които е възможно да повлияят върху качеството на междинните продукти или на активните субстанции;
- к) преглед и одобряване на протоколите и докладите от валидирането;
- л) гарантиране, че при оплаквания, свързани с качеството, е проведено разследване и са предприети коригиращи мерки;
- м) гарантиране, че се прилагат ефективни системи за поддръжка и калибриране на критичното оборудване;
- н) гарантиране, че са извършени необходимите изпитвания на материалите и резултатите от тях са докладвани;
- о) гарантиране наличието на данни за стабилност, потвърдени при повторно изпитване или при изтичане срока на годност, както и условията на съхранение на активните субстанции и/или на междинните продукти – когато е необходимо;
- п) извършване на ревизии на качеството на продукта.

4. Отговорност за производствените дейности.

4.1. Задълженията, свързани с производството, трябва да са в писмена форма и да включват най-малко следните дейности:

- а) изготвяне, преразглеждане, одобряване и разпространение на инструкциите за производство на междинни продукти и активни субстанции съгласно писмени процедури;
- б) производство на активни субстанции, а когато е необходимо – и на междинни продукти, в съответствие с одобрените инструкции;
- в) преглед на всички документи при производството на партидата и гарантиране, че те са надлежно попълнени и подписани;
- г) гарантиране, че всички отклонения при производството са докладвани и оценени и че критичните отклонения са разследвани и заключенията са документирани;
- д) проверка, че производственото оборудване е чисто, а когато е необходимо – и дезинфекцирано;
- е) проверка за извършване на необходимото калибриране, документиране и съхранение на записите;
- ж) проверка за поддържането на помещенията и оборудването съгласно изискванията и за своевременното изготвяне на протоколи и водене на дневници;
- з) гарантиране, че протоколите от валидирането и докладите са прегледани и одобрени;
- и) оценяване на предложени промени в продукт, процес или оборудване;
- к) проверка за квалифицирането на новата и съответно на модифицираната апаратура и оборудване.

5. Самоинспекции.

5.1. За да се удостовери, че производството на активни субстанции е в съответствие с изискванията за ДПП, трябва периодично да бъдат провеждани самоинспекции съгласно утвърден график.

5.2. Данните от самоинспекцията и съответните корективни мерки трябва да бъдат документирани и доведени до знанието на отговорните длъжностни лица в производственото предприятие. Одобрените корективни мерки трябва да бъдат проведени своевременно и ефективно.

6. Преглед на качеството на продукта.

6.1. Необходимо е да се провеждат редовни прегледи на качеството на активните субстанции с цел потвърждаване постоянството и стабилността на процеса. Прегледите трябва да се извършват и документират всяка година и да включват най-малко преглед на:

- а) критичния контрол по време на производствения процес (in-process) и резултатите от критичните тестове на активни субстанции;
- б) всички партии, които не са в съответствие с утвърдените спецификации;
- в) всички критични отклонения или несъответствия и на свързаните с тях разследвания;
- г) всички промени, свързани с процесите или методите за анализ;
- д) резултатите от програмата за мониторинг на стабилността;
- е) всички изтеглени партии и оплаквания, свързани с качеството;
- ж) адекватността на корективните мерки.

6.2. Резултатите от прегледа трябва да се оценят и да се изготви заключение за необходимостта от предприемане на корективни мерки или ревалидиране. Причините за корективните мерки трябва да бъдат документирани. Одобрените корективни мерки трябва да бъдат проведени своевременно и ефективно.

7. Персонал.

7.1. Квалификация на персонала.

7.1.1. Персоналът трябва да бъде достатъчен, с подходящо образование, обучение и/или опит, за да извършва и контролира производството на междинни продукти и активни субстанции.

7.1.2. Отговорностите на персонала, зает в производството на междинни продукти и активни субстанции, трябва да бъдат точно определени в писмена форма.

7.1.3. Периодично трябва да се провежда обучение на персонала от квалифицирани експерти, което да включва най-малко изискванията за ДПП и конкретните отговорности на служителите, свързани с изпълнението на функциите им. Данните от проведените обучения трябва да се записват и съхраняват. Обученията трябва периодично да бъдат оценявани.

7.2. Хигиена на персонала.

7.2.1. Персоналът трябва да поддържа добра лична хигиена и да е в добро здравословно състояние.

7.2.2. Персоналът трябва да носи чисто облекло, подходящо за извършваните производствени дейности, в които участва. Облеклото трябва периодично да се сменя. Когато е необходимо, персоналът трябва да носи допълнително защитно облекло на главата, лицето и ръцете, за да се предпазят междинните продукти и активните субстанции от замърсяване.

7.2.3. Персоналът трябва да избягва директния контакт с междинните продукти или активните субстанции.

7.2.4. Пушенето, храненето, пиенето, дъвченето и съхранението на храна трябва да бъде ограничено в точно определени и ясно обозначени за целта места, отделени от производствените зони.

7.2.5. Лице от персонала, което страда от заразно заболяване или има отворени рани по откритите части на тялото, не трябва да извършва дейности, при които може да се наруши качеството на активната субстанция. Когато се установи, че лице от персонала е с очевидно заболяване или има открити рани по тялото, установени чрез медицински преглед или от лице от ръководството на предприятието, не трябва да бъде допускано да извършва дейности, при които здравословното му състояние да се отрази негативно върху качеството на активната субстанция, до момента, в който състоянието му се подобри или медицинско лице удостовери, че работата му не би застрашила сигурността или качеството на активната субстанция.

7.3. Консултанти.

7.3.1. Консултантите по производството и контрола на междинните продукти или активни субстанции трябва да притежават подходящо образование, обучение и опит, за да могат да дават консултации по определената тема.

7.3.2. Необходимо е да се поддържа регистър с имената, адреса, квалификациите и вида услуга, предоставяна от консултантите.

8. Сгради и оборудване.

8.1. Дизайн и конструкция.

8.1.1. Сградите и оборудването, използвани за производство на междинни продукти и активни субстанции, трябва да бъдат разположени, проектирани и изградени по начин, който да улеснява почистването, поддръжката и производствените дейности, в съответствие с вида и етапа на производство. Оборудването трябва да бъде конструирано по начин, който намалява до минимум риска от замърсяване. Когато за междинните продукти или активните субстанции има одобрени микробиологични спецификации, оборудването трябва да бъде проектирано така, че да ограничава излагането на продуктите на нежелано микробиологично замърсяване.

8.1.2. Сградите и помещенията трябва да разполагат с достатъчно пространство за подходящото разполагане на оборудването и материалите, за да се предотврати смесване и замърсяване.

8.1.3. В случай че оборудването (напр. затворена или ограничена система) осигурява адекватна защита на материала, то може да бъде инсталирано извън производствените помещения.

8.1.4. Потокът материали и персонал, преминаващ през сградата или помещенията, трябва да бъде планиран така, че да се избегнат смесвания или замърсяване.

8.1.5. Трябва да има определени зони или други системи за контрол на следните дейности:

а) получаване, идентификация, вземане на проби и поставяне под карантина на входящите суровини и материали, които ще бъдат освободени или отхвърлени;

б) поставяне под карантина на междинните продукти и активните субстанции преди тяхното освобождаване или отхвърляне;

в) вземане на проби от междинни продукти и активни субстанции;

- г) съхранение на отхвърлените материали до момента на вземане на окончателно решение за връщане, преработване или унищожаване;
- д) съхранение на освободените суровини и материали;
- е) производствени операции;
- ж) дейности по опаковане и етикетиране;
- з) лабораторни дейности.

8.1.6. Трябва да бъдат осигурени подходящи помещения за измиване, както и тоалетни за персонала. Тези помещения трябва да бъдат снабдени с топла и студена вода, сапун или препарат за измиване, устройство за изсушаване на ръцете или кърпи за еднократна употреба. Санитарните помещения трябва да бъдат отделени от производствените помещения и да са леснодостъпни. При необходимост трябва да бъдат осигурени и помещения за вземане на душ и/или смяна на облеклото.

8.1.7. Лабораторните зони трябва да бъдат отделени от производствените зони. Някои лаборатории, по-специално тези за контрол по време на производствения процес (in-process), могат да бъдат разположени в производствените зони, при условие че производствените дейности не влияят неблагоприятно върху прецизността на лабораторните измервания, и лабораторията и дейностите, извършвани в нея, не влияят неблагоприятно на производствения процес на междинни продукти и активни субстанции.

8.2. Производствени средства.

8.2.1. Всички производствени средства, които могат да повлияят на качеството на продукта (напр. пара, газ, сгъстен въздух, отопление, вентилация и климатични инсталации), трябва да бъдат квалифицирани и контролирани по подходящ начин и в случай на отклонения от определените стойности се предприемат съответните мерки. Необходимо е да има налични чертежи на системите на тези средства.

8.2.2. При необходимост трябва да се осигурят адекватни системи за вентилация и филтриране на въздуха. Тези системи трябва да са проектирани и изградени така, че да се намалят до минимум рисковете от замърсяване и кръстосано замърсяване и да включват оборудване за контрол на атмосферно налягане, микроорганизми (когато е необходимо), прах, влажност и температура за съответния етап на производство. Особено внимание трябва да се обърне на местата, където активните субстанции са изложени на въздействие от околната среда.

8.2.3. Когато въздухът в производствените зони е циркуляционен, трябва да се вземат съответните мерки за контрол на риска от замърсяване и кръстосано замърсяване.

8.2.4. Постоянно инсталираните тръбопроводи трябва да бъдат идентифицирани по подходящ начин. Това може да бъде постигнато чрез идентификация с индивидуални линии, документация, системи за компютърен контрол или други средства. Тръбопроводите трябва да бъдат разположени така, че да се избегнат рисковете от замърсяване на междинните продукти или активните субстанции.

8.2.5. Канализационните тръби трябва да са с подходящ размер и да бъдат снабдени с въздушен отвор или подходящо устройство, за да бъде предотвратено обратно изтичане.

8.3. Вода.

8.3.1. Трябва да бъде доказано, че водата, използвана при производството на активни субстанции, е подходяща за тази цел.

8.3.2. В случай че не е посочено друго, водата трябва да съответства най-малко на изискванията на Световната здравна организация (СЗО) за качество на питейната вода.

8.3.3. Когато питейната вода не е с необходимото качество за производство на активни субстанции и има по-строги химични и/или микробиологични изисквания за качество на водата, трябва да бъдат утвърдени спецификации за физико-химични свойства, общо микробно число, нежелани организми и/или ендотоксини.

8.3.4. В случаите, при които водата, използвана в производствените процеси, се подлага на допълнително обработване от производителя, за да се постигне определено качество, процесът на обработка трябва да бъде валидиран и контролиран в определени граници.

8.3.5. Когато производителят на нестерилни активни субстанции твърди, че при последваща обработка те са подходящи за производство на стерилен лекарствен продукт, водата, използвана в етапа на финално изолиране и пречистване, трябва да бъде наблюдавана и контролирана за общо микробно число, нежелани организми и ендотоксини.

8.4. Специално предназначени помещения и мощности.

8.4.1. За производството на силно сенсibiliзираци субстанции (напр. пеницилини и цефалоспорини) трябва да бъдат осигурени специално предназначени, ограничени и отделени производствени зони, които включват съоръжения за обработка на въздуха и/или оборудване за този производствен процес.

8.4.2. Специални производствени зони трябва да бъдат осигурени и в случаите, когато се работи с материал от инфекциозно естество, силно фармакологично активен или токсичен материал (напр. някои стероиди или цитотоксични антиканцерогенни агенти), освен в случаите, когато производителят е изготвил и прилага утвърдени и валидирани процедури за почистване и/или инактивиране.

8.4.3. Трябва да се прилагат подходящи мерки за предотвратяване на кръстосаното замърсяване при движението на персонал, материали и др. от една зона в друга.

8.4.4. Производствени дейности (вкл. претегляне, смилане или опаковане) на високотоксични нефармацевтични материали (напр. хербициди или пестициди) не трябва да се извършват в сградите и/или с оборудването, предназначено за производството на активни субстанции. Обработката и съхранението на високотоксичните нефармацевтични материали трябва да се извършват извън помещенията за производство и съхранение на активни субстанции.

8.5. Осветление.

Във всички зони трябва да бъде осигурено подходящо осветление за улесняване почистването, поддръжката и същинските операции.

8.6. Канализация и отпадъци.

8.6.1. Каналните води, сметта и останалите отпадъци (твърди, течни или газообразни странични продукти от производството) във и от сградите и площите в непосредствена близост до производствените помещения трябва да бъдат своевременно отстранени по сигурен и хигиеничен начин. Контейнерите и/или тръбопроводите за отпадъчни материали трябва да бъдат ясно обозначени.

8.7. Хигиенизиране и поддръжка.

8.7.1. Сградите, използвани за производство на междинни продукти и активни субстанции, трябва да се поддържат в добро хигиенно състояние и своевременно да се ремонтират.

8.7.2. Трябва да бъдат установени писмени процедури, с които се възлагат отговорностите за хигиенизиране и се посочват граfiците за почистване, начините, оборудването и материалите, които се използват за почистване на помещенията и оборудването.

8.7.3. При необходимост трябва да бъдат разработени писмени процедури и за използването на подходящи родентициди, инсектициди, фунгициди, фумиганти и почистващи и дезинфекциращи продукти, за да се предотврати замърсяването на оборудването, суровините, материалите за опаковане и етикетиране, междинните продукти и активните субстанции.

9. Производствено оборудване.

9.1. Дизайн и конструкция.

9.1.1. Оборудването, използвано за производство на междинни продукти и активни субстанции, трябва да бъде с подходящ дизайн и размери и да е поставено на съответното място, предназначено за неговата употреба, почистване и поддръжка.

9.1.2. Оборудването трябва да бъде конструирано така, че повърхностите, които са в контакт със суровините, междинните продукти или активните субстанции, да не променят качеството им извън границите, посочени в съответните спецификации.

9.1.3. Производственото оборудване трябва да бъде използвано само за операциите, за които е предназначено.

9.1.4. Главното оборудване (напр. реактори и контейнери за съхранение) и постоянно инсталираните производствени линии за производство на междинни продукти и активни субстанции трябва да бъдат обозначени по подходящ начин.

9.1.5. Всички вещества, свързани с работата на оборудването (напр. смазочни вещества, затоплящи течности или охладители) не трябва да имат контакт с междинните продукти или активните субстанции, за да не доведат до промени в качеството им извън границите, посочени в съответните спецификации. Всички отклонения трябва да бъдат оценявани, за да се гарантира недопускането на неблагоприятни влияния върху материала. Препоръчва се използването на смазочни вещества и масла с качества като тези, предвидени за хранителни цели.

9.1.6. Когато е необходимо, трябва да се използва затворено или изолирано оборудване. Когато се използва открито оборудване или оборудването се отваря, трябва да бъдат взети допълнителни предпазни мерки за намаляване риска от замърсяване.

9.1.7. Трябва да бъдат поддържани актуални схеми на оборудването и критичните инсталации (напр. контролно-измервателните уреди и системи).

9.2. Почистване и поддръжка на оборудването.

9.2.1. Трябва да бъдат разработени и утвърдени граfiци и процедури, включващи възлагане на отговорностите за профилактична поддръжка на оборудването.

9.2.2. Трябва да бъдат утвърдени писмени процедури за почистване на оборудването и последващото му пускане за производство на междинни продукти и активни субстанции. Процедурите за почистване на оборудването трябва да бъдат детайлно разписани, за да бъде дадена възможност на операторите да почистват всякакъв тип оборудване по възпроизводим и ефективен начин. Тези процедури трябва да включват:

- а) посочване на отговорните за почистването на оборудването лица;
- б) графици за почистването, включващи при необходимост и дезинфекция;
- в) пълно описание на методите и материалите и степента на разреждане на почистващите агенти, използвани за почистване на оборудването;
- г) инструкции за демонтиране и монтиране на всяка част от оборудването, за да се осигури правилно почистване – когато е необходимо;
- д) инструкции за премахване на идентификацията на предишна партида;
- е) инструкции за предпазване на чистото оборудване от замърсяване преди използването му;
- ж) проверка за чистота на оборудването непосредствено преди използване;
- з) определяне на максималното време между края на процеса и почистването на оборудването.

9.2.3. Оборудването и приборите трябва да бъдат почиствани, съхранявани, а когато е необходимо – и дезинфекцирани или стерилизирани, за да се предпазят от замърсяване или наличие на материал от предишно производство, който може да промени качеството на междинните продукти или активните субстанции, определено от съответните спецификации.

9.2.4. Когато оборудването е предназначено за непрекъснато производство или производство на последователни партии от един и същ междинен продукт или активна субстанция на кампаниен принцип, то трябва да бъде почиствано на подходящи интервали, за да се предотврати натрупването или преносът на замърсители (напр. разпадни субстанции или нежелано ниво на микроорганизми).

9.2.5. Оборудването, което не е предназначено само за определен вид производство, трябва да се почиства между производствата на различните продукти, за да се предотврати кръстосано замърсяване.

9.2.6. Трябва да се определят и прилагат критерии за приемане на остатъчните материали, за избор на процедури за почистване и за използване на почистващи агенти.

9.2.7. Оборудването трябва да бъде идентифицирано с подходящи средства по отношение на съдържанието и хигиенното му състояние.

9.3. Калибриране.

9.3.1. Оборудването за контрол, претегляне, измерване, мониторинг и тестване, което е критично за осигуряване на качеството на междинните продукти или активните субстанции, трябва да бъде калибрирано в съответствие с писмени процедури и утвърден график.

9.3.2. Калибрирането на оборудването трябва да се извършва по стандарти. Когато има сертифицирани стандарти, стандартът за калибриране на оборудването трябва да съответства на тях.

9.3.3. Документацията от калибранията трябва да бъде съхранявана.

9.3.4. Статусът на калибриране на критичното оборудване трябва да бъде известен и да може да бъде удостоверен.

9.3.5. Не трябва да се използва оборудване, чието калибриране не съответства на стандарта.

9.3.6. Отклоненията от одобрените стандарти за калибриране на критичното оборудване трябва да бъдат разследвани, за да се прецени дали могат да повлияят на

качеството на междинните продукти и/или активните субстанции, произведени с това оборудване, след последното калибриране.

9.4. Компютризираните системи.

9.4.1. Компютризираните системи, свързани с ДПП, трябва да бъдат валидирани. Обхватът на валидирането зависи от вида, сложността и критичността на приложение на компютърните системи.

9.4.2. Трябва да бъдат извършени подходящи инсталационни и операционни квалификации, които да докажат пригодността на компютърния хардуер и софтуер за изпълнение на определените задачи.

9.4.3. Когато закупеният софтуер е бил квалифициран, за него не се прилага същото ниво на изпитване. Когато съществуващата система не е била валидирана по време на инсталирането ѝ, може да бъде извършено ретроспективно валидиране при наличие на необходимата документация.

9.4.4. Компютризираните системи трябва да разполагат с достатъчно ниво на защита за недопускане на нерегламентиран достъп или промени в данните. Необходимо е извършването на проверки за недопускане на пропуски в данните (напр. при изключване на системата и незапамятуване на данни). Необходимо е да се водят записи за всяка промяна в данните, предишно въвеждане, кое лице и по кое време е извършило промяната.

9.4.5. Работата и поддръжката на компютризираните системи се извършва съгласно писмени процедури.

9.4.6. Когато се въвеждат на ръка данни с критично значение, е необходима допълнителна проверка на точността им от втори оператор или от самата система.

9.4.7. Инциденти, свързани с компютризираните системи, които могат да повлияят на качеството на междинните продукти или активните субстанции, на сигурността на записите или на резултатите от тестовете, трябва да бъдат документирани и разследвани.

9.4.8. Промените в компютризираните системи трябва да бъдат извършвани съгласно утвърдена процедура и трябва да бъдат одобрени, документирани и тествани. За всички промени се водят записи, вкл. и за изменения и подобрения, направени в хардуера, софтуера и други критични елементи на системата. Тези записи трябва да доказват, че системата се поддържа и е валидирана.

9.4.9. Когато авария или грешка в системата може да доведе до необратима загуба на данни, трябва да бъде осигурена система за възстановяване или архивиране на данните (напр. резервно копиране). Трябва да се прилага система за гарантиране сигурността на данните във всички компютризираните системи.

9.4.10. Данните могат да бъдат записвани и чрез друго средство като допълнение към компютърната система.

10. Документация и записи.

10.1. Система за документиране и спецификации.

10.1.1. Всички документи, свързани с производството на междинни продукти и на активни субстанции, трябва да бъдат изготвени, прегледани, одобрени и разпространени съгласно писмени процедури. Тези документи трябва да бъдат на хартиен или електронен носител.

10.1.2. Издаването, прегледът, заменянето и изтеглянето на всички документи трябва да бъде контролирано чрез поддържане на архив на извършените промени.

10.1.3. Трябва да бъде утвърдена процедура за съхранение на документи (напр. доклади от внедряване, доклади за технически трансфери, доклади от валидиране на процеси, доклади за обучения, производствени доклади, партийни досиета, доклади от извършван контрол и доклади за разпространение). Срокът на съхранение на документите трябва да бъде точно определен.

10.1.4. Всички документи от производството, контрола и разпространението на дадена партида се съхраняват най-малко една година след изтичане на срока ѝ на годност. Документите за партида активна субстанция, на която е проведено повторно изпитване, се съхраняват най-малко три години, след като партидата е била разпространена.

10.1.5. Попълването на документите трябва да се извършва по незаличим начин и на определени за това места веднага след извършване на съответните дейности, като в документите се идентифицира лицето, което е извършило дейността. Коригирането на изготвени вече записи трябва да бъде извършвано така, че да се чете и първоначалният текст, като се посочва датата на поправката и инициалите на лицето, което я е извършило.

10.1.6. По време на съхранение оригинали или копия на документи те трябва да се намират постоянно на местата, където са се извършвали дейностите, описани в тях. Допуска се достъпът до документите да се осъществява по електронен или друг начин и от друго място.

10.1.7. Спецификации, инструкции, процедури и записи могат да се съхраняват в оригинал или като фотокопия, микрофилм, микрофиш или други точни копия на оригиналните записи. Когато се използва електронен архив или техники с умален мащаб (напр. микрофилми), е необходимо подходящо оборудване за изтегляне на данните с възможност да се отпечата копие на хартия.

10.1.8. Трябва да бъдат изготвени и утвърдени спецификации за суровини, а когато е необходимо – за междинни продукти, за активни субстанции, както и за материали за опаковане и етикетирание. Може да бъдат утвърдени спецификации и за някои други материали (напр. средства за подпомагане на процеса, уплътнители или материали, използвани по време на производството на междинни продукти и активни субстанции), които могат да повлияят критично върху качеството. Трябва да бъдат утвърдени критерии за контрол по време на производствения процес (in-process).

10.1.9. Когато в документите се използват електронни подписи, те трябва да бъдат удостоверени и защитени по подходящ начин.

10.2. Почистване на оборудването и документиране.

10.2.1. Записите за използването, почистването, дезинфекцията и/или стерилизацията и поддръжката на основното оборудване трябва да съдържат датата, часа, наименование на продукта и партийния номер на всяка произведена с него партида, както и име на лицето, извършило почистването и поддръжката.

10.2.2. Когато оборудването е определено за производство на определен вид междинен продукт или активна субстанция, не са необходими отделни записи, ако при производството на партийните междинни продукти или активни субстанции се спазва последователност, която може да бъде проследена. В този случай записите от

почистването, поддръжката и използването на оборудването могат да са част от партидната документация или се съхраняват отделно.

10.3. Данни за суровините, междинните продукти, материалите за опаковане и етикетирание на активните субстанции.

10.3.1. Записите трябва да включват:

а) наименованието на производителя, идентичност и количество на всяка доставка от партида суровини, междинни продукти или материали за опаковане и етикетирание на активните субстанции; наименованието на доставчика, контролния му номер или друг идентификационен номер; номера, издаден при получаване на доставката, и датата на получаването ѝ;

б) резултатите от проведените тестове или изпитвания заедно с направените заключения;

в) данните за проследяване използването на материалите (напр. влагането им в производството);

г) резултатите от проведените изпитвания и от прегледа на материалите за опаковане и етикетирание на активните субстанции за съответствие с утвърдените спецификации;

д) окончателното решение за отхвърляне на суровини, междинни продукти или материали за опаковане и етикетирание на активни субстанции.

10.3.2. Трябва да се поддържат каталози от мостри на одобрени етикети за сравняване с отпечатваните етикети.

10.4. Основни производствени инструкции.

10.4.1. За гарантиране на еднакво качество при производството на всички партиди е необходимо да се изготвят основни производствени инструкции за всеки междинен продукт и активна субстанция, които са датирани и подписани от определен служител. Инструкциите трябва да бъдат проверени от служител от звеното, отговорно за качеството, който удостоверява извършването на проверката с дата и подпис.

10.4.2. Основните производствени инструкции съдържат:

а) наименованието на междинния продукт или активната субстанция, които се произвеждат, както и референтен код за справка с идентификационния документ – ако това е необходимо;

б) пълен списък на изходните суровини и междинните продукти, обозначени със специфични наименования или кодове, за да могат да се идентифицират конкретни качествени характеристики;

в) точен запис на количеството или съотношението на всяка суровина или междинен продукт, който ще се ползва, вкл. мерната единица; когато количеството не е строго определено, трябва да се посочат изчисленията за размера на всяка партида или параметрите на съответния производствен процес; когато е необходимо, се включват и отклоненията в количеството;

г) посочване на мястото на производство и основното производствено оборудване, което ще се ползва;

д) подробни производствени инструкции, които съдържат:

аа) последователността на дейностите;

бб) обхват на параметрите на процеса, които ще се ползват;

вв) указания за вземане на проби и контрол по време на производствения процес (in-process) със съответните критерии – когато е необходимо;

гг) периодите от време за изпълнение на отделните производствени етапи и/или пълния процес – когато е необходимо;

дд) очакван добив на съответните производствени етапи или в определени моменти;

е) специални указания или предпазни мерки, които трябва да се спазват или препращане към тях – когато е възможно;

ж) указания за съхранение на междинния продукт или активната субстанция, материалите за опаковане и етикетирание, за гарантиране на годността им за употреба и специални условия на съхранение със съответните времеви ограничения, ако има такива.

10.5. Партидна производствена документация.

10.5.1. Партидна производствена документация се изготвя за всеки междинен продукт или активна субстанция и съдържа информацията, свързана с производството и контрола на всяка партида. Партидната производствена документация трябва да бъде проверена преди издаване, за да се гарантира правилната версия и че копие то на съответната основна производствена инструкция е коректно и четливо. Когато документ от партидната производствена документация е изготвен като отделна част от основния документ, този документ трябва да съдържа препращане към актуалната основна производствена инструкция, която се използва.

10.5.2. Документацията трябва да бъде обозначена с уникален партиден или идентификационен номер, датирана и подписана при издаване. При непрекъснато производство продуктивният код заедно с датата и часа може да служи като уникален идентификационен номер до определяне на окончателен номер.

10.5.3. Документацията относно данните от изпълнението на всяка важна стъпка в производствения процес на партидата (производствени и контролни данни на партидата), трябва да съдържа:

а) дата, а когато е необходимо – и час;

б) идентичност на използваното основно оборудване (реактори, сушилни, валцмашини и др.);

в) специфична идентификация на всяка партида, включително и маса, размер и партидни номера на изходните суровини, междинните продукти или други преработени материали, използвани при производството;

г) запис на резултатите от критичните параметри на процеса;

д) всички вземания на проби;

е) подписи на лицата, извършили и директно наблюдаващи или проверяващи всяка критична стъпка от процеса;

ж) резултати от тестовете, извършени по време на производствения процес (in-process), и от лабораторните тестове;

з) конкретното количество добив в съответните фази или часове;

и) описание на опаковката и етикета на междинен продукт или активна субстанция;

к) представителен етикет на активната субстанция или междинния продукт, ако е освободен за продажба;

л) всяко констатирано отклонение, неговото развитие, проведено разследване (ако е необходимо) или препращане към това разследване, ако се съхранява отделно;

м) резултати от тестовете преди освобождаване.

10.5.4. Трябва да бъдат изготвени и спазвани писмените процедури за разследване на критични отклонения или несъответствия със спецификацията при партида междинен продукт или активна субстанция. Разследването трябва да обхваща и други партии, които е възможно да са свързани с конкретното отклонение или несъответствие.

10.6. Документация от лабораторен контрол.

10.6.1. Записите от лабораторния контрол трябва да включват пълните данни, получени от всички проведени изпитвания, за да се гарантира, че продуктите отговарят на установените спецификации и стандарти, вкл. проучвания и анализи, както следва:

а) описание на пробите за анализ, вкл. името на материала или източника, партиден номер или друг отличителен код, дата на вземане на пробата, а когато е необходимо – и количеството и датата на получаване на пробата за анализ;

б) метода за анализ или препращане към използвания метод за анализ;

в) маса или размер на пробата, използвана за всеки анализ, както е описано в метода; данни или препращане към подготовката и анализирането на референтни стандарти, реактиви и стандартни разтвори;

г) пълен запис на необработените данни, получени по време на всяко изпитване, като допълнение към диаграми, схеми и спектри от лабораторното оборудване, съответно обозначени, за да идентифицират конкретния изследван материал и партида;

д) запис на всички изчисления, свързани с изпитването, включващи мерни единици, коефициенти на превръщане и коефициенти на еквивалентност;

е) резултатите от проведените изпитвания и сравнение с установените критерии за приемане;

ж) подпис на лицето, което е извършило всяко изпитване, и датата, на която изпитването е извършено;

з) дата и подпис на второ лице, удостоверяващ, че оригиналните данни са прегледани за точност, пълнота и съответствие с утвърдените стандарти.

10.6.2. Необходимо е да се поддържат пълни данни и за:

а) измененията на утвърдените методи за анализ;

б) периодично калибриране на лабораторните инструменти, апарати, уреди за измерване и записващи устройства;

в) всички изпитвания за стабилност на активната субстанция;

г) проучвания във връзка с отклонения в спецификациите.

10.7. Преглед на партидната документация.

10.7.1. Трябва да бъдат изготвени и изпълнявани писмени процедури за преглед и одобрение на партидната производствена документация и данните от лабораторния контрол, вкл. опаковане и етикетирание, за да се гарантира, че междинният продукт или активната субстанция съответстват на утвърдените спецификации, преди партидата да бъде освободена.

10.7.2. Партидната производствена документация и данните от лабораторния контрол на критични етапи от производствения процес трябва да бъдат прегледани и одобрени от звеното, отговорно за качеството, преди партидата активна субстанция да бъде освободена или разпространена. Производствената документация и данните от лабораторния контрол на некритични производствени етапи може да бъдат прегледани от квалифициран персонал от производственото или друго звено, следвайки процедурите, одобрени от звеното, отговорно за качеството.

10.7.3. Всички отклонения, разследвания и доклади във връзка с отклонения от спецификациите трябва да бъдат прегледани като част от прегледа на партидната производствена документация преди освобождаването на партидата.

10.7.4. Звеното, отговорно за качеството, може да делегира на производственото звено отговорността и правото за освобождаване на междинни продукти с изключение на тези, които са извън контрола на производителя.

11. Управление на суровините и материалите.

11.1. Общ контрол.

11.1.1. Трябва да бъдат изготвени и изпълнявани писмени процедури за приемане, идентифициране, поставяне под карантина, съхранение, управление, вземане на проби, изпитване и одобряване или отхвърляне на суровините и материалите.

11.1.2. Производителите на междинни продукти и/или активни субстанции трябва да имат система за оценяване на доставчиците на суровини и материали с критично значение.

11.1.3. Материалите и суровините трябва да бъдат закупувани по одобрена спецификация от доставчици, одобрени от звеното, отговорно за качеството.

11.1.4. Когато доставчикът на суровини и материали с критично значение не е техен производител, името и адресът на производителя трябва да бъдат известни на производителя на междинен продукт и/или активна субстанция.

11.1.5. Промяната на доставчика на критични суровини и материали трябва да се извършва съгласно т. 17.

11.2. Получаване и поставяне под карантина.

11.2.1. При получаване и преди приемане всеки контейнер или група контейнери с материали или суровини трябва да бъдат визуално проверени за коректно етикетирание (вкл. сравняване на наименованието, използвано от доставчика, и това от самия производител, ако се различават) за повреди, счупени пломби и следи от подправяне или контаминация. Материалите и суровините трябва да останат под карантина, докато се вземат пробите, приключи изпитването и съответно бъдат освободени за употреба.

11.2.2. Преди входящите суровини и материали да бъдат смесени с тези в наличност (напр. разтворители или наличности в силози), трябва да бъдат идентифицирани като съответстващи, да бъдат изследвани – ако е необходимо, и освободени. Трябва да има утвърдени процедури за предотвратяване поставянето на входящи материали погрешка при вече налични такива.

11.2.3. Когато за доставка на насипни суровини не се използват специално предназначени контейнери, трябва да са налице гаранции за отсъствието на кръстосано замърсяване. За гаранция се счита наличието на най-малко на един от следните документи или действия:

- а) сертификат за почистване;
- б) резултати от изследване за следи от примеси;
- в) проведена инспекция на доставчика.

11.2.4. Големите контейнери за съхранение със съответните колектори, линии за пълнене и разтоварване трябва да бъдат идентифицирани по подходящ начин.

11.2.5. Всеки контейнер или група контейнери (партиди) суровини и материали трябва да бъде отделен и идентифициран с отличителен код, партиден номер или номер

на получаване. Той трябва да бъде ползван при регистриране разположението на всяка партида. Трябва да има налична система за идентифициране статуса на всяка партида.

11.3. Вземане на проби и изпитване на входящите производствени суровини и материали.

11.3.1. Трябва да бъде извършено най-малко едно изпитване за доказване на идентичността на всяка партида суровини и материали с изключение на материалите и суровините, описани в т. 11.3.3. Вместо изпитване може да се ползва сертификат за анализ на доставчика, при условие че производителят разполага със система за оценяване на доставчици.

11.3.2. Одобряването на доставчик трябва да включва оценка, която дава необходимите доказателства (например история на качеството), че производителят може постоянно да осигурява материали, съответстващи на спецификациите. Трябва да се проведат пълни анализи на най-малко три партиди, преди да се редуцират вътрешните (за предприятието) анализи. Въпреки това като минимално изискване е необходимо да се извършва през определени интервали пълен анализ, а резултатите да бъдат сравнявани с тези от сертификата за анализ. Надеждността на сертификатите за анализ трябва да бъде проверявана редовно през определени интервали.

11.3.3. Помощни материали, опасни или силнотоксични суровини, други специални материали или материали, прехвърлени в друго звено в рамките на контрола на предприятието, не е необходимо да бъдат изпитвани, ако има сертификат за анализ от производителя, който показва, че тези суровини и материали съответстват на утвърдените спецификации. Визуалната проверка на контейнерите, етикетите и записът на партидните номера спомагат за установяването на идентичността на тези суровини и материали. Липсата на проверка на място на суровините и материалите трябва да бъде обоснована и документирана.

11.3.4. Взетите проби трябва да са представителни за партидата суровина или материал, от която са взети. Методите за вземане на проби трябва да определят броя на контейнерите, от които трябва да се вземат пробите, от коя част от тях и количеството на пробата. Броят на контейнерите, от които трябва да се вземе проба, както и размерът на пробата се определят съгласно плана за вземане на проби, който е съобразен с критичността на суровината или материала, тяхната променливост, история на качеството на доставчика и количеството, необходимо за анализ.

11.3.5. Вземането на проба трябва да бъде извършвано на определени за целта места и в съответствие с утвърдени процедури, за да се предотврати кръстосаното замърсяване както на суровината и материала, от които се взема проба, така и на други суровини и материали.

11.3.6. Контейнерите, от които се вземат проби, трябва да бъдат отворяни внимателно и след това затваряни, като на тях се обозначава, че е взета проба.

11.4. Съхранение.

11.4.1. Материалите и суровините трябва да бъдат третирани и съхранявани така, че да се предотврати тяхното разваляне, замърсяване и кръстосано замърсяване.

11.4.2. Суровините, съхранявани в бурета от пресован картон, торби или кутии, не трябва да бъдат съхранявани на пода, а на място, което е удобно и видимо.

11.4.3. Материалите и суровините трябва да бъдат съхранявани при условия и за период от време, които да не повлияват неблагоприятно качеството им. Трябва да се

контролира спазването на принципа най-старите наличности от материали и суровини да бъдат използвани първи.

11.4.4. Някои материали и суровини, поставени в подходящи контейнери, могат да се съхраняват на открито, при условие че идентификационните им етикети остават четливи и контейнерите се почистват преди отваряне и употреба.

11.4.5. Отхвърлените материали и суровини трябва да бъдат идентифицирани и контролирани чрез система за карантиниране, чиято цел е да предотврати неразрешеното им използване в производството.

11.5. Повторна оценка.

Материалите и суровините трябва да бъдат подлагани на повторна оценка, когато е необходимо, за да се определи годността им за употреба (например след дълъг период на съхранение или излагане на топлина или влага).

12. Производство и контрол на производствения процес.

12.1. Производствени операции.

12.1.1. Изходните суровини за производство на междинни продукти и активни субстанции трябва да бъдат претегляни или оразмерявани при подходящи условия, които не повлияват на годността им за употреба. Пособията за претегляне и измерване трябва да бъдат с подходяща за целта точност.

12.1.2. Когато суровината е отделена за по-нататъшна употреба при производствените операции, тя трябва да се получава в подходящ контейнер, който е обозначен и съдържа следната информация:

- а) име на и суровината и/или код на артикула;
- б) входящ или контролен номер;
- в) маса или количество на суровината в новия контейнер;
- г) дата на повторната оценка или повторен анализ – когато е необходимо.

12.1.3. Критичните дейности, свързани с претегляне, измерване или разделяне, трябва да бъдат определени или подложени на съответния контрол. Преди употреба производственият персонал трябва да потвърди, че и суровините и материалите са същите, които са специфицирани в партидната документация на предвидения за производство междинен продукт или активна субстанция.

12.1.4. Други критични дейности също трябва да бъдат определени или подложени на съответния контрол.

12.1.5. Реалните добиви на определени етапи от производствения процес трябва да бъдат сравнени със съответните очаквани добиви. Очакваните добиви в съответните им рамки трябва да бъдат установени на базата на предишни лабораторни или производствени данни или данни от експериментално производство. Отклонения в добива, свързани с критични етапи от производството, трябва да бъдат разследвани, за да се определи евентуалният или действителният им ефект върху качеството на съответните партии.

12.1.6. Всякакви отклонения трябва да бъдат документирани и обяснени. Всички критични отклонения трябва да бъдат проучени.

12.1.7. Статутът на производствения процес в основните елементи от оборудването трябва да е отбелязан или върху отделните елементи, или чрез подходящ документ, компютърна контролна система или други средства.

12.1.8. Суровините и материалите, които ще се подлагат на преработка или повторна обработка, трябва да бъдат надлежно контролирани, за да се предотврати неразрешена употреба.

12.2. Времеви ограничения.

12.2.1. Ако в основната производствена инструкция са посочени времеви ограничения, те трябва да бъдат спазвани, за да се осигури качеството на междинния продукт или активната субстанция. Отклоненията трябва да бъдат документирани и оценявани. Не е необходимо да се определят времеви ограничения, когато е необходимо достигането на точно определена стойност (напр. достигане на определено рН, хидрогениране, сушене до определени в спецификация параметри), тъй като завършването на реакциите или производствените етапи са в зависимост от вземането на проби за контрол по време на производствения процес и изследването им.

12.2.2. Междинните продукти, за които е необходимо по-нататъшно преработване, трябва да се съхраняват при подходящи условия, за да се гарантира тяхната годност за употреба.

12.3. Вземане на проби за контрол на производствения процес.

12.3.1. Трябва да бъдат разработени писмени процедури за мониторинг на напредъка и контрол на процеса в производствените етапи, на които се дължи променливостта в качествените характеристики на междинните продукти и активните субстанции. Междинният контрол по време на производствения процес и критериите за одобрението му трябва да се определят на базата на информация, получена на етапа на разработване на продукта, или стари данни.

12.3.2. Критерият за приемане, видът и обхватът на изпитването зависят от типа на междинния продукт или активната субстанция, която се произвежда, реакцията или производствения етап, както и от степента на влияние на съответния процес върху качеството на продукта. Степента на контрол на производствения процес може да е по-ниска в по-ранните етапи на производство, а в по-късните етапи (например изолиране и пречистване) – по-висока.

12.3.3. Критичният контрол по време на производствения процес (in-process) и мониторингът на критичните процеси, вкл. контролните точки и методите, трябва да бъдат разписани и одобрени от звеното, отговорно за качеството.

12.3.4. Междинният контрол може да се извършва от квалифицирани лица от производствения персонал, а процесът да се регулира без предварително одобрение от звеното, отговорно за качеството, когато корекциите се извършват в определени рамки, одобрени от това звено. Всички анализи и резултати трябва да бъдат подробно документирани като част от партидната документация.

12.3.5. Методите за вземане на проби при контрола по време на производствения процес (in-process) от материали, междинни продукти и активни субстанции трябва да бъдат описани в процедури. Плановете и процедурите за вземане на проби трябва да бъдат базирани на научнообосновани практики.

12.3.6. Вземането на проби при междинния контрол трябва да се извършва съгласно утвърдени процедури за предотвратяване замърсяването на материала, от който се взема проба, други междинни продукти или активни субстанции.

12.3.7. Разследвания за отклонение от спецификациите, установени при анализи от междинния контрол, не са необходими, когато те са извършени с цел мониторинг и/или регулиране на процеса.

12.4. Смесване на партии междинни продукти или активни субстанции.

12.4.1. Смесването е процес на комбиниране на суровини в рамките на една и съща спецификация с цел постигане на хомогенен междинен продукт или активна субстанция. Смесването на части от единични партии по време на производствения процес (напр. събиране на няколко центрофугирани количества от една кристализационна партида) или комбиниране на части от няколко партии за по-нататъшна преработка не се счита за смесване, а за част от производствения процес.

12.4.2. Партии, които не отговарят на спецификациите, не могат да бъдат смесвани с други партии, за да не се допусне несъответствие със спецификацията. Всяка партида, която участва в смесването, трябва да е произведена по установен процес, да е изследвана индивидуално и да отговаря на съответните спецификации.

12.4.3. Допустимите операции на смесване включват, но не се ограничават до:

а) смесване на малки партии, за да се увеличи размерът на партидата;

б) смесване на остатъци (напр. относително малки количества изолиран материал) от партии от един и същ междинен продукт или активна субстанция с цел да се получи една партида.

12.4.4. Процесите на смесване трябва да бъдат контролирани и документирани, а смесената партида да бъде изследвана, за да се гарантира, че отговаря на установените спецификации.

12.4.5. Партидната документация на процеса на смесване трябва да позволява проследимост на всяка партида, включена в сместа.

12.4.6. Когато физичните свойства на активната субстанция са от критично значение (напр. активни субстанции, предназначени за приложение в твърди перорални фармацевтични форми или суспензии), операциите по смесването трябва да бъдат валидирани по отношение на хомогенността на комбинираната партида. Валидирането трябва да включва изследване на критични характеристики (напр. разпределение на частиците по големина, обем на плътност и плътност след слягане), които могат да се повлияят от процеса на смесване.

12.4.7. Когато смесването може да повлияе неблагоприятно върху стабилността, трябва да се проведе изпитване за стабилност на крайната смесена партида.

12.4.8. Срокът на годност или датата за повторен анализ на смесената партида трябва да се определя от датата на производство на най-старите елементи или партида в сместа.

12.5. Контрол на замърсяването.

12.5.1. Остатъчните материали могат да се ползват в следващи партии от същия междинен продукт или активна субстанция, ако е налице надежден контрол – напр. остатъци, полепнали по стените на микрогранулятор (дисква дробилка), остатъчен слой влажни кристали, останали в барабана на центрофуга след изпразване и непълно изтичане на течности, или кристали от съд за преработване при прехвърляне на материала към следващ етап от производствения процес. Такова пренасяне на материали не трябва да води до пренос на разпадни продукти или микробно

замърсяване, което да се отрази неблагоприятно върху установения профил на примесите в активната субстанция.

12.5.2. Производствените операции трябва да се извършват по начин, който не допуска замърсяване на междинните продукти или активните субстанции с други материали.

12.5.3. При допълнителна обработка на активните субстанции след пречистването им трябва да се вземат мерки за избягване на тяхното замърсяване.

13. Опаковане и етикетиране на активни субстанции и междинни продукти.

13.1. Общи положения.

13.1.1. Трябва да бъдат разработени писмени процедури за получаването, идентификацията, поставянето под карантина, вземането на проби, изследването и/или проверката и освобождаването, както и дейностите с опаковъчните материали и етикети.

13.1.2. Материалите за опаковане и етикетиране трябва да отговарят на утвърдени спецификации. Тези от тях, които не отговарят на спецификациите, трябва да бъдат отхвърлени.

13.1.3. Трябва да се поддържа документация за всяка доставка на етикети и опаковъчни материали с данни за получаване, изпитване или проверка и данни дали материалът е одобрен или отхвърлен.

13.2. Опаковъчни материали.

13.2.1. Контейнерите трябва да осигуряват адекватна защита на междинните продукти или активните субстанции срещу разваляне или замърсяване по време на транспортирането и съхранението им.

13.2.2. Контейнерите трябва да са чисти и ако се изисква от естеството на междинния продукт или активната субстанция – дезинфекцирани, за да се гарантира годността им за съответната употреба. Контейнерите не трябва да са реактивни, кумулативни или абсорбиращи, за да не променят качеството на междинния продукт или активната субстанция извън установените граници.

13.2.3. Когато контейнерите се използват повторно, те трябва да се почистват в съответствие с разписани процедури и всички предишни обозначения или етикети трябва да бъдат премахнати или заличени.

13.3. Отпускане и контрол на етикети.

13.3.1. Достъпът до помещенията за съхранение на етикети трябва да е ограничен само за упълномощен персонал.

13.3.2. Трябва да се прилагат процедури за уравниване на количествата отпуснати, използвани и върнати етикети, както и за оценка на несъответствия между броя етикетираните контейнери и броя отпуснати етикети. Такива несъответствия трябва да бъдат обект на разследване, което да е одобрено от звеното, отговорно за качеството.

13.3.3. Всички етикети, означени с партиден номер или друга маркировка, свързана с партидата, които са излишни, трябва да бъдат унищожени. Върнатите етикети трябва да се съхраняват по начин, който предотвратява грешки (напр. смесване с други) и осигурява точна идентификация.

13.3.4. Излезлите от употреба етикети трябва да бъдат унищожавани.

13.3.5. Устройствата за печатане (щамповане) на етикетите при опаковъчните операции трябва да бъдат контролирани, за да се гарантира, че цялата отпечатана информация отговаря на партидната производствена документация.

13.3.6. Етикетите, отпечатани за дадена партида, трябва да бъдат внимателно проверени за точна идентификация и съответствие със спецификациите в партидната производствена документация. Резултатите от проверката трябва да се документират.

13.3.7. В партидната документация трябва да бъде включен отпечатан етикет, представителен за използваните за съответната партида.

13.4. Опаковане и етикетиране.

13.4.1. Трябва да бъдат разработени писмени процедури за гарантиране използването на подходящи опаковъчни материали и етикети.

13.4.2. Операциите по етикетиране трябва да са организирани така, че да се избегнат възможни грешки. Операциите, извършвани с различни междинни продукти или активни субстанции, трябва да са физически или пространствено разделени.

13.4.3. Етикетите върху контейнерите с междинни продукти или активни субстанции трябва да съдържат наименованието или идентификационния код, партидният номер на продукта и условията за съхранение, когато тази информация е с критично значение за осигуряване на качеството на междинния продукт или на активната субстанция.

13.4.4. Когато междинният продукт или активната субстанция са предназначени за прехвърляне извън контрола на системата за управление на материалите, на етикета трябва да бъдат обозначени наименованието и адресът на управление на производителя, количеството на съдържанието, специалните условия за транспортиране, както и всички други специални изисквания. Когато междинните продукти или активните субстанции имат срок на годност, той трябва да е указан на етикета и в сертификата за анализ. За междинни продукти или активни субстанции, на които е извършвано повторно изпитване, датата на повторното изпитване трябва да е обозначена на етикета и/или в сертификата за анализ.

13.4.5. Помещенията и съоръженията за опаковане и етикетиране трябва да бъдат инспектирани непосредствено преди започване на дейността, за да се гарантира, че всички материали, които не са необходими за предстоящата опаковъчна операция, са премахнати. Тази проверка трябва да е документирана в партидната производствена документация, дневника на съответното оборудване или друга система за документиране.

13.4.6. Опакованите и етикетираните междинни продукти или активни субстанции трябва да бъдат проверени, за да се гарантира, че контейнерите и опаковките в партидата са с правилен етикет. Тази проверка трябва да бъде част от опаковъчните операции. Резултатите от тази проверка трябва да се записват в партидната документация или документите от проведения контрол.

13.4.7. Контейнерите с междинен продукт или активни субстанции, които са транспортирани извън границите на контрол на производителя, трябва да бъдат пломбирани така, че ако пломбата е повредена или липсва, получателят да бъде осведомен, че е възможно съдържанието да е променено.

14. Съхранение и разпространение.

14.1. Процедури за съхранение.

14.1.1. Производителят трябва да разполага с помещения за съхранение на всички материали при подходящи условия (напр. контролирана температура и влажност – когато е необходимо). Данните за спазването на тези условия трябва да се документират, когато условията са с критично значение за поддържането на характеристиките на материалите.

14.1.2. Когато не е осигурена алтернативна система за предотвратяване на неумишлено или неупълномощено използване на карантинирани, отхвърлени, върнати или изтеглени материали, трябва да се осигурят отделни помещения за тяхното временно съхранение, докато се вземе решение за бъдещето им.

14.2. Процедури за разпространение.

14.2.1. Междинните продукти и активните субстанции трябва да бъдат освобождавани за разпространение към трети лица, след като са били освободени от звеното, отговорно за качеството. Активни субстанции и междинни продукти могат да бъдат прехвърляни под карантина към друго звено в рамките на контрола на производителя само ако за това има разрешение от звеното, отговорно за качеството, и ако са налице съответен контрол и документация.

14.2.2. Активните субстанции и междинните продукти трябва да бъдат транспортирани по начин, който да не влияе неблагоприятно на тяхното качество.

14.2.3. Специалните условия за транспортиране или съхранение на активните субстанции или междинните продукти трябва да бъдат указани върху етикета.

14.2.4. Производителят трябва да гарантира, че изпълнителят по договора за превоз на активна субстанция или междинен продукт е запознат и спазва съответните условия за транспортиране и съхранение.

14.2.5. Производителят трябва да разполага със система за разпространение, която позволява своевременно блокиране и изтегляне на всяка партида междинен продукт и/или активна субстанция.

15. Документация от лабораторен контрол.

15.1. Лабораторен контрол. Общ контрол.

15.1.1. Независимото звено, отговорно за качеството, трябва да има на разположение подходящо лабораторно оборудване.

15.1.2. Трябва да бъдат разработени писмени процедури за вземането на проби, извършването на изпитването, одобряването или отхвърлянето на материали и суровини, както и записването и съхранението на лабораторни данни. Данните от лабораторния контрол трябва да са в съответствие с т. 10.6 „Документация от лабораторен контрол“.

15.1.3. Всички спецификации, планове за вземане на проби и процедури за изпитване трябва да бъдат научнообосновани и подходящи за целта, за да се гарантира, че суровините, междинните продукти, активните субстанции, материалите за опаковане и етикетирание отговарят на установените стандарти за качество и/или чистота. Спецификациите и процедурите за провеждане на изпитвания трябва да съответстват на тези в производствения регламент или други такива документи. Спецификациите, плановете за вземане на проби и процедурите за изпитвания, вкл. и промените в тях, трябва да бъдат изготвени от съответното организационно звено и проверени и одобрени от звеното, отговорно за качеството.

15.1.4. Производителят трябва да разполага с утвърдени подходящи спецификации за активни субстанции в съответствие с приетите стандарти и отговарящи на производствения процес. Спецификациите трябва да включват контрол на примесите (напр. органични примеси, неорганични примеси и остатъчни разтворители). Ако активната субстанция има спецификация за микробна чистота, трябва да се установят граници за общо микробно число и недопустими микроорганизми и производството да е съобразено с тях. Ако активната субстанция има спецификация за ендотоксини, трябва да бъдат утвърдени и спазвани съответните граници.

15.1.5. Лабораторният контрол трябва стриктно да се спазва и документира по време на изпълнението му. Отклоненията от описаните по-горе процедури трябва да бъдат документирани и обяснени.

15.1.6. Всеки получен резултат извън спецификацията трябва да бъде проучен и документиран съгласно писмена процедура. Тази процедура трябва да изисква анализ на данните, оценка дали съществува значителен риск, определяне на съответните корективни действия и заключения. Всяко повторно вземане на проби и/или повторен анализ трябва да се извършва съгласно писмена процедура.

15.1.7. Реактивите и стандартните разтвори трябва да бъдат изготвяни и етикетирани в съответствие с писмени процедури. На етикетите на реактивите за лабораторен анализ или стандартни разтвори трябва да се поставят съответните дати за краен срок на употреба като „годен до...“.

15.1.8. Производителят на активни субстанции трябва да разполага с първични референтни (еталонни) стандарти. Източникът на всеки първичен референтен стандарт трябва да бъде документиран. Трябва да се поддържат и документират данните за съхранението и използването на всеки първичен референтен стандарт в съответствие с препоръките на доставчика. Първичните референтни стандарти, получени от официално признат източник, се използват, без да бъдат тествани, ако са съхранявани съгласно препоръките на доставчика.

15.1.9. Когато няма първичен референтен стандарт от официално признат източник, трябва да се установи „вътрешен първичен стандарт“. Трябва да се извършат съответните изпитвания и проверки, за да се установи пълната идентичност и чистота на първичния референтен стандарт. Извършените изпитвания трябва да бъдат документирани.

15.1.10. Трябва да бъдат изготвени, идентифицирани, проверени, одобрени и съхранявани вторични референтни стандарти. Годността на всяка партида (група) вторични референтни стандарти трябва да се определи преди първоначалното им използване чрез сравнение с първичен референтен стандарт. Всяка група вторични референтни стандарти трябва периодично да се подлага на повторна квалификация съгласно утвърдена писмена процедура.

15.2. Изпитване на междинни продукти и активни субстанции.

15.2.1. За всяка партида междинен продукт или активна субстанция трябва да бъдат провеждани съответните лабораторни изпитвания, за да се определи съответствието им със спецификациите.

15.2.2. Профил на примесите, описващ идентифицираните и неидентифицираните примеси, налични в типична партида, произведена от специфичен контролиран производствен процес, трябва да бъде установяван за всяка активна фармацевтична

субстанция. Профилът на примесите трябва да включва идентичността или някакво качествено аналитично указание (напр. време на задържане), границите на всеки наблюдаван примес и класификация на всеки идентифициран такъв (напр. неорганичен, органичен, разтворител). Профилът на примесите обикновено зависи от производствения процес и произхода на фармакологичноактивната субстанция. За фармакологичноактивна субстанция от растителен или животински произход такъв профил не се изисква. Биотехнологичните съображения са разгледани в Ръководство Q6B на ICH.

15.2.3. Трябва да бъде изготвен профил на примесите за всяка активна субстанция, който включва идентифицираните и неидентифицираните примеси, налични в типична партида, произведена при точно контролиран производствен процес. Профилът на примесите трябва да включва идентичността или качествен аналитичен показател (например време на задържане), обхвата на всеки наблюдаван примес и класификация на всеки идентифициран такъв (например неорганичен, органичен, разтворител). Профилът на примесите обикновено зависи от производствения процес и произхода на активната субстанция. За активни субстанции от растителен или животински произход обикновено не се изисква профил на примесите. Биотехнологичните примеси са разгледани в Ръководство ICH Q6B.

15.2.4. Профилът на примесите трябва да бъде сравняван на подходящи интервали с установени в практиката профили на примеси или с предишни данни с цел да се открият промени в активната субстанция, произтичащи от изменения в изходните суровини, операционните параметри на оборудването или производствения процес.

15.2.5. Необходимо е да се провеждат съответните микробиологични изпитвания на всяка партида междинен продукт или активна субстанция в случаите, когато има определено микробиологично качество.

15.3. Валидиране на аналитичните процедури.

Валидирането на аналитичните процедури се извършва съгласно изискванията по т. 16.

15.4. Сертификати за анализ.

15.4.1. За всяка партида междинен продукт или активна субстанция трябва да бъдат издавани съответни сертификати за анализ, ако такива бъдат изискани.

15.4.2. Сертификатът за анализ трябва да съдържа наименованието на междинния продукт или активната субстанция, при необходимост – и категоризацията, номера на партидата и датата на освобождаване. За междинни продукти или активни субстанции с определен срок на годност датата на изтичане на срока трябва да бъде указана на етикета и в сертификата за анализ. За междинни продукти или активни субстанции, на които е извършвано повторно изпитване, датата на повторното изпитване трябва да е обозначена на етикета и/или в сертификата за анализ.

15.4.3. В сертификата трябва да е вписано всяко изпитване, проведено съгласно основните или клиентски изисквания, вкл. границите на приемане и получените числени резултати (ако резултатите от изпитването са в числа).

15.4.4. Сертификатите трябва да съдържат дата и подпис на упълномощено лице от звеното, отговорно за качеството, и да посочват наименованието, адреса на управление и телефонния номер на производителя. Когато анализът е направен от лице, извършващо преупаковане или преработване, в сертификата за анализ трябва да са

посочени името, адресът и телефонният му номер, както и данни за наименованието на първоначалния производител.

15.4.5. Когато се издават нови сертификати от името на преупаковачи/преработващи лица или посредници, в тях трябва да е посочено наименованието, адресът и телефонният номер на лабораторията, извършила анализа. Сертификатите трябва да съдържат наименованието и адреса на управление на първоначалния производител и препращане към оригиналния сертификат на партидата. Към тези сертификати се прилага и копие на оригиналния сертификат.

15.5. Мониторинг на стабилността на активните субстанции.

15.5.1. Трябва да бъде разработена и документирана програма за мониторинг на стабилността на активните субстанции. Резултатите от тази програма трябва да се използват за потвърждаване на пригодността на условията за съхранение и датите за повторно изпитване или срока на годност.

15.5.2. Процедурите за провеждане на изпитванията за стабилност трябва да са валидирани.

15.5.3. Пробите за изпитванията за стабилност трябва да бъдат съхранявани в контейнери, които симулират търговската опаковка. Например, ако активна субстанция се разпространява на пазара в торби, поставени в бурета от пресован картон, пробите трябва да бъдат опаковани в торби от същия материал и в по-малки бурета, направени от същия или сходен материал като тези, в които се продават активните субстанции.

15.5.4. Първите три от партидите, произведени за пазара, би следвало да бъдат включени в програмата за мониторинг на стабилността, за потвърждаване датата за повторен анализ или срока на годност. Когато данни от предходни изследвания показват, че активната субстанция се очаква да остане стабилна за поне две години, могат да се ползват по-малко от три партиди.

15.5.5. Впоследствие най-малко една партида годишно от произведените активни субстанции (освен ако в конкретната година не е произведена нито една партида) трябва да бъде включена в програмата за мониторинг на стабилността и изследвана веднъж в годината, за да се потвърди стабилността.

15.5.6. При активни субстанции с кратък срок на годност изследванията трябва да се извършват по-често. Например за биотехнологични, биологични и други активни субстанции със срок на годност една година или по-малко трябва да се вземат проби за стабилност и да се изследват всеки месец през първите три месеца и на тримесечни интервали след това. Когато съществуват данни, потвърждаващи, че стабилността на активната субстанция не е изложена на риск, могат да се редуцират интервалите на провеждане на специфичните изпитвания за стабилност (напр. на 9 месеца).

15.5.7. Когато е възможно, условията за съхранение, свързани със стабилността, трябва да са в съответствие с указанията за стабилност на ICH.

15.6. Определяне на срока на годност и дата за повторно изследване.

15.6.1. Когато междинен продукт предстои да бъде прехвърлен извън контрола на системата за управление на материалите на производителя и е определен срокът на годност или датата за повторно изпитване, трябва да има информация за стабилността (напр. публикувани данни и резултати от изследвания).

15.6.2. Срокът на годност или датата за повторно изследване на фармакологичноактивната субстанция трябва да се базира на оценката на данни,

получени от изследвания за стабилност. Обичайна практика е да се ползва дата за повторно изследване, а не дата на изтичане на срока на годност.

15.6.3. Предварителните срокове на годност или дати за повторно изследване на активни субстанции могат да се базират на експериментално произведени партиди, ако:

а) в производство на експерименталните партиди са използвани методи и процедури, които симулират крайния процес, който ще се използва в производство на партиди за търговско разпространение;

б) качеството на активната субстанция е представително за продукта, който ще се произвежда за търговско разпространение.

15.6.4. Трябва да се вземе представителна проба за повторно изследване.

15.7. Музейни мостри.

15.7.1. Опаковането и съхранението на музейни мостри се извършва с цел да бъдат използвани за възможно бъдещо изпитване на качеството на партидите активна субстанция, а не за целите на бъдещо изследване на стабилността.

15.7.2. Идентифицирани музейни мостри от всяка партида активна субстанция трябва да бъдат съхранявани една година след датата на изтичане на срока на годност на партидата, определен от производителя, или три години след нейното разпространение. За активни субстанции с дата за повторно изследване подобни музейни мостри се съхраняват три години след окончателното разпространение от производителя.

15.7.3. Музейните мостри трябва да бъдат съхранявани в същата опаковка, в която се съхраняват активните субстанции, или в такава, която е еквивалентна или по-защитена от търговската опаковка. Мострите трябва да са в количества, достатъчни за провеждане най-малко на два пълни анализа, а когато няма фармакопейна монография – два пълни анализа по спецификация.

16. Валидиране.

16.1. Политика на валидиране.

16.1.1. Необходимо е да се документира цялостната политика на предприятието за валидирането, целите и подхода към валидирането, вкл. валидирането на производствените процеси, процедурите за почистване, методите за анализ, процедурите за контрол по време на производствения процес, компютризираните системи и персоналът, отговорен за разработване, преглед, одобряване и документиране на всеки етап от валидирането.

16.1.2. Критичните параметри/характеристики трябва да бъдат идентифицирани по време на етапа на разработване или на базата на предишни данни. Трябва да бъдат определени и границите, необходими за възпроизводимите операции. Критичните параметри/характеристики трябва да включват:

а) определяне на активната субстанция от гледна точка на критичните продуктови характеристики;

б) идентифициране на параметрите на производствения процес, които могат да окажат влияние върху критичните качествени характеристики на активната субстанция;

в) определяне границите на всеки критичен параметър на производствения процес, който ще се използва при рутинно производство и контрол на процеса.

16.1.3. Валидирането трябва да обхваща операциите, определени като критични за качеството и чистотата на активната субстанция.

16.2. Валидационна документация.

16.2.1. Трябва да се утвърди писмен протокол за валидиране, който да определя начина на валидиране на съответния процес. Протоколът трябва да бъде прегледан и одобрен от звеното, отговорно за качеството, и други съответни звена.

16.2.2. Протоколът за валидиране трябва да определя критичните производствени стъпки и критериите за приемане, както и вида валидиране, който ще се проведе (ретроспективно, бъдещо, паралелно), и броя повторения на процеса.

16.2.3. Трябва да се изготвя доклад от валидирането с препратки към валидационния протокол, с обобщение на получените резултати, коментари за наблюдаваните отклонения и съответните заключения, вкл. и препоръки за промени с цел коригиране на недостатъците.

16.2.4. Всякакви отклонения от валидационния протокол трябва да бъдат документираны със съответните обяснения.

16.3. Квалификация.

16.3.1. Преди започване на дейностите по валидиране на процеса трябва да се извърши съответната квалификация на критичното оборудване и помощните системи. Квалификацията се извършва най-често чрез провеждане на следните дейности заедно или поотделно:

а) квалификация на дизайна: документирано потвърждение, че предложеният дизайн на съоръженията, оборудването или системите е подходящ за планираната цел;

б) инсталационна квалификация: документирано потвърждение, че оборудването или системите са инсталирани или модифицирани в съответствие с одобрения дизайн, препоръките на производителя и/или изискванията на потребителя;

в) операционна квалификация: документирано потвърждение, че оборудването или системите във вида, в който са инсталирани или модифицирани, функционират в предварително определените (очаквани) граници;

г) квалификация на поведението: документирано потвърждение на това, че оборудването и помощните системи, взети заедно, могат да функционират ефективно и възпроизводимо съгласно одобрените производствени методи и спецификации.

16.4. Подходи за валидиране на процеса.

16.4.1. Валидирането на процеса е документирано доказателство, че процесът, прилаган в установените параметри, може да функционира ефективно и възпроизводимо, за да се произведе междинен продукт или активна субстанция в съответствие с определените спецификации и качествени характеристики.

16.4.2. Съществуват три подхода за валидиране. Бъдещото (проспективно) валидиране е предпочитан подход, но има изключения, при които могат да се използват другите подходи.

16.4.3. Бъдещото валидиране обикновено се прилага за всички процеси, свързани с активни субстанции. Бъдещото валидиране, извършено за процес, свързан с активна субстанция, трябва да е приключено преди търговското разпространение на крайния ВМП, произведен от тази активна субстанция.

16.4.4. Паралелното валидиране може да бъде проведено, когато няма налични данни от идентични производствени дейности, тъй като са произведени ограничен брой партиди от тази активна субстанция или партидите активна субстанция се произвеждат рядко или се произвеждат посредством валидиран процес, който е бил променен. Преди

завършването на паралелното валидиране партидите могат да бъдат освободени и използвани в краен ВМП за търговско предлагане въз основа на резултатите от проведен пълен мониторинг и изпитване на партидите активна субстанция.

16.4.5. Изключение може да бъде направено при ретроспективно валидиране на добре установени процеси, които са били използвани и не са довели до значителни промени в качеството на фармакологичноактивната субстанция, в резултат на промени в изходните суровини, оборудването, системите, съоръженията или производствения процес. Този метод на валидиране може да бъде прилаган, когато:

а) критичните качествени характеристики и параметри на процеса са идентифицирани;

б) са установени подходящи критерии за контрол по време на производствения процес (in-process);

в) не са установени значителни проблеми в процеса/продукта, които могат да се дължат на причини, различни от грешка на оператора или оборудването и не са свързани с пригодността на оборудването;

г) са установени профили на примесите за съществуващите активни субстанции.

16.4.6. Партидите, избрани за ретроспективно валидиране, трябва да са представителни за всички партии, произведени през периода на преглед, вкл. и за тези, които не са отговорили на спецификациите. Избраните партии трябва да са достатъчно на брой, за да демонстрират постоянството на процеса. За осигуряване на данни за ретроспективното валидиране на процеса могат да се изследват и музейните мостри.

16.5. Програма за валидиране на процес.

16.5.1. Броят повторения на процеса с цел валидиране трябва да зависи от сложността на самия процес или обхвата и значимостта на предвидените промени в него. За бъдещото (проспективно) и паралелното валидиране е необходимо да се ползват като база три последователни производствени партии, но може да има ситуации, в които да са необходими допълнителни повторения, за да се докаже постоянството на процеса (напр. сложни процеси или процеси с удължено време за приключване). За ретроспективното валидиране трябва да се проучат данните от десет до тридесет последователни партии, за да се направи оценка на постоянството на процеса, но могат да се изследват и по-малко партии, ако това е обосновано.

16.5.2. Критичните за процеса параметри трябва да бъдат контролирани по време на валидирането на процеса. Не е необходимо да се включват параметри на процеса, които не са свързани с качеството, като някои променливи параметри, контролирани с цел да се намали потреблението на енергия или на оборудване.

16.5.3. Валидирането на процеса трябва да потвърждава, че профилът на примесите за всяка активна субстанция е в утвърдените граници. Профилът на примесите трябва да е по-добър или сравним с данни от предишни изпитвания и където е подходящо – с профила, определен по време на разработка на процеса или на партии, използвани за основни клинични и токсикологични изследвания.

16.6. Периодичен преглед на валидираните системи.

16.6.1. Системите и процесите трябва периодично да бъдат оценявани, за да се гарантира, че те функционират по правилен начин. Когато не са направени значителни промени в системата или процеса и прегледът на качеството потвърждава, че системата

или процесът произвежда постоянно материал, отговарящ на спецификациите, не е необходимо ревалидиране.

16.7. Валидиране на почистването.

16.7.1. Процедурите по почистване трябва да бъдат валидирани. Като цяло валидирането на почистването трябва да бъде насочено към етапите на производство, при които замърсяването или пренасянето на материалите носят най-голям риск за качеството на активните субстанции. Например при началните производствени процеси може да не е необходимо валидирането на процедурите за почистване на оборудването, ако остатъците се отстраняват при последващите етапи на пречистване.

16.7.2. Валидирането на процедурите за почистване трябва да отразява действителната схема на използване на оборудването. Ако с едно и също оборудване се произвеждат различни активни субстанции или междинни продукти и то се почиства чрез един и същ процес, за валидиране на почистването може да бъде избран представителен междинен продукт или активна субстанция. Този избор трябва да се основава на разтворимостта и трудността на почистване, както и на изчисление на границите за остатъци, основани на сила на действие, токсичност и стабилност.

16.7.3. Протоколът от валидиране на почистването трябва да описва оборудването, което ще се почиства, процедурите, материалите, приемливите нива на почистване, параметрите, които трябва да се наблюдават и контролират, както и методите за анализ. В протокола трябва да е вписан и видът на пробите, които ще се вземат, начинът на вземане и етикетиране.

16.7.4. Вземането на проби трябва да включва натриване, изплакване или други методи (напр. директно извличане), за да се открият разтворимите и неразтворимите остатъци. Използваните методи за вземане на проби трябва да позволяват количествено измерване на нивата на остатъците по повърхността на оборудването след почистването му. Вземането на проби чрез натривка може да е неподходящо, когато контактните повърхности на продукта не са леснодостъпни поради дизайна на оборудването и/или технологични ограничения (напр. вътрешни повърхности на маркучи, трансферни тръби, резервоари на реактори с малки отвори или за работа с токсични материали и малки сложни уреди, като микрогранулатори и микрофлуидизатори).

16.7.5. Трябва да се използват валидирани методи за анализ, които са достатъчно чувствителни, за да откриват остатъци или замърсители. Границите на откриване за всеки аналитичен метод трябва да са достатъчно чувствителни, за да се открие установеното приемливо ниво на остатъка или замърсителя. Трябва да се установи постижимото ниво на възстановяване на метода. Границите за остатъците трябва да са практически приложими, постижими, удостоверими и базирани на най-вредния остатък. Границите се определят на базата на най-малко познатото фармакологично, токсикологично или физиологично действие на активната субстанция или на нейния най-вреден компонент.

16.7.6. Проучванията на почистването и дезинфекцията на оборудването трябва да се отнасят до микробиологичното и ендотоксинното замърсяване за процесите, при които е необходимо да се намали общото микробно число или ендотоксините в активната субстанция, или други процеси, за които подобно замърсяване може да е от значение

(напр. нестерилни активни субстанции, използвани за производството на стерилни продукти).

16.7.7. След валидирането процедурите за почистване трябва да бъдат наблюдавани на определени интервали, за да се гарантира тяхната ефективност, когато се използват при рутинно производство. Когато е възможно, чистотата на оборудването може да бъде контролирана чрез аналитично изпитване и визуален преглед. Визуалният преглед позволява да се открият големи замърсявания, концентрирани на малки площи, които биха останали незабелязани при вземане на проби и/или при анализ.

16.8. Валидиране на методите за анализ.

16.8.1. Методите за анализ трябва да бъдат валидирани, освен ако методът е включен в съответната фармакопея или друг признат референтен стандарт. Въпреки това приложимостта на всички методи за анализ трябва да бъде потвърдена при реални условия и документирана.

16.8.2. Методите трябва да бъдат валидирани, за да са в съответствие с указанията на ИСН за валидиране на аналитични методи. Степента на валидирането трябва да отразява целта на анализа и етапа на производствения процес на активната субстанция.

16.8.3. Преди да се започне валидирането на методите за анализ, трябва да бъде извършено квалифициране на съответното аналитично оборудване.

16.8.4. Трябва да се водят документи с данни за всяка промяна на валидиран аналитичен метод. Тези данни трябва да включват причината за извършване на промяната и съответните данни, които удостоверяват, че измененият метод дава резултати, които са по-точни и по-надеждни от тези, получени при прилагане на първоначалния метод.

17. Контрол на промените.

17.1. Трябва да се утвърди система за контрол на промените с цел извършване оценка на всички промени, които могат да повлияят на производството и контрола на междинни продукти и активни субстанции.

17.2. Трябва да се изготвят и утвърдят писмени процедури за идентификация, документиране, преглед и одобрение на промени в изходните суровини, спецификациите, аналитичните методи, съоръженията, системите за поддръжка, оборудването (вкл. компютърния хардуер), етапите на производство, материалите за опаковане, етикетите и компютърния софтуер.

17.3. Всички предложения за промени, свързани с ДПП, трябва да бъдат изготвени, прегледани и одобрени от съответните организационни звена, а след това – и от звеното, отговорно за качеството.

17.4. Трябва да бъде оценено потенциалното влияние на предложените промени върху качеството на междинния продукт или активната субстанция. Наличието на процедура за класифициране може да помогне при определяне нивото на изследване, валидиране и документиране, необходими за обосноваване на промените във валидиран процес. Промените могат да бъдат класифицирани (напр. като малки или големи) в зависимост от естеството и степента им, както и от въздействието им върху процеса. Чрез научнообоснована оценка трябва да се определи какви допълнителни изпитвания и валидационни изследвания са подходящи, за да се докаже необходимостта от промяна във валидиран процес.

17.5. Когато се извършват одобрените промени, трябва да се предприемат мерки, които гарантират, че всички засегнати от тези промени документи са преразгледани.

17.6. След извършване на промяната трябва да се направи оценка на първите партии, произведени или изследвани съгласно нея.

17.7. Трябва да се направи оценка на потенциалната възможност критичните промени да повлияят върху установените дати за повторно изпитване или срока на годност. При необходимост пробите от междинния продукт или активната субстанция, произведена при условията на изменения процес, могат да бъдат включени в програма за ускорена стабилност и/или да бъдат добавени към програмата за мониторинг на стабилността.

17.8. Производителите на съответната фармацевтична форма ВМП трябва да бъдат уведомени за промени в установените производствени процедури и процедурите за контрол на процеса, които могат да повлияят на качеството на активната субстанция.

18. Отхвърляне и повторна употреба на суровини и материали.

18.1. Отхвърляне.

18.1.1. Междинни продукти и активни субстанции, които не отговарят на утвърдените спецификации, трябва да бъдат идентифицирани като неотговарящи и да бъдат поставени под карантина. Тези междинни продукти или активни субстанции могат да бъдат обработени повторно или преработени. Окончателното решение за отхвърлените суровини и материали трябва да бъде документирано.

18.2. Повторно обработване.

18.2.1. Допуска се включване на междинни продукти или активни субстанции, вкл. и такива, които не съответстват на стандарти или спецификации, обратно в производствения процес и допълнителното им обработване чрез повтаряне на етапа на кристализация или други подходящи химични или физични етапи на обработка (напр. дестилация, филтруване, хроматография, смилане), които са част от утвърдения производствен процес. Когато повторно обработване се прилага при много партии, е необходимо то да бъде включено като част от стандартния производствен процес.

18.2.2. Удължаването на даден производствен етап, след като изпитванията от контрола по време на производствения процес (in-process) са показали, че той е незавършен, се приема за част от нормалния производствен процес. Това не се счита за повторно обработване.

18.2.3. Въвеждането на нереагирани материали обратно в процеса и повтарянето на химична реакция се приема за повторна обработка, освен ако не представлява част от утвърдения процес. Такава повторна обработка трябва да се предшества от внимателна оценка, за да се потвърди, че качеството на междинния продукт или активна субстанция не се е влошило вследствие образуване на странични продукти или прекомерно реагирани материали.

18.3. Преработка на партии.

18.3.1. Преди да се вземе решение за преработка на партидите, които не отговарят на утвърдените стандарти или спецификации, се извършва изследване на причините за несъответствие.

18.3.2. Преработените партии трябва да бъдат подложени на подходяща оценка, изпитвания, тест за стабилност и документиране, за да бъде доказано, че преработеният продукт е с качество, еквивалентно на качеството, осигурено при оригинален

производствен процес. Паралелното валидиране е подходящо за валидиране на процедурите за преработване. То позволява изготвянето на протокол от прилагането на процедурата за преработка на партиди, начина на провеждането ѝ и очакваните резултати. Когато трябва да бъде преработена само една партида, може да бъде изготвен доклад и партидата да бъде освободена, ако отговаря на изискванията.

18.3.3. Необходимо е да се прилагат процедури за сравняване на профила на почистване на всяка преработена партида по отношение на партидите, произведени по утвърдения процес. Когато рутинните аналитични методи са неефективни за характеризиране на преработената партида, трябва да се използват допълнителни методи.

18.4. Възстановяване на материали и разтворители.

18.4.1. Възстановяване (от матерен разтвор или филтрати) на реактиви, междинни продукти или активни вещества се счита за приемливо, когато съществуват одобрени процедури за възстановяване и получените възстановени материали отговарят на съответните спецификации.

18.4.2. Възстановените разтворители могат да бъдат използвани повторно в същия или в друг процес или да бъдат смесени с други одобрени материали, ако процедурите за възстановяване са контролирани и управлявани така, че съответствието на възстановените разтворители със съответните стандарти е гарантирано.

18.4.3. Пресни и възстановени разтворители и реактиви могат да се комбинират, ако съответните изпитвания са показали тяхната пригодност за всички производствени процеси, в които те могат да се използват.

18.4.4. Използването на възстановени разтворители, матерен разтвор и други материали трябва да бъде документирано по подходящ начин.

18.5. Върнати продукти.

18.5.1. Върнатите междинни продукти и активни субстанции трябва да бъдат идентифицирани като такива и да се поставят под карантина.

18.5.2. Когато условията, при които върнатите междинни продукти или активни субстанции са били съхранявани или транспортирани преди или по време на връщането им или състоянието на контейнерите им предизвиква съмнения за тяхното качество, върнатите междинни продукти или активни субстанции трябва да се обработят повторно, да се преработят или да се унищожат.

18.5.3. Трябва да бъдат водени записи за всички върнати междинни продукти или активни субстанции. Документацията за всяко връщане включва:

- а) наименование и адрес на управление на получателя на стоката;
- б) наименование на междинния продукт или активната субстанция, партиден номер и количество;
- в) причина за връщането;
- г) начин на използване или унищожаване на върнатия междинен продукт или активна субстанция.

19. Рекламации и изтегляне от пазара.

19.1. Рекламациите, свързани с качеството, независимо дали са получени устно или писмено, трябва да бъдат документираны и проучени в съответствие с писмена процедура.

19.2. Записите за рекламациите трябва да включват:

- а) наименование и адрес на управление на получателя на стоката;
 - б) име, телефонен номер, а когато е възможно – и длъжност на лицето, подало рекламацията;
 - в) съдържание на рекламацията (вкл. наименование и партиден номер на активната субстанция);
 - г) дата на получаване на рекламацията;
 - д) първоначални действия (вкл. дата и данни за лицето, предприело действията);
 - е) последващи действия;
 - ж) съдържанието на отговора, изпратен на лицето, подало рекламацията (вкл. дата на изпращане на отговора);
- з) окончателно решение по отношение на партидата междинен продукт или активна субстанция.

19.3. Трябва да се поддържа архив на рекламациите, за да се даде възможност за оценка на тенденциите, честотата и сериозността им за предприемане на допълнителни, а ако се налага – и незабавни коригиращи действия.

19.4. Трябва да бъде разработена писмена процедура за условията на изтегляне на междинни продукти или активни субстанции от пазара.

19.5. Процедурата за изтегляне трябва да определя: лицата, участващи в оценката на информацията, и лицата, които трябва да бъдат информирани за изтеглянето; начина на изтеглянето и по-нататъшните действия по отношение на изтеглените продукти.

19.6. В случай на сериозна или животозастрашаваща ситуация трябва да се информират и да се потърси съдействие от местните, националните и/или международните компетентни органи за изтегляне на продукти от пазара.

20. Възлагателно производство и анализи.

20.1. Всички производители по договор (включително лаборатории) трябва да отговарят на изискванията на ДПП. Специално внимание трябва да се обърне на предпазването от кръстосано замърсяване и поддържането на проследимост.

20.2. Производителите по договор (включително лабораториите) трябва да бъдат оценени от възложителя, за да се гарантира съответствието с изискванията на ДПП на извършваните в обектите операции.

20.3. Трябва да се сключи договор между възложителя и изпълнителя, който определя детайлно отговорностите на страните, свързани с ДПП.

20.4. Договорът трябва да позволява на възложителя да инспектира помещенията за производство, контрол и съхранение на изпълнителя за установяване съответствието им с изискванията на ДПП.

20.5. Когато е сключен договор с подизпълнител, изпълнителят не може да прехвърля на трето лице извършването на дейности, които са му възложени по договора, без предварителна оценка и одобрение от възложителя.

20.6. Производствените и лабораторните записи трябва да бъдат съхранявани в обектите, в които се извършва съответната дейност, и да бъдат леснодостъпни.

20.7. Не трябва да се правят промени в процесите, оборудването, методите за изпитване, спецификациите или други условия по договора, освен ако възложителят е бил уведомен за това и е одобрил промените.

21. Представители, посредници, търговци, разпространители и лица, извършващи преупаковане и преетикетиране.

21.1. Приложимост.

21.1.1. Тази глава се отнася за всички лица, различни от първоначалния производител, които могат да търгуват, притежават, преопаковат, преетикетират, манипулират, разпространяват или съхраняват междинен продукт или активна субстанция.

21.1.2. Всички представители, търговци, разпространители, лица, извършващи преопаковане и преетикетиране, трябва да отговарят на изискванията за ДПП.

21.2. Проследимост на разпространяваните активни субстанции и междинни продукти.

21.2.1. Представителите, посредниците, търговците, разпространителите и лицата, извършващи преопаковане и преетикетиране, трябва да поддържат система за пълно проследяване на разпространяваните активни субстанции и междинни продукти. Документите, които трябва да бъдат съхранявани и да са на разположение, съдържат:

- а) наименование и адрес на управление на първоначалния производител;
- б) документ, удостоверяващ покупката;
- в) транспортни документи;
- г) документ, удостоверяващ получаването;
- д) наименование или означение на активната субстанция или междинния продукт;
- е) партиден номер;
- ж) записи от транспортирането и разпространението;
- з) всички оригинални аналитични сертификати, вкл. тези на първоначалния производител;
- и) дата за повторен анализ или дата на изтичане срока на годност.

21.3. Управление на качеството.

21.3.1. Представителите, посредниците, търговците, разпространителите и лицата, извършващи преопаковане и преетикетиране, трябва да разработят, документират и използват ефективна система за управление на качеството.

21.4. Преопаковане, преетикетиране и съхранение на активни субстанции и междинни продукти.

21.4.1. Преопаковането, преетикетирането и съхранението на активни субстанции и междинни продукти трябва да бъде извършвано при спазване изискванията на ДПП, за да се избегне смесване и/или загуба на идентичност на активната субстанция или междинния продукт.

21.4.2. Преопаковането се извършва при подходящи условия на средата, за да се избегне замърсяване или кръстосано замърсяване.

21.5. Стабилност.

21.5.1. Когато при преопаковането на междинен продукт или активна субстанция е използван различен тип контейнер от този на първоначалния производител, се извършва оценка на стабилността на съответния продукт, за да се гарантира посоченият срок на годност или датата за повторен анализ.

21.6. Обмяна на информация.

21.6.1. Представителите, посредниците, търговците, разпространителите и лицата, извършващи преопаковане и преетикетиране, трябва да осигуряват обмен на информация между производителя и крайния купувач за качеството на активната субстанция или междинния продукт, както и за всяка промяна в регулаторната рамка.

21.6.2. Представителите, посредниците, търговците, разпространителите и лицата, извършващи преупаковане и преетикетиране, които доставят активна субстанция или междинен продукт на купувач, трябва да му предоставят пълни данни за първоначалния производител, както и съответните партидни номера на доставяния продукт.

21.6.3. При поискване от органите на БАБХ представителите трябва да предоставят пълна информация за първоначалния производител на активната субстанция или междинен продукт. Първоначалният производител може да контактува с органите на БАБХ директно или чрез свои упълномощени представители в зависимост от правните взаимоотношения.

21.6.4. Трябва да се спазват специфичните изисквания към сертификатите за анализ.

21.7. Управление на дейности, свързани със сигнали, рекламации и изтегляне от пазара.

21.7.1. Представителите, посредниците, търговците, разпространителите и лицата, извършващи преупаковане и преетикетиране, трябва да поддържат архив на постъпилите сигнали, рекламации и изтегляния от пазара.

21.7.2. Когато ситуацията изисква, представителите, посредниците, търговците, разпространителите и лицата, извършващи преупаковане и преетикетиране, трябва да търсят съдействие при обработка на сигналите и рекламациите от първоначалния производител на активната субстанция или междинния продукт и/или от други клиенти, които може да са получили междинния продукт или активната субстанция, и/или от съответните компетентни органи за вземане на решение за по-нататъшни действия. Разследването на причините за рекламации и изтегляне на партии от пазара трябва да се извършва и документира от съответната страна в цялостната производствена схема и разпространителска мрежа.

21.7.3. Когато рекламацията е отправена към първоначалния производител на активната субстанция или междинния продукт, документацията по случая, водена от представителите, посредниците, търговците, разпространителите и лицата, извършващи преупаковане и преетикетиране, трябва да включва всеки отговор, получен от първоначалния производител на активната субстанция или междинния продукт.

21.8. Управление на върнати продукти.

Представителите, посредниците, търговците, разпространителите и лицата, извършващи преупаковане и преетикетиране, трябва да водят документация за върнатите активни субстанции и междинни продукти.

22. Специфични инструкции за производители на активни субстанции, получени чрез клетъчно култивиране/ферментация.

22.1. Общи положения.

22.1.1. Принципите на ДПП са валидни при производство на активни субстанции и междинни продукти, произведени чрез клетъчно култивиране или чрез ферментация, при използване на природни или рекомбинантни организми. Принципите на ферментацията са същите както за класическия процес за производство на малки молекули и за процеси, използващи рекомбинантни и нерекомбинантни организми за производство на протеини и/или полипептиди, но степента на контрол за биотехнологични процеси, използвани за производство на протеини и полипептиди, е по-висока от тази за класическите ферментационни процеси.

22.1.2. Терминът „биотехнологичен процес“ се отнася за използването на клетки или организми, получени или модифицирани от рекомбинантна ДНК, хибридни клетки или други технологии за производство на активни субстанции. Активните субстанции, произведени при биотехнологичен процес, обикновено се състоят от високомолекулни вещества (напр. протеини и полипептиди). Някои нискомолекулни активни субстанции (напр. антибиотици, аминокиселини, витамини и въглехидрати) също може да бъдат произвеждани по рекомбинантна ДНК технология. Нивото на контрол за този тип активни субстанции е подобно на това за класическата ферментация.

22.1.3. Терминът „класическа ферментация“ се отнася за онези процеси за производство на активни субстанции, при които се използват микроорганизми, съществуващи в природата, и/или такива, модифицирани по конвенционални методи – облъчване или химически индуцирана мутагенеза. Активните субстанции, произведени чрез класическа ферментация, обикновено са нискомолекулни вещества. Такива са антибиотиците, аминокиселините, витамините и въглехидратите.

22.1.4. Производството на активни субстанции или междинни продукти от клетъчни култури или ферментация включва биологични процеси, като култивиране на клетки или екстракция и пречистване на материали от живи организми. Възможно е да има и допълнителни производствени етапи (напр. физикохимично модифициране), които са част от производствения процес. Използваната изходна суровина може да бъде източник на микробиологично замърсяване. В зависимост от източника, метода за изготвяне и бъдещата употреба на активната субстанция или междинния продукт може да се наложи извършване на контрол и мониторинг на наличните микроорганизми, вирусната контаминация и/или на ендотоксините по време на производството.

22.1.5. Трябва да бъде осигурен контрол на всеки етап от производството, за да бъде гарантирано качеството на междинния продукт и/или активната субстанция, вкл. и на предшестващите производствени етапи (напр. създаване на клетъчна банка). Този раздел обхваща клетъчното култивиране/ферментация от момента, в който пробата с клетъчната култура се влага в производството.

22.1.6. За да бъде намален до минимум рискът от замърсяване, е необходимо използването на подходящо оборудване и провеждането на съответния контрол на средата. Критериите за качество на производствената среда и честотата на наблюдение зависят от производствения процес и технологичните условия (отворена, затворена или изолирана система).

22.1.7. Контролът на процеса трябва да включва:

- а) поддържане на работна клетъчна банка – когато е необходимо;
- б) точна инокулация и нарастване на културата;
- в) контрол на критичните операционни параметри по време на ферментацията/култивирането на клетки;
- г) мониторинг на процеса за растеж, жизнеспособност и продуктивност на клетките;
- д) добива и процедурите по пречистване, които отстраняват клетки, клетъчни остатъци и компоненти на средата по време на предпазването на междинния продукт или активната субстанция от замърсяване (особено микробиологично) и от загуба на качество;
- е) мониторинг на определени етапи от производството на наличните микроорганизми, а когато е необходимо – и на нивото на ендотоксини;

ж) мерки за вирусна безопасност, както е описано в ICH ръководството Q5A „Качество на биотехнологичните продукти: Оценка на вирусната безопасност на биотехнологични продукти, получени от клетъчни линии от човешки или животински произход“.

22.1.8. Отстраняването на части от средите, клетъчни протеини, примеси, свързани с процеса или с продукта, както и на замърсители, трябва да бъде доказано.

22.2. Поддържане на клетъчна банка и съхранение на данните.

22.2.1. Достъпът до клетъчните банки трябва да бъде ограничен само за упълномощен персонал.

22.2.2. Клетъчните банки трябва да бъдат съхранявани при условия, необходими за поддържането на жизнеспособност и предотвратяване на замърсяване.

22.2.3. Използването на флаконите с проби от клетъчната банка трябва да бъде документирано, а протоколите – съхранявани.

22.2.4. Клетъчните банки трябва да бъдат периодично проверявани за пригодността им за употреба, както е описано в ICH ръководството Q5D „Качество на биотехнологичните продукти: Получаване и характеризиране на клетъчни субстрати, използвани за производството на биотехнологични/биологични продукти“.

22.3. Клетъчна култура/ферментация.

22.3.1. Когато е необходимо асептично прибавяне на клетъчни субстрати, среди, буфери и газове, по възможност трябва да бъдат използвани затворени или изолирани системи. Ако инокулацията от първоначалния съд или последващият пренос и добавяне на материали (напр. среди и буфери) се извършват в отворен съд, трябва да се извършва контрол и да са на разположение подходящи процедури за свеждане до минимум на риска от замърсяване.

22.3.2. Когато качеството на активната субстанция може да бъде повлияно от микробно замърсяване, манипулациите с използване на отворени съдове трябва да бъдат извършвани в специални помещения, безопасни за работа с биологични материали, или в среда, контролирана по подходящ начин.

22.3.3. Персоналът трябва да бъде подходящо облечен и да прилага съответни предпазни мерки при работа с културите.

22.3.4. Критичните работни параметри (напр. температура, рН, степен на разклащане, прибавяне на газове и налягане) трябва да бъдат контролирани, за да се осигури съответствие с утвърдения процес. Контролира се клетъчен растеж, жизнеспособност (за повечето процеси с клетъчни култури), а когато е необходимо – и продуктивността. Критичните параметри може да се изменят при различните процеси, а за класическата ферментация може да не се налага да се контролират някои параметри (напр. жизнеспособност на клетките).

22.3.5. Оборудването за получаване на клетъчни култури трябва да бъде почиствано и дезинфекцирано след употреба. Оборудването за ферментация трябва да бъде почиствано и дезинфекцирано или стерилизирано.

22.3.6. Когато е необходимо да се защити качеството на активната субстанция, хранителната среда трябва да бъде стерилизирана преди употреба.

22.3.7. На място трябва да има подходящи процедури, за да бъде регистрирано наличието на примеси и да се определят мерките, които трябва да бъдат взети. Трябва да бъдат включени процедури за определяне на въздействието на замърсяването върху

продукта, както и процедури за деконтаминация на оборудването и привездането му в състояние, подходящо за употреба при следващи партии. Чужди организми, установени по време на ферментационния процес, трябва да бъдат идентифицирани и да се оцени ефектът от тяхното присъствие върху качеството на продукта. Резултатите от такива оценки трябва да се вземат под внимание при определяне на предназначението на произведения материал.

22.3.8. Случаите на замърсяване трябва да бъдат документирани.

22.3.9. За да се сведе до минимум рискът от кръстосано замърсяване при използването на едно и също оборудване за много продукти, може да се провеждат допълнителни изпитвания след почистването между различните произведени продукти.

22.4. Събиране на добива, изолиране и пречистване.

22.4.1. Етапите на събиране за отстраняване на клетки или клетъчни компоненти или след клетъчно разрушаване трябва да бъдат извършвани в помещения и с оборудване, устроени по начин, свеждащ до минимум риска от замърсяване.

22.4.2. Процедурите по събиране и пречистване, свързани с отстраняване или инактивиране на произвеждащ организъм, отпадни клетъчни продукти и хранителна среда, трябва да са подходящи, за получаване на междинен продукт или активна субстанция с постоянно качество, като същевременно свеждат до минимум разграждането, замърсяването и загубата на качество.

22.4.3. Оборудването трябва да бъде внимателно почиствано, а при необходимост – и дезинфекцирано след употреба. Многократна последователна употреба на оборудването за производство, без да бъде почиствано между отделните партии, може да се допусне само в случай, че качеството на междинния продукт или активната субстанция не е застрашено.

22.4.4. В случай че се използва отворена система, пречистването трябва да бъде извършвано при условия на средата, подходящи за запазване на качеството на продукта.

22.4.5. Допълнителен контрол (напр. използване на специални хроматографски смоли или допълнителни изпитвания) е необходим в случаите, когато оборудването е предназначено за производство на много видове продукти.

22.5. Отстраняване/инактивиране на вируси се извършва съгласно ICH ръководството Q5A.

22.5.1. Етапите на отстраняване и инактивиране на вируси са критични за някои процеси и трябва да бъдат провеждани само в рамките на валидирани процеси.

22.5.2. Трябва да бъдат взети подходящи предпазни мерки за недопускане на евентуално замърсяване с вируси както по време на предшестващите, така и на последващите отстраняването/инактивирането на вирусите етапи. Открити към околната среда процеси се извършват в зони, отделени от други производствени дейности и оборудвани с отделна климатична система.

22.5.3. По принцип едно и също оборудване не трябва да се използва за различни етапи на пречистване. Ако все пак бъде използвано, то трябва да бъде почиствено и дезинфекцирано по подходящ начин преди повторна употреба. Трябва да бъдат взети подходящи предпазни мерки, за да се предотврати пренасяне на вируси от предишен етап чрез оборудването или средата.

23. Активни субстанции за клинични изпитвания.

23.1. Общи положения.

23.1.1. Изискванията, прилагани при производството на активни субстанции за клинични изпитвания, трябва да бъдат в съответствие с етапа на разработване на ВМП, съдържащ съответната активна субстанция.

23.1.2. Процедурите за производство и анализ трябва да бъдат разработени по начин, който осигурява съответствието им за преминаване от предклинична към клинична фаза на изпитване. Когато разработването на ВМП достигне етапа, при който активната субстанция е произведена за влагане във ВМП, предназначен за клинични изпитвания, производителите трябва да гарантират, че активните субстанции са произведени в подходящи помещения и при използването на подходящи процедури за производство и контрол, което гарантира качеството на субстанцията.

23.2. Качество.

23.2.1. При производството на активни субстанции за клинични изпитвания следва да се прилагат подходящи концепции съгласно ДПП и подходящ механизъм за одобряване на всяка партида.

23.2.2. Трябва да бъде създадено звено по качеството, независимо от производството, което да одобрява или отхвърля всяка партида активни субстанции, предназначени за клинични изпитвания.

23.2.3. Някои от изпитванията, които се извършват от звеното по качество, могат да бъдат извършени и от друго организационно звено на производителя.

23.2.4. Мерките по качеството трябва да включват система за изпитвания на изходните суровини, опаковъчните материали, междинните продукти и активните субстанции.

23.2.5. Всички проблеми, свързани с производствения процес и качеството, трябва да бъдат оценявани.

23.2.6. Етикетването на активните субстанции за клинични изпитвания трябва да бъде контролирано по подходящ начин и да се обозначи, че материалът е предназначен за клинични изпитвания.

23.3. Помещения и оборудване.

23.3.1. През всички етапи на клиничното разработване, включително използването на малки мощности или лаборатории за производство на активни субстанции за клинични изпитвания, трябва да има разработени процедури, гарантиращи, че оборудването е калибрирано, чисто и подходящо за целта.

23.3.2. Процедурите за използване на производствените мощности трябва да осигуряват управление на материалите по начин, който гарантира намаляване до минимум на риска от замърсяване и кръстосано замърсяване.

23.4. Контрол на изходните суровини.

23.4.1. Резултатите от проведените изпитвания на изходните суровини, използвани при производството на активни субстанции за клинични изпитвания, трябва да бъдат оценявани или да се провеждат изпитвания за идентичност, когато изходните суровини са получени със сертификат за анализ от доставчика. Когато материалът се определя като опасен, анализът на доставчика е достатъчен.

23.4.2. В някои случаи приложимостта на изходната суровина може да бъде определена по-добре преди употребата ѝ на базата на приложимостта при реакции в малки мащаби (полупромишлени), а не само на базата на аналитични изпитвания.

23.5. Производство.

23.5.1. Производството на активни субстанции за клинични изпитвания трябва да бъде документирано в лабораторни дневници, партидна документация или по друг подходящ начин. Тези документи трябва да съдържат информация за използваните суровини, оборудване, процеси и научни наблюдения.

23.5.2. Количеството на очакваните добиви може да не бъде толкова прецизно определено предварително, както се изисква за количеството очаквани добиви при производство на активни субстанции, предназначени за производство на ВМП за пазара. Не се изисква проучване на измененията на добива.

23.6. Валидиране.

23.6.1. Валидирането на процес за производство на активни субстанции за клинични изпитвания по принцип е неприложимо, когато е произведена само една партида активна субстанция или когато промените в процеса на разработване на активната субстанция правят възпроизводството на партидата трудно или неточно. Комбинацията между контрол, калибриране, а когато е възможно – и квалификация на оборудването, гарантира качество на активните субстанции по време на фазата на разработка.

23.6.2. Валидирането на процеса трябва да бъде проведено в съответствие с т. 16, когато партидите са произведени с търговска цел, дори и в случаите, когато партидата е произведена като пилотна или в малки размери.

23.7. Промени.

По време на разработването може да настъпят промени, тъй като в процеса се придобиват познания и производството се оптимизира. Всяка промяна в производството, спецификациите или процедурите за анализ трябва да бъде документирана.

23.8. Лабораторен контрол.

23.8.1. Когато аналитичните методи, използвани за оценка на партидата активна субстанция за клинични изпитвания още не са валидирани, това трябва да бъде научнообосновано.

23.8.2. Трябва да се прилага система за запазване на мостри от всяка партида, която гарантира, че достатъчно количество от всяка мостра е запазено за определен период от време след момента на одобряване, завършване или прекъсване на процедурата по изпитване.

23.8.3. За съществуващите активни субстанции за клинични изпитвания крайната дата на срока на годност и датата за повторен анализ се посочват, както е описано в т. 15.6. За нови активни субстанции посоченото в т. 15.6 по принцип е неприложимо за ранните етапи на клинични изпитвания.

23.9. Документация.

23.9.1. Трябва да се прилага система, която да гарантира, че информацията, събрана по време на разработването и производството на активни субстанции за клинични изпитвания, е документирана и е на разположение.

23.9.2. Разработването и прилагането на аналитични методи, използвани при освобождаване на партиди активни субстанции за клинични изпитвания, трябва да бъдат документираны по подходящ начин.

23.9.3. Трябва да се прилага система за съхранение на производствени и контролни записи и документация, която гарантира, че документацията се съхранява достатъчно време след одобряване, завършване или прекъсване на процедурата по изпитване.

Глава трета

ДОПЪЛНИТЕЛНИ ИЗИСКВАНИЯ ПРИ ПРОИЗВОДСТВОТО НА РАЗЛИЧНИ КАТЕГОРИИ ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИ ПРОДУКТИ

Раздел I

Производство на стерилни ветеринарномедицински продукти

Принципи

При производството на стерилни ВМП трябва да се спазват специални изисквания, за да се намалят до минимум рисковете от микробиологична, механична и пирогенна контаминация (замърсяване). Това производство зависи до голяма степен от уменията, квалификацията и съзнанието на персонала. Осигуряването на качеството на ВМП е особено важно и при този тип производство трябва точно да се спазват разработени и валидирани в съответствие с изискванията за ДПП методи за производство и контрол. Стерилността и други качествени показатели не могат да се гарантират само с изпитване на крайните процеси и крайния ВМП.

В този раздел не се посочват методи за определяне качеството на въздуха, повърхностите и др. по отношение на микробиологичното замърсяване и съдържание на механични частици. Тези методи са описани в други документи – напр. стандартите EN/ ISO.

1. Общи положения.

1.1. Производството на стерилни ВМП трябва да се извършва в чисти помещения, достъпът до които се осъществява чрез въздушни шлюзове за персонала и/или за съоръженията, суровините и материалите. Чистите помещения трябва да отговарят на определени стандарти за чистота и да са снабдени с въздух, който преминава през филтри с подходяща ефективност.

1.2. Различните операции по подготовка на отделните съставки, на крайния ВМП, както и пълненето трябва да се осъществяват в отделни зони, отговарящи на показателите за чисти помещения. Производствените операции са разделени в две категории: първи са тези, при които ВМП подлежи на стерилизация, а втори – тези, при които всички или някои от етапите се провеждат асептично.

1.3. Чистите помещения за производство на стерилни ВМП се класифицират в зависимост от изискваните характеристики за средата. За всяка производствена операция се изисква съответната степен на чистота на средата за намаляване до минимум риска от замърсяване на ВМП или използваните суровини и материали с микроорганизми или механични частици.

За да се постигнат изискванията за чистота „по време на работа“, чистите зони трябва да бъдат проектирани така, че да бъде постигнато определено ниво на чистота на въздуха „по време на почивка“. Режим „по време на почивка“ е налице, когато инсталациите са изградени, цялото производствено оборудване е монтирано и готово за използване в съответствие с производствения процес, но персоналят е извън производствените помещения. Режим „по време на работа“ е налице, когато инсталациите функционират в определения технологичен режим с необходимия брой персонал. Режими „по време на почивка“ и „по време на работа“ трябва да бъдат

определени за всяко чисто помещение. За производството на стерилни ВМП в зависимост от вида на производствените операции помещенията се разделят на четири категории:

а) категория „А“ е локална зона, в която се извършват всички операции, носещи най-висока степен на риск за качеството на продукта (напр. пълнене на ампули или флакони, запояване на ампули или запушване на флакони, боравене с отворени флакони или ампули, производство на асептични продукти). Обикновено условията за тази категория се осигуряват чрез работещи устройства с ламинарен поток на въздуха. Системата за ламинарен поток на въздуха трябва да осигури хомогенен поток въздух със скорост 0,36 – 0,54 m/s, когато се използва в отворено чисто помещение. Поддържането на ламинарния поток трябва да бъде доказано и валидирано. Еднопосочен ламинарен въздушен поток и ниски скорости могат да се използват в затворени изолатори и ламинарни боксове;

б) категория „В“ е зона, където се осъществява асептично приготвяне и пълнене на ампули и флакони и е фон за зона от категория „А“;

в) категории „С“ и „D“ са зони, в които се осъществяват по-малко критични етапи при производството на стерилни ВМП.

1.4. Чистите помещения и устройствата за чист въздух трябва да се класифицират съгласно ISO EN ISO 14644-1. Тази класификация трябва ясно да се диференцира от мониторинга на производствената среда.

Максимално допустимата концентрация на въздушните частици за всяка категория зони е дадена в следната таблица:

Категория зона	Максимално допустим брой на частиците в куб. м			
	по време на почивка		по време на работа	
	0,5 µm	5 µm	0,5 µm	5 µm
„А“	3 520	20	3 520	20
„В“	3 520	29	352 000	2 900
„С“	352 000	2 900	3 520 000	29 000
„D“	3 520 000	29 000	не се определя	не се определя

1.5. При класифицирането на зони от категория „А“ се вземат проби от въздуха с минимален обем от 1 м³.

За зони от категория „А“ класификацията на въздушните частици е по ISO 4.8 и е определена в границите $\geq 5,0 \mu\text{m}$.

За зони от категория „В“ (по време на почивка) класификацията на въздушните частици е по ISO 5 за двата размера частици. За категория „С“ (в почивка и по време на работа) класификацията на въздушните частици е по ISO 7 и съответно по ISO 8. За

категория „D“ (по време на почивка) класификацията за въздушните частици е по ISO 8.

За класифициране се използва методология EN/ISO 14644-1, която определя минималния брой места за вземане на проби и размера на пробата въз основа на категорията, размера на най-големите частици и начина на оценка на събраните данни.

1.6. За класифициране може да се използват преносими броячи за вземане на проби с къса дължина на събирателните тръби поради относително по-високата степен на преципитация на частиците $\geq 5,0\mu\text{m}$ в системите за вземане на проби с големи дължини на тръбите. Изокинетични глави за вземане на проба може да се използват в системи с еднопосочен въздушен поток.

1.7. Класификация „по време на работа“ може да бъде демонстрирана при нормална експлоатация, при симулиране на операции или по време на междинно пълнене, като в тези случаи се изисква симулация на най-лошия случай. В EN ISO 14644-2 е посочена информация за тестовете за демонстриране на непрекъснато съответствие с изискванията на установената категория чистота.

2. Мониторинг на чистите помещения и устройства с чист въздух.

2.1. На чистите помещения и устройствата с чист въздух трябва периодично да се извършва мониторинг по време на работа на базата на извършена оценка на риска и на резултатите, получени по време на класифицирането на чистите помещения и/или на устройствата с чист въздух.

2.2. За зоните от категория „A“ мониторинг на частиците се извършва през целия период на критичния процес, включително подготовката на оборудването, с изключение на случаите, когато има опасност да се повреди броячът на частици от замърсявания по време на процеса или друга опасност (напр. живи организми или радиологична опасност). В такива случаи мониторинг на частиците по време на подготовката на оборудването се извършва, преди тези рискове да са възникнали. Мониторинг се извършва и по време на симулирана операция. В зоните от категория „A“ мониторинг се извършва с такава честота и с такъв размер на пробите, че всяка външна намеса, случайни събития и нарушения на системата да се установяват и да се подава сигнал при нарушаване на допустимите граници. Приема се, че невинаги е възможно да се демонстрират ниските нива на частици $\geq 5,0\mu\text{m}$ на мястото на пълнене, по време на процеса на пълнене, поради образуването на частици или капчици от самия продукт.

2.3. Препоръчително е подобна система да се използва и в зони от категория „B“, въпреки че честотата на вземане на проби може да бъде намалена. Значението на системата за мониторинг на частици се определя от ефективността на разделяне между съседни зони от категории „A“ и „B“. В зоните от категория „B“ мониторингът се извършва с такава честота и такъв размер на пробите, че промените в нивата на замърсяване и нарушенията на системата да бъдат установявани и да се подава сигнал при нарушаване на допустимите граници.

2.4. Системите за мониторинг на частиците може да се състоят от независими броячи на частици, от мрежа от последователни места за вземане на проби, свързани посредством колектор с единен брояч, или от комбинация от двете. Избраната система трябва да бъде подходяща за размера на частиците, за които е предназначена.

Когато се използват отдалечени системи за вземане на проби, трябва да се вземат под внимание дължината на тръбите и радиусът на извивките им с оглед загубите на частици в тръбопроводите. Изборът на система за мониторинг трябва да е съобразен с евентуалните рискове, произтичащи от използваните в производствената операция материали (напр. включващи живи организми или радиофармацевтични материали).

2.5. Размерът на вземаните за целите на мониторинга проби чрез използване на автоматизирани системи обикновено е функция на честотата на вземане на проби от използваната система. Не е необходимо обемът на пробата да бъде същият като този, използван при класифицирането на чистите помещения и устройствата с чист въздух.

2.6. В зони от категории „А“ и „В“ мониторингът на концентрацията на частиците с размери $\geq 5,0 \mu\text{m}$ е от голямо значение, тъй като е важен инструмент за ранно откриване на отклонения. Периодичното идентифициране на частици $\geq 5,0 \mu\text{m}$ може да бъде невярно поради електронен шум, светлина от странични източници, случайност и т.н., но последователното или редовно отчитане на ниски нива може да е показател за евентуално събитие, довело до контаминация, и следва да бъде проучено. Такова събитие може да бъде ранна повреда в системата за отопление, вентилация и климатизация (HVAC), повреда на оборудването за пълнене или да се дължи на недобри практики при подготовка на машините и по време на рутинните операции.

2.7. Границите за частиците, посочени в таблицата за режим „по време на почивка“, трябва да бъдат достигнати след кратък период на престой, с приблизителна продължителност 15 – 20 минути, без присъствие на персонал и след приключване на операцията.

2.8. Мониторингът на зоните от категории „С“ и „D“ по време на работа трябва да се извършва в съответствие с принципите за управление на риска за качеството. Изискванията и границите за сигнализиране/действие зависят от характера на извършваните операции, но препоръчителният период на престой трябва да бъде спазен.

2.9. Други характеристики (напр. температура и относителна влажност) зависят от продукта и естеството на извършваните операции. Тези параметри не трябва да влияят негативно на определените стандарти за чистота.

2.10. Примери за операции, които могат да се извършват в съответната категория чистота, са посочени в таблицата по-долу (виж също точки от 5.1 до 6.5):

Категория	Примери за операции за крайна стерилизация на продукти (виж т. 5.1 – 5.3)
„А“	Пълнене на продукти с висока степен на риск
„С“	Приготвяне на разтвори с висока степен на риск; пълнене на продукти
„D“	Приготвяне на разтвори и компоненти за последващо пълнене

Категория	Примери за операции за асептично приготвяне на продукти (виж т. 6.1. – 6.5)
„А“	Асептично приготвяне и пълнене
„С“	Приготвяне на разтвори, подлежащи на последващо филтриране
„D“	Боравене с компоненти след измиване

2.11. В помещенията, в които се извършват асептични операции, мониторингът трябва да се осъществява с необходимата честота при използване на съответните методи (седиментационен, волуметричен въздух и вземане на проби от повърхности (напр. с тампони и контактни петри). Използваните методи за вземане на проби по време на операция не трябва да влияят негативно на контролираните зони. Резултатите от мониторинга трябва да се вземат предвид при оценка на партидната документация за освобождаване на крайния продукт. След приключване на критични операции трябва да бъде извършван мониторинг на повърхностите и персонала. Допълнителен микробиологичен мониторинг е необходим и извън производствените операции (напр. след валидиране на системите, почистване и хигиенизиране).

2.12. Препоръчителни граници за осъществяване на микробиологично наблюдение на чистите зони по време на производството:

Препоръчителни граници за микробиологично замърсяване (а)				
Категория	Проби от въздуха, cfu/m ³	Петри (диам. 90 mm) cfu/4 часа (б)	Контактни петри (диам. 55 mm) cfu/петри	Намазка от ръкавица с пет пръста cfu/ръкавица
„А“	< 1	< 1	< 1	< 1
„В“	10	5	5	5
„С“	100	50	25	-
„D“	200	100	50	-

Забележки:

(а) средни стойности;

(б) продължителността на излагане на отделните петри за по-малко от 4 часа.

2.13. За резултатите от мониторинга на механични частици и микробно замърсяване трябва да бъдат определени подходящи граници за предупреждение и предприемане на действия. В стандартните оперативни процедури трябва да са описани мерките, които се предприемат, когато тези стойности бъдат превишени.

3. Технология на изолаторите.

3.1. Използването на технологията на изолаторите има за цел да намали влиянието на човека в зоните, в които се извършват операции, изискващи висока степен на чистота, и значително да намали риска от микробно замърсяване от средата на асептично приготвените ВМП. Изолационната технология позволява употребата на различни конструкции изолатори и свързващи звена. Изолаторите и фоновата среда трябва да са конструирани така, че да се постигне изискващото се качество на въздуха за съответните зони. Изолаторите са конструирани от различни материали, които в по-голяма или в по-малка степен позволяват пробиви и изтичане, съответно замърсяване на продукта. Оборудването за транспортиране може да варира от устройства с единични и двойни врати до напълно херметизирани системи, включващи апарати за стерилизация. Пренасянето на материали във и извън изолатора е един от най-големите потенциални източници за замърсяване. Цялата вътрешна среда на изолатора представлява зона, в която се извършват манипулации, имащи най-голямо значение за качеството на крайния ВМП независимо дали е налице устройство, създаващо ламинарен въздушен поток. Класификацията на въздуха, необходим като фонова среда за изолатора, зависи както от конструкцията на изолатора, така и от вида на ВМП, произвеждани в него. Чистотата на въздуха се контролира, като за асептичните процеси трябва да е най-малко категория „D“.

3.2. Всеки изолатор може да бъде въведен в експлоатация само след подходящо валидиране. При валидирането се вземат предвид критичните фактори от технологията на изолатора – качеството на въздуха във и извън изолатора (фона), санирането на изолатора, процеса на пренасяне на суровини, материали и готови ВМП и целостта на изолатора.

3.3. Трябва да се провежда периодичен мониторинг, включващ многократно изпитване за евентуални пробиви по конструкцията, както и на системата „ръкави/ръкавици“, използвана от персонала за осъществяване на всички манипулации в изолатора.

4. Технология за бластване, пълнене и затваряне.

4.1. Оборудването за бластване, пълнене и затваряне се конструира по начин, който позволява един непрекъснат процес, състоящ се от формиране на опаковките от термопластичен гранулат, тяхното пълнене и впоследствие затваряне да се извършва от специално предназначена за целта машина. Оборудването за бластване, пълнене и затваряне, използвано за асептични производства, което е снабдено с ефективен поток въздух с характеристики на категория „A“, може да бъде инсталирано в помещения, чиито характеристики отговарят най-малко на категория „C“, при условие че персоналят използва облекло, предназначено за работа в категория „A“/„B“. Средата трябва да отговаря на изискванията за съдържание на жизнеспособни и нежизнеспособни остатъци в режим на почивка и само на жизнеспособни остатъци – по време на работа. Оборудването за бластване, пълнене и затваряне, използвано за производство на продукти, при които се изисква термична стерилизация, трябва да бъде инсталирано в помещения, отговарящи на категория „D“.

4.2. Използването на тази специална технология налага производителят да обърне специално внимание на следното:

- а) конструкция на оборудването и квалификация;

- б) валидиране на възпроизводимостта на почистването и стерилизацията на място;
- в) фоновата среда на чистото помещение, в което оборудването е монтирано;
- г) облекло и обучение на персонала;
- д) интервенция в критичните зони на оборудването, включващи всички асептични действия преди започване на пълнене.

5. Крайно стерилизиране на продукти.

5.1. Приготвянето на компонентите и повечето продукти, подлежащи на крайно стерилизиране, трябва да се осъществява в работна среда, отговаряща най-малко на категория „D“, за да се намали рискът от замърсяване с микроорганизми и частици, подходяща за последващо филтриране и стерилизация. Когато е налице висок или необичаен риск от замърсяване на продукта с микроорганизми (напр., когато продуктът е идеална среда за развитие на микроорганизми или когато е налице дълъг период между пълненето и стерилизацията или процесът невинаги протича в затворени съдове), приготвянето на компонентите трябва да се извършва в работна среда, отговаряща най-малко на категория „C“.

5.2. Пълненето на продукти, подлежащи на крайно стерилизиране, се осъществява в работна среда, отговаряща най-малко на категория „C“.

5.3. Когато продуктът е подложен на необичаен риск от замърсяване от средата (напр., когато операцията пълнене протича бавно или контейнерите са с широки гърла, или по необходимост са изложени отворени в продължение на няколко секунди на въздействието на средата, преди затварянето им), е необходимо процесът пълнене да се осъществява в работна среда от категория „A“ при фоновата среда най-малко от категория „C“.

6. Асептично приготвяне.

6.1. След измиване компонентите се обработват в работна среда, отговаряща най-малко на категория „D“. Манипулации със стерилни изходни материали или компоненти, които не подлежат на последващо стерилизиране или филтриране чрез филтри, задържащи микроорганизмите, се провеждат в работна среда, отговаряща на категория „A“, и фоновата среда, отговаряща на категория „B“.

6.2. Приготвянето на разтвори, които ще бъдат стерилно филтрирани, се осъществява в работна среда, отговаряща на категория „C“. Когато разтворът няма да бъде подлаган на стерилно филтриране, приготвянето на материали и продукти се осъществява в работна среда, отговаряща на категория „A“, и фоновата среда, отговаряща на категория „B“.

6.3. Обработката и пълненето на асептично приготвени продукти се осъществяват в работна среда, отговаряща на категория „A“, и фоновата среда, отговаряща на категория „B“.

6.4. Пренасянето на частично затворени контейнери, използвани в процеса на лиофилизация, до момента на тяхното пълно затваряне може да се осъществява или в работна среда, отговаряща на категория „A“, и фоновата среда, отговаряща на категория „B“, или в затворени контейнери във фоновата среда от категория „B“.

6.5. Изготвянето и пълненето на стерилни унгвенти, кремове, суспензии и емулсии се извършва в работна среда, отговаряща на категория „A“, при фоновата среда, отговаряща на категория „B“, когато продуктът е изложен пряко на въздействието на средата и не се подлага на по-нататъшно филтриране.

7. Персонал.

7.1. В чистите зони присъства само необходимият персонал. Това е особено важно при асептичните процеси. Наблюдението и контролът се извършват, доколкото е възможно, извън чистите зони.

7.2. Персоналът (включително и заетият в почистването и поддържането), работещ в такива зони, подлежи на периодично обучение относно изискванията за производство на стерилни продукти. Обучението трябва да включва запознаване с принципите на общата хигиена, както и с основните принципи на микробиологията. Достъпът на външни лица (напр. лица по поддръжката), които не са преминали такова обучение, се осъществява след инструктиране и съответен надзор.

7.3. В зоните за стерилни продукти не трябва да се допуска персонал, зает с производството на други продукти от животински или микробиологичен произход, освен ако не се спазват специално утвърдени процедури, уреждащи правилното влизане и поведение.

7.4. От особено значение е поддържането на високи стандарти за лична хигиена и чистота. Персоналът, зает в производството на стерилни продукти, трябва да бъде инструктиран да докладва при наличие на условия за отделяне на необичайни по количество и вид замърсители. Желателно е да се провеждат периодични здравни прегледи за такива условия. Решение за необходимите мерки по отношение на персонал, който е потенциален източник на микробиологично замърсяване, трябва да бъде взето от определено компетентно лице.

7.5. В чистите зони не трябва да се носят ръчни часовници, козметика, бижута и други лични вещи.

7.6. Производителят трябва да разполага с утвърдени процедури за смяна, пране и стерилизиране на облеклото, предназначено за работа в чистите зони.

7.7. Облеклото и неговото качество трябва да са подходящи за процесите и категорията на помещенията за производство. Облеклото трябва да се носи по начин, който предпазва продукта от замърсяване.

7.8. Необходимото облекло за всяка категория зона е, както следва:

а) за категория „D“ – косата и брадата да са покрити; да се носи обикновено предпазно облекло и подходящи обувки или покривни гамаша; да се предприемат подходящи мерки за избягване на замърсяване, идващо извън чистата зона;

б) за категория „C“ – косата, брадата и мустаците да са покрити; костюмът да е от една или две части; краищата на ръкавите и крачолите да завършват с ластични пристягания; високата яка да е пристегната по врата; да се носят подходящи обувки или гамаша; облеклото да не отделя власинки и да задържа генерираните от тялото частици и капки;

в) за категории „A“ и „B“ – качулката, подпъхната под яката на костюма, трябва да покрива изцяло косата, брадата и мустаците; трябва да се носи лицева маска за предпазване на продукта от евентуално замърсяване с пръски; да се носят стерилни неталкирани каучукови или пластмасови ръкавици, неотделящи частици в средата, които да обхващат ръкавите; да се носят стерилни или дезинфекцирани чорапи и обувки; чорапите да обхващат краищата на панталоните; работният костюм да е от една част, закопчаващ се с цип; материята, от която са изработени облеклото, ръкавиците,

чорапите, маската и обувките, не трябва да отделя влакна и трябва да задържа частиците и капките, отделяни от човешкото тяло.

7.9. Външното облекло не може да се внася в съблекалня, водеща към зона от категории „В“ и „С“. За всеки работник от категории „А“ и „В“ трябва да бъде осигурено работно стерилно или дезинфекцирано облекло за всеки работен цикъл или за не повече от един работен ден, ако мониторингът показва, че това не води до увреждане качеството на ВМП. Ръкавиците се дезинфекцират периодично по време на производството. Маските и ръкавиците се сменят на всеки работен цикъл.

7.10. Облеклото, предназначено за работа в чисти помещения, се почиства и поддържа по начин, който не предизвиква допълнително замърсяване с влакна и частици при следваща употреба. Изпирането и стерилизирането се извършват в съответствие с писмена процедура. Пералните за облекло, предназначено за чистите помещения, трябва да са отделни от пералните, предназначени за стандартното облекло. Неправилната обработка на облеклото води до увреждане на влакната и може да увеличи риска за отделяне на частици.

8. Помещения.

8.1. Всички открити повърхности в чистите зони трябва да бъдат гладки, без пори и пукнатини и неабсорбиращи, за намаляване до минимум на възможността за отделяне или натрупване на частици или микроорганизми и да позволяват многократно използване на почистващи препарати и дезинфектанти.

8.2. За да се намали натрупването на прах и да се улесни почистването, е необходимо в чистите зони да няма трудни за почистване места. При проектирането на помещенията трябва да се избягват первази, издатини, шкафове и съоръжения. Вратите трябва да бъдат така проектирани, че да не се образуват места, недостъпни за почистване. Плъзгащите се врати са неподходящи.

8.3. Окачените тавани трябва да са уплътнени, за да предпазват от замърсявания от пространството над тях.

8.4. Тръбите, каналите и останалите съоръжения трябва да са инсталирани по начин, който не позволява връщане на течности. Не се допуска наличие на отвори и повърхности, трудни за почистване.

8.5. Забранено е наличието на мивки и отводнителни системи в чистите зони от категории „А“ и „В“, които се използват за асептично производство. В зоните от другите категории трябва да бъдат монтирани пневматични клапани между машината или мивката и отводнителните системи. Отводнителните системи на пода в помещенията от по-нисък клас трябва да бъдат снабдени със сифони или други приспособления за предотвратяване на връщане на потока в обратната посока.

8.6. Помещенията за смяна на облеклото трябва да са конструирани като въздушни шлюзове, за да се осигури физическото разделяне на различните етапи от смяната и да се ограничи до минимум замърсяването на предпазното облекло с микроорганизми и частици. Предпазното облекло трябва да бъде продухвано ефективно с филтриран въздух. Помещението, в което се извършва последната смяна на облеклото по време на почивка, трябва да отговаря на показателите за чистата зона, към която то принадлежи. Препоръчва се изграждане на отделни помещения за смяна на облеклото при влизане и при излизане от чистата зона. По принцип устройствата за измиване на ръцете се монтират в помещенията за първия етап на преобличане.

8.7. Вратите на въздушните шлюзове не трябва да се отварят едновременно. За предотвратяване отварянето на повече от една врата трябва да функционира система за вътрешно заключване или за визуално и/или звуково предупреждение.

8.8. Доставяният филтриран въздух трябва да поддържа положително налягане и въздушен поток спрямо заобикалящата зона от по-нисък клас при работни условия и трябва да прочиства зоната ефективно. Свързаните помещения от различна категория трябва да имат разлика в наляганията най-малко 10 – 15 Pa. Особено внимание се отделя на предпазването на зоните с най-висок риск, т. е. непосредствената обкръжаваща среда, в която се намират продуктът и чистите компоненти, които са в контакт с него. В някои случаи изискванията снабдяването с въздух и разликите в налягането могат да бъдат променени, когато е необходимо да се предотврати разпространението на някои патогенни, силно токсични и радиоактивни материали или продукти, както и такива, съдържащи живи вируси или бактерии. При извършването на някои операции може да е необходима деконтаминация на помещенията и обработване на въздуха, напускащ чистата зона.

8.9. Въздушният поток, постъпващ в чистите зони, не трябва да представлява риск за замърсяване. Трябва да бъдат предприети мерки въздушният поток да не пренася частици, които произхождат от персонала, машини или операции, до зоната с най-голям риск за продукта.

8.10. Производителят трябва да разполага със система, която сигнализира за проблеми при снабдяването с въздух на чистите зони. Между зоните, за които разликата в налягането е от изключително значение, трябва да има монтирани устройства, показващи стойностите на разликата. Разликата в налягането трябва да се записва периодично или да се документира по друг начин.

9. Оборудване.

9.1. Конвейерните линии не трябва да свързват зони от категория „А“ или „В“ и работна зона от по-нисък клас на чистота на въздуха освен в случаите, в които линията е с непрекъснат процес на стерилизиране (напр. стерилизационен тунел).

9.2. Оборудването, свързките и съоръженията по поддръжката се проектират и инсталират по такъв начин, че операциите, поддръжката и ремонтът да се извършват извън чистите зони. Когато е необходима стерилизация на оборудването, тя се извършва след пълното му разглобяване – доколкото то е възможно.

9.3. Когато поддръжката на оборудването се извършва в чистата зона, зоната трябва да бъде почистена, дезинфекцирана и/или стерилизирана преди подновяване на производството, когато изискваните стандарти за чистота и/или асептика не са били спазвани по време на работа.

9.4. Оборудването за обработка и разпространение на водата трябва да е проектирано, конструирано и поддържано така, че да осигурява получаването на вода с необходимото качество. Съоръженията не трябва да работят над проектния си капацитет. Водата за инжекции трябва да се получава, съхранява и разпределя по начин, който предотвратява микробния растеж (напр. чрез постоянна циркулация при температура около 70 °C).

9.5. Цялото оборудване (стерилизатори, системи за доставка на филтриран въздух, самите филтри за чист и отработен въздух, системите за обработване на водата, системите за производство, съхранение и разпространение) подлежи на валидиране и

планирана поддръжка. Преди следващо въвеждане в експлоатация оборудването трябва да се одобри.

10. Почистване.

10.1. Хигиенизирането на чистите зони е от особена важност. Те се почистват често и основно в съответствие с писмена програма. При употребата на дезинфектанти трябва да се използва повече от един вид дезинфектант. Редовно трябва да се извършва микробиологичен контрол за евентуалното възникване на резистентност към използваните дезинфектанти.

10.2. Дезинфектантите и детергентите трябва да бъдат проверявани за микробно замърсяване. Техните разтвори трябва да се съхраняват в чисти съдове точно определено време, освен ако не бъдат стерилизирани. Дезинфектантите и детергентите, които се използват в зони от категории „А“ и „В“, трябва да бъдат стерилизирани преди употреба.

10.3. Фумигацията на чистите зони се използва за намаляване на микробното замърсяване на труднодостъпните места.

11. Производствени операции.

11.1. На всеки етап от производствения процес, както и преди стерилизация трябва да се вземат всички предпазни мерки за свеждане до минимум на замърсяването.

11.2. Препаратите от микробиологичен произход не се приготвят и пълнят в помещения, използвани за производство на други лекарствени ВМП. Допуска се пълненето в същите помещения на ваксини, съдържащи убити микроорганизми или бактериални екстракти, само след като е установено инактивирането им.

11.3. Валидирането на асептичните процеси включва симулиране на процеса, като се използват хранителни среди. Изборът на хранителната среда трябва да е такъв, че формата ѝ, от една страна, да е еквивалентна на фармацевтичната форма на ВМП, а от друга – да е подбрана така, че да е подходяща за стерилизация. Формата на хранителната среда трябва да е еквивалентна на фармацевтичната форма на ВМП. Процесът на симулация трябва да имитира в най-голяма степен, доколкото е възможно, рутинен асептичен производствен процес, като включва всички критични стъпки в тяхната последователност. Процесът на симулация се повтаря през определени интервали от време, както и след всяка по-значителна промяна на оборудването или производствения процес.

Броят на напълнените с хранителна среда контейнери трябва да е достатъчен, за да бъде достоверно изпитването. За малки партиди броят на контейнерите, напълнени с хранителна среда, трябва да е най-малко равен на размера на партидата ВМП. Целта трябва да бъде нулев ръстеж и трябва да се прилага:

а) когато се пълнят по-малко от 5000 единици; в този случай не трябва да бъдат открити контаминирани единици;

б) когато се пълнят от 5000 до 10 000 единици; в този случай наличието на една контаминирана единица води до започване на разследване и извършване на преценка за евентуално повторно пълнене, а при наличие на две контаминирана единици трябва да се извърши преценка за необходимостта от повторна валидация и последващо разследване;

в) когато се пълнят повече от 10 000 единици; в този случай при наличие на една контаминирана единица трябва да се извърши проучване, а при наличие на две

контаминирани единици трябва да се извърши преценка за необходимостта от повторна валидация и последващо разследване.

11.4. Наличието на прекъсващи процеса инциденти, свързани с микробиологична контаминация, при всякакъв размер партиди може да бъде показател за ниско ниво на контаминация и трябва да бъде разследвано. Разследването на сериозни инциденти включва потенциалното въздействие върху осигуряване на стерилността на произведените след последното успешно пълнене на хранителни среди партиди.

11.5. Трябва да бъдат взети мерки валидирането на асептичния процес да не се отразява неблагоприятно върху производствения процес.

11.6. Водоизточниците, съоръженията за обработване на водата и обработената вода трябва да се контролират редовно за химично и биологично замърсяване, а когато е необходимо, и за ендотоксини. Резултатите от контрола и взетите мерки се документират.

11.7. Дейностите в чистите зони, особено когато в тях се извършват асептични операции, трябва да бъдат сведени до минимум, а движението на персонала предварително да се уточнява и контролира, за да се избегне излишното разпръскване на частици и микроорганизми вследствие повишената активност. Околната температура и влажност трябва да осигуряват комфортни условия на труд, съобразени с използваното предпазно облекло.

11.8. Микробиологичната контаминация на изходните суровини и материали трябва да е минимална. Спецификациите на суровините и материалите трябва да включват изисквания за микробиологично качество, когато е необходимо то да се наблюдава.

11.9. В чистите зони се ограничава наличието на материали, които отделят влакна в средата.

11.10. Трябва да се вземат необходимите мерки за предотвратяване риска от замърсяване на крайния продукт с частици.

11.11. Компонентите, контейнерите и оборудването трябва да бъдат обработвани и транспортирани, така че след крайния процес на почистване да не бъдат повторно замърсени.

11.12. Интервалът от време между измиването и изсушаването и стерилизирането на компонентите, контейнерите и оборудването, както и между тяхната стерилизация и използване трябва да бъде възможно най-кратък и да е съобразен с условията им за съхранение.

11.13. Времето между началото на приготвянето на разтвора и неговото стерилизиране или филтриране през филтри, задържащи микроорганизми, трябва да е възможно най-кратко. Трябва да се определят максималният срок и условията за съхранение на всеки продукт, включен в състава на разтвора.

11.14. Преди стерилизация се провежда мониторинг за наличие на биологично натоварване на продукта. Трябва да са определени работни граници за микробно замърсяване, които да са съобразени с ефикасността на използвания метод. За всяка партида асептично напълнен продукт или крайно стерилизиран продукт трябва да се прилага изпитване за биологично натоварване. Когато има определени параметри за крайно стерилизирани продукти, биологичното натоварване може да се контролира само през определени интервали. При системи за параметрично освобождаване на партиди изпитването за биологично натоварване трябва да се прилага за всяка партида

и да се прилага по време на производствения процес (in process). Когато е необходимо, се провежда мониторинг за наличието на пирогени. Всички разтвори, включително и големите обеми инфузионни разтвори, се филтрират през филтри, задържащи микроорганизми, по възможност непосредствено преди пълнене.

11.15. Компонентите, контейнерите, оборудването и останалият инвентар, необходим в чистата зона, в която се извършва асептично производство, трябва да се стерилизират и транспортират в тази зона през двупроходен стерилизатор, вграден в стената, или съгласно процедура, при която се постига предотвратяване на замърсяване. Негоримите газове трябва да преминат през филтри, задържащи микроорганизми.

11.16. Ефективността на всяка нова процедура трябва да се валидира, а валидирането да се потвърждава през интервали от време, определени въз основа на минал опит, или при извършване на съществена промяна на процесите или оборудването.

12. Стерилизация.

12.1. Всички стерилизационни процеси трябва да бъдат валидирани. Трябва да се обърне специално внимание, когато използваният метод за стерилизация не е описан в последното издание на Европейската фармакопея или когато методът се използва за продукт, който не е воден или маслен разтвор. Когато е възможно, термичната стерилизация се предпочита като метод. Процесът на стерилизация трябва да е в съответствие с лиценза за производство и лиценза за употреба.

12.2. Преди да бъде одобрен определен метод за стерилизация, неговата приложимост за продукта и неговата ефективност за постигане на желаните условия за стерилизация във всички части на всеки вид суровина или материал, подлежащ на стерилизация, трябва да бъдат доказани чрез измерване на физичните показатели или чрез биологични индикатори, когато това е необходимо. Процесът трябва да се ревалидира на определени интервали от време, най-малко веднъж годишно, както и в случаите, когато са извършени съществени промени на оборудването. Резултатите трябва да се документират и съхраняват.

12.3. За осъществяване на ефективна стерилизация целият обем от материала се подлага на необходимата обработка. Процесът трябва да е проектиран така, че да осигури постигането на стерилизацията.

12.4. За всички процеси на стерилизация трябва да се определят валидирани модели на зареждане на материала.

12.5. Биологичните индикатори трябва да се разглеждат като допълнителен метод за мониторинг на стерилизацията. Те трябва да се съхраняват и използват съгласно инструкциите на производителя и тяхното качество да се проверява чрез положителни контроли. При използване на биологични индикатори се вземат мерки за недопускане на микробиологично замърсяване от тях.

12.6. Трябва да се използват ясни методи за разграничаване на продуктите, които не са били стерилизирани, от тези, които са стерилизирани. Всеки инвентар за зареждане на продуктите или материалите трябва да бъде ясно етикетирани с наименованието на материала, неговия партиден номер и да има обозначение дали е стерилизиран, или не. Индикатори като тест ленти за автоклав могат да се използват, когато е възможно, за да се установи дали партидата или подпартидата е преминала процес на стерилизация, но те не дават достоверна информация дали цялата партида е действително стерилна.

12.7. Трябва да се водят записи за всеки стерилизационен цикъл, които да бъдат одобрени като част от процедурата за освобождаване на партидите.

13. Топлинна стерилизация:

13.1. Всеки цикъл на топлинна стерилизация се записва в диаграма с време/температура при подходящ мащаб. Допуска се използването и на други методи, които имат подходяща прецизност и достоверност. Датчици за отчитане и контрол на температурата трябва да се поставят на места в автоклава, определени по време на валидирането на съоръженията. Необходимо е да се предвидят контролни измервания от втори независим температурен датчик, поставен в същата позиция.

13.2. Могат да се използват и химични и биологични индикатори, но те не заместват изцяло физичните измервания.

13.3. Преди да започне измерването на време/температура за стерилизация, трябва да се достигне изискваната температура за всички продукти, поставени в автоклава. За всеки вид продукт, който се подлага на стерилизация, трябва да се определи времето за достигане на изискваната температура.

13.4. Трябва да се вземат предпазни мерки за предотвратяване замърсяването на продуктите по време на охлаждането след високотемпературната фаза на стерилизационния процес. Охлаждащите течности или газове, които влизат в контакт с продуктите, трябва да бъдат стерилизирани, с изключение на случаите, когато е доказано, че опаковките, които могат да пропуснат охлаждаща течност, няма да бъдат използвани.

14. Стерилизация с водна пара.

14.1. Процесът на стерилизация с водна пара се контролира както по отношение на температурата, така и на налягането. Оборудването за контрол на стерилизационния процес не трябва да се влияе от оборудването, което се използва за наблюдение и отчитане на параметрите. Когато за контрол и наблюдение на стерилизационния процес се използва автоматична система, тя трябва да се валидира така, че да има достатъчно данни за достигането и поддържането на критичните параметри. Дефектите в оборудването и грешките в процеса на стерилизация се регистрират от системата и се проучват от оператора. Всички данни за температурата по време на стерилизационния процес се сверяват с данните, подадени от независим индикатор, по отношение на диаграмата време/температура. За автоклави, които разполагат със сифони за отработената вода на дъното, температурата по време на стерилизационния процес се записва от датчик, поставен в тази зона. Необходимо е да се извършват проверки за установяване на течове и пробиви в камерата на автоклава по време на вакуумната фаза на стерилизационния процес.

14.2. Продуктите, подлежащи на стерилизация, с изключение на продукти, поставени в запечатани контейнери, трябва да се опаковат с материал, който позволява отстраняването на въздуха и улеснява разпределянето на парата, но същевременно предотвратява повторното замърсяване след стерилизацията. Всички части на материала трябва да са в контакт със стерилизиращия агент за определено време при необходимата температура и налягане.

14.3. Трябва да се вземат мерки за осигуряване на необходимото качество на парата, използвана за стерилизация, както и парата да не съдържа допълнителни съставки в количество, което може да предизвика замърсяване на продукта или оборудването.

15. Стерилизация чрез суха топлина.

Процесът стерилизация чрез суха топлина включва въздушна циркулация в камерата на стерилизатора, в която са поставени продуктите, и поддържане на положително налягане с цел предотвратяване навлизане на нестерилизиран въздух. Цялото количество въздух, което се допуска в стерилизатора, трябва да преминава през HEPA филтри. Когато процесът е предназначен за отстраняване на пирогени, се провеждат изпитвания за липса на ендотоксини като част от валидирането.

16. Стерилизация чрез радиация.

16.1. Стерилизация чрез радиация се прилага за чувствителни към топлина материали и продукти. Някои ВМП и опаковъчни материали са чувствителни към радиация и затова този метод може да се използва само при условие, че експериментално е доказана липсата на вредно въздействие върху продуктите и материалите. Ултравioletовото облъчване не е приемлив метод за стерилизация.

16.2. По време на процеса на стерилизация радиационната доза трябва да се измерва с дозиметрични индикатори, които са независими от нивото на радиация. Отчитаната доза радиация трябва да е еквивалентна на погълнатата от продукта доза. Дозиметрите трябва да са разположени в пространството, в което се намира продуктът, да са в достатъчно количество и близо до продукта така, че да се гарантира, че ще отчитат адекватно радиацията. Пластмасови дозиметри могат да се използват само в срока, определен от тяхното калибриране. Абсорбираните от дозиметрите количества трябва да се отчитат непосредствено след радиационното излагане.

16.3. Биологичните индикатори могат да се използват само за целите на допълнителния контрол.

16.4. Процедурите по валидиране трябва да отчитат варирането на плътността на опаковките, които подлежат на стерилизация.

16.5. Процедурите за управление на материалите трябва да предотвратяват смесването на облъчените и необлъчените материали. За тази цел може да се използва цветен радиационно чувствителен диск към всяка опаковка, който да показва дали тя е облъчена.

16.6. Общата радиационна доза трябва да бъде определена за съответен период от време.

17. Стерилизация с етиленов оксид.

17.1. Този метод се прилага само в случаите, когато е невъзможно използването на друг метод. По време на валидирането на процеса се доказва, че той няма вредно въздействие върху продукта и че условията и времето за дегазиране са достатъчни за намаляване на остатъчния газ и реакционните продукти до приемливи граници, посочени в спецификацията на продукта или материала.

17.2. От съществено значение за ефективната стерилизация е прекият контакт между газа и микробните клетки. Трябва да се вземат предпазни мерки за избягване наличието на микроорганизми в материала, както и на кристали или изсушени протеини. Видът и качеството на опаковъчния материал могат значително да се отразят върху ефективността на стерилизационния процес.

17.3. Преди въздействието с газ се установява равновесие между материала и средата по отношение на изискваната за процеса влажност и температура. В този случай трябва

да се постигне баланс между времето, необходимо за установяване на равновесието, и необходимостта от съкращаване на времето преди стерилизация.

17.4. Всеки цикъл на стерилизация трябва да се контролира с достатъчен брой подходящи биологични индикатори, поставени на различни места в камерата. Информацията, получена от индикаторите, е част от партидната документация.

17.5. За всеки стерилизационен цикъл се документират времето за цялостното му протичане, налягането, температурата и влажността в камерата по време на процеса, както и концентрацията и използваното количество етиленов оксид. Налягането и температурата се записват по време на процеса във вид на диаграма. Записите са част от партидната документация.

17.6. След стерилизацията материалът се оставя да се проветри при определени вентилационни условия, за да се осигури намаляването на остатъчния газ и реакционните му продукти до определени граници. Този процес трябва да се валидира.

18. Филтрация на ВМП, които не могат да бъдат стерилизирани в тяхната крайна опаковка.

18.1. Не е желателно да се извършва филтрация, когато е възможно стерилизиране в крайната опаковка. Предвид всички позитивни и негативни страни на посочените по-горе методи стерилизацията с водна пара е за предпочитане пред всички останали методи. Когато продуктът не може да се стерилизира в крайната опаковка, разтворите или течностите се филтрират през стерилен филтър с размер на порите 0,22 μ (или по-малък) в предварително стерилизиран контейнер. Тези филтри задържат бактериите и плесените, но не и вирусите и микоплазмите, поради което е необходимо филтрирането да се допълва с термична обработка.

18.2. Тъй като методът на филтрирането не е достатъчно сигурен колкото другите методи на стерилизация, е необходимо да се извърши повторно филтриране през задържащ микроорганизмите филтър непосредствено преди пълненето. Последното филтриране се извършва възможно най-близо до началото на процеса на пълнене.

18.3. Трябва да се ограничи използването на филтри, които отделят влакна.

18.4. Преди употреба целостта на филтрите трябва да се проверява. Те се проверяват и след завършване на филтрирането. Необходимо е да се избере подходящ метод за проверка, като „точка на кипене“, оценка на потока на дифузия и диференциално налягане. Времето за филтриране и необходимата разлика в налягането се определят при валидирането на метода и подлежат на преоценка, когато бъдат констатирани значителни различия по време на рутинното производство. Различията трябва да бъдат разследвани и документирани. Резултатите от проверките се включват в партидната документация. Целостта на филтрите, използвани за филтриране на критични газове и въздух, се проверява след употребата им. Целостта на всички останали филтри се потвърждава през определени интервали от време.

18.5. Един и същ филтър не трябва да се използва повече от един работен ден, освен ако чрез валидиране не е доказана друга възможност.

18.6. Филтърът не трябва да оказва влияние на продукта чрез премахване на негови съставки или чрез добавяне на вещества от самия филтър в продукта.

19. Крайни стерилни ВМП.

19.1. С частично затворени флакони, които съдържат лиофилизирани продукти, трябва да се работи при условията на зона от категория „А“, докато не бъдат напълно затворени.

19.2. Контейнерите трябва да се затварят, като се използват подходящи валидирани методи. Контейнери, затворени чрез топлина (напр. стъклени или пластмасови ампули), се подлагат на тестове за 100 % цялост. Проби от други контейнери трябва да се проверяват за цялост съгласно определени процедури.

19.3. Процесът на затваряне на асептично напълнени флакони не се счита за завършен, докато алуминиевите капачки не бъдат поставени на мястото им върху флаконите и не бъдат обкантирани. Обкантиването на капачката се извършва възможно най-бързо след поставянето ѝ.

19.4. Когато оборудването за обкантиване на капачки може да отдели голямо количество частици, то се монтира на отделено място, оборудвано със система за изтегляне на въздуха.

19.5. Затварянето на флакони се счита за асептичен процес, когато се използват стерилни капачки, или като чист процес извън асептичната среда. Когато е възприет вторият подход, флаконите трябва да са защитени при условията за зона от категория „А“ до момента на напускане на зоната за асептични процеси, като последващото затваряне на флаконите трябва да бъде защитено с въздух при условията на зона от категория „А“ до обкантиване на капачките.

19.6. Флаконите с липсващи или разместени капачки трябва да бъдат отхвърлени преди затварянето. Когато е необходима човешка намеса, трябва да се използва подходяща технология, която да предотврати директен контакт с флакона и да сведе до минимум микробно замърсяване.

19.7. Мерки за ограничаване на достъпа, бариери и изолатори могат да спомогнат за осигуряване на необходимите условия и свеждане до минимум на пряка човешка намеса в операциите.

19.8. Контейнери, запечатани под вакуум, трябва да се изпитват за поддържането на вакуума след подходящ, предварително определен период от време.

19.9. Флаконите, напълнени с продукти за парентерално приложение, се проверяват индивидуално за външно замърсяване или други дефекти. Когато инспекцията се извършва визуално, е необходимо да се осигурят подходящи и контролирани условия (напр. осветление и специален екран). Операторите с очила, които осъществяват визуалната инспекция, преминават редовни очни прегледи. Операторите, които носят очила, ползват чести почивки. Когато се използват други методи за инспекция, те се валидират. Състоянието на оборудването, което се използва, се проверява периодично. Резултатите от проверките се документират.

20. Контрол на качеството.

20.1. Изпитването за стерилност на крайния ВМП е последният етап от поредицата мерки за контрол, чрез които се осигурява стерилността. Изпитването за стерилност се валидира за всеки продукт, за който се отнася.

20.2. Когато има утвърдени параметри за освобождаване на партидите ВМП за употреба, специално внимание трябва да се отделя на валидирането и контрола на цялостния производствен процес.

20.3. Пробите за провеждане на изпитването за стерилност трябва да са представителни за цялата партида и да бъдат взети от тези нейни части, които могат да носят риск от замърсяване, а именно:

а) за ВМП, които се пълнят асептично – пробите включват опаковки, напълнени в началото и в края на партидата, както и след значителна интервенция при производствения процес;

б) за ВМП, които са термично стерилизирани в крайните си опаковки – проби се вземат от предполагаемата най-хладна част на стерилизатора (автоклава).

Раздел II

Производство на радиофармацевтични ВМП

Принцип

Производството на радиофармацевтични ВМП трябва да се извършва съгласно с принципите на ДПП, посочени в глава първа и глава втора. Този раздел съдържа някои специфични практики за радиофармацевтичните ВМП.

Изискванията на това приложение не се прилагат в случаите, когато при изготвянето на радиоактивни продукти в болници или аптеки се използват генератори и комплекти (китове) с лиценз за употреба или с национален лиценз.

Транспортирането на радиофармацевтични ВМП се извършва съгласно правилата на Международната атомна енергийна асоциация (ИАЕА) и изискванията за радиоактивна защита.

Може да се използват методи, различни от описаните в този раздел, които са в съответствие с принципите за осигуряване на качеството. Други използвани методи трябва да бъдат валидирани за съответствие с принципите за осигуряване на качеството.

1. Общи положения.

1.1. Производството и работата с радиофармацевтични ВМП е много рискова и опасна дейност. Нивото на риск зависи от радиацията, която се излъчва, и от времето на полуразпад на радиоактивните изотопи. Специално внимание трябва да се обърне на предпазването от кръстосано замърсяване, от радионуклеидни замърсявания и от изхвърлянето на радиоактивни отпадъци.

1.2. Поради краткия период на полуразпад някои радиофармацевтични ВМП могат да се пускат в употреба, преди да са завършени всички изпитвания от качествения контрол. В този случай е много важно точното и подробно описание на цялата процедура по освобождаване за употреба, на отговорностите на персонала и непрекъснатата оценка на ефективността на системата за контрол на качеството.

1.3. Тези насоки са приложими за производствени процедури на индустриални производители, ядрени институти/центрове и позитрон излъчващи центрове за производство и контрол на качеството на следните видове продукти:

- а) радиофармацевтични продукти;
- б) позитрон излъчващи радиофармацевтични продукти;
- в) радиоактивни прекурсори за радиофармацевтично производство;
- г) радионуклетидни генератори.

Вид производство	Не – ДПП *	ДПП, глава първа и глава втора и съответните раздели от тази глава			
Радиофармацевтични продукти Позитрон излъчващи радиофармацевтични продукти Радиоактивни прекурсори	Реактор/Циклотрон производство	Химична синтеза	Стъпки на пречистване	Преработка, формулиране, доставка	Асептична или крайна стерилизация
Радионуклетидни генератори	Реактор/Циклотрон производство	Използване в процеса			

**Системата за трансфер от циклотрон към синтеза може да се разглежда като първа стъпка от процеса на производство на активна субстанция.*

1.4. При производството на крайни радиофармацевтични ВМП трябва да бъдат описани подробно етапите на производствения процес от активната субстанция до крайния продукт и коя част от ДПП (глава първа или глава втора) се прилага за специфичните процеси/ производствени етапи.

1.5. Подготовката за производството на радиофармацевтични продукти включва спазването на правилата за радиационна защита.

1.6. Радиофармацевтичните ВМП, предназначени за парентерално прилагане, трябва да отговарят на изискванията за стерилност, които се отнасят за ВМП за парентерално прилагане, и на асептичните условия за работа при производството на стерилни ВМП.

1.7. Спецификациите и процедурите за изпитване при контрол на качество на най-често използваните радиофармацевтични ВМП са посочени в Европейската фармакопея или в лиценза за употреба.

2. Осигуряване на качество.

2.1. Осигуряването на качеството е от изключително важно значение при производството на радиофармацевтични ВМП поради техните специфични свойства, малки обеми и някои условия, необходими за приложение на продукта, преди изпитването да приключи.

2.3. Както всички останали ВМП, така и радиофармацевтичните трябва да бъдат добре защитени от контаминиция и кръстосано замърсяване. Средата и операторите трябва да бъдат защитени от радиация. Това означава, че ефективността на системата за осигуряване на качеството е от първостепенно значение.

2.4. Данните, събрани при мониторинга на помещенията и процесите, трябва да са точно документирани и оценявани като част от процеса на освобождаване.

2.5. Принципите на квалифициране и валидиране трябва да се прилагат при производство на радиофармацевтични ВМП и управлението на риска трябва да се използва за определяне обхвата на квалификацията/ валидацията, като се обърне внимание на комбинацията между ДПП и радиационната защита.

3. Персонал.

3.1. Всички производствени операции трябва да се извършват под контрола на персонал с допълнителни компететности, свързани с радиационната защита. Служителите, включени в производствените процеси, в извършването на аналитичен контрол и в освобождаването на радиофармацевтични ВМП, трябва да бъдат подходящо обучени в радиофармацевтичните аспекти от системата за управление на качеството. Отговорността за освобождаването на тези продукти е изцяло на квалифицираното лице.

3.2. Персоналът (включително и този, отговорен за почистването и поддръжката), зает в зоната, където се произвеждат радиоактивни продукти, трябва да бъде допълнително обучен за прилагане на процедурите и работа с тези продукти.

3.3. Когато производствените съоръжения се използват и от изследователски институции, техният персонал трябва да бъде обучен за прилагане на изискванията на ДПП, да се направи преглед на функциите на системата за осигуряване на качеството и да се одобрят изследователските дейности, за да се гарантира, че те не представляват риск при производството на радиофармацевтични ВМП.

4. Помещения и оборудване.

4.1. Радиофармацевтичните продукти трябва да се произвеждат в контролирани по отношение на средата и радиоактивността зони. За всички производствени етапи се използва само оборудване, предназначено за радиофармацевтични продукти.

4.2. Трябва да бъдат предвидени и прилагани мерки за защита от кръстосано замърсяване от персонала, материали, радионуклиди и др. Затворено оборудване трябва да се използва, когато е подходящо. Когато се използва отворено оборудване, трябва да се вземат предпазни мерки за намаляване риска от замърсяване. Оценката на риска трябва да покаже, че определеното ниво на чистота на средата е подходящо за произвеждания вид продукт.

4.3. Само упълномощен персонал трябва да има достъп до производствените зони.

4.4. Трябва да се извършва мониторинг на радиоактивността, праховите частици и микробиологичното качество на работните места и средата, както е установено по време на квалифицирането на изпълнението на производствените процеси.

4.5. Трябва да се прилагат програми за превантивни мерки, за поддръжка, калибриране и квалифициране, за да се гарантира, че използваните за производство на радиофармацевтични продукти мощности и оборудване са подходящи и квалифицирани. Тези дейности трябва да се извършват от компетентен персонал и да се водят записи за тях.

4.6. Трябва да се предприемат мерки за недопускане на радиоактивно замърсяване на производствените мощности. Трябва да се извършва контрол на място за откриване на радиоактивно замърсяване директно чрез детектори за радиация или индиректно – чрез вземане на проби с тампони.

4.7. Оборудването трябва да бъде конструирано така, че повърхностите, които влизат в контакт с продукта, да не са реактивни, кумулативни или абсорбиращи, за да не влияят на качеството на радиофармацевтичните ВМП.

4.8. Не се допуска повторна циркулация на въздух, изтеглен от зона, в която се извършват дейности с радиоактивни продукти. Изходните отвори за въздух трябва да са конструирани по начин, който намалява до минимум замърсяването на средата с

радиоактивни частици и газове. Трябва да се предприемат мерки за защита на контролираните зони от замърсяване с частици и микроорганизми.

4.9. За избягване разпръскването на радиоактивни частици се поддържа по-ниско налягане в зоните за работа с радиоактивни продукти. Продуктът трябва да бъде защитен от замърсяване от средата. Това може да се постигне чрез използване на бариерни технологии или въздушни шлюзове, които намаляват налягането.

5. Стерилно производство.

5.1. Стерилните радиоактивни ВМП могат да бъдат разделени на асептично произведени и крайно стерилизирани. Мощностите трябва да са с подходящо ниво на чистота на средата, съответстващо на вида операция, която се извършва. При производството на стерилни продукти работните зони, в които продуктите или контейнерите са изложени на влияние на средата, нивото на чистота трябва да отговаря на изискванията, посочени в том 4, анекс 1 от европейското законодателство за фармацевтични продукти (Eudralex).

5.2. При производството на радиофармацевтични ВМП се прави оценка на риска, за да се определи дали са подходящи разликите в налягането, посоката на въздушния поток и качеството на въздуха.

5.3. Когато се използват затворен тип системи или автоматични системи (напр. химичен синтез, пречистване, стерилна филтрация), е най-подходяща среда (т.нар. „гореща клетка“), отговаряща на зона от категория „С“. Когато тези зони са затворени, трябва да се поддържат с филтриран и с високо ниво на чистота въздух. Асептичните дейности трябва да се извършват в зони от категория „А“.

5.4. Преди започване на производството монтажът на стерилизирано оборудване и консумативи (напр. тръбопроводи, стерилизирани филтри и стерилно затворени и запечатани флакони) трябва да се извършва в асептични условия.

6. Документация.

6.1. Всички документи, свързани с производството на радиофармацевтични ВМП, трябва да бъдат изготвени, прегледани, одобрени и разпространени съгласно писмени процедури.

6.2. За изходните суровини, опаковъчните материали и етикети, критичните междинни и крайни радиофармацевтични ВМП трябва да бъдат изготвени и прилагани спецификации. Трябва да има и спецификации за всяка друга критична точка от производствения процес (напр. помощни средства, уплътнения, стерилни филтърни торби), която може да окаже критично влияние на качеството.

6.3. Трябва да са определени критериите за приемане на радиофармацевтичните ВМП, включително критерии за освобождаване на партидите, и да са изготвени спецификации за срока на годност (напр. химична идентичност на изотопа, радиоактивна концентрация, чистота и специфична активност).

6.4. Записите от ползването на основното оборудване, почистването, хигиенизирането или стерилизирането и поддръжката трябва да съдържат наименованието на продукта и партидният номер, а когато е възможно – и часа, датата и подписите на лицата, участвали в тези дейности.

6.5. Записите трябва да се съхраняват най-малко 3 години.

7. Производство.

7.1. Не се допуска производство на различни радиоактивни продукти в една и съща производствена зона по едно и също време, за да се намали рискът от кръстосано замърсяване или смесване.

7.2. Специално внимание трябва да се обърне на валидирането, както и на валидирането на компютризираните системи, което се извършва съгласно изискванията, посочени в том 4, анекс 11 от европейското законодателство за фармацевтични продукти (Eudralex). Новите производствени процеси трябва да бъдат валидирани проспективно.

7.3. Критичните параметри трябва да бъдат определени преди или по време на валидирането, за да се определят границите за възпроизводимост на всяка операция.

7.4. При асептично пълнене на продукти трябва да се извършват изпитвания на целостта на филтърната мембрана с цел защита от радиация и поддържане стерилността на филтрите.

7.5. Поради радиационното излагане би следвало по-голямата част от етикетирането да се извършва директно върху контейнерите преди самото производство. Стерилни, празни и затворени флакони могат да се етикетират с частична информация преди пълнене по начин, който не застрашава стерилността или не пречи на визуалния контрол при пълненето на флакона.

8. Контрол на качеството.

8.1. Някои радиофармацевтични продукти могат да бъдат разпространявани и използвани въз основа на оценка на партидната документация преди завършването на химичните и микробиологичните изпитвания.

Освобождаването на радиофармацевтични ВМП може да се извърши на два или повече етапа, преди или след провеждане на аналитичните изпитвания при следните условия:

а) когато определено за целта лице е извършило оценка на производствените записи на партидата, които включват условията на производство и проведените аналитични изпитвания, преди да се разреши транспортирането на радиофармацевтичните ВМП, поставени под карантина, до клиничното звено;

б) когато е извършена оценка на окончателните резултати от проведените изпитвания и отклоненията от рутинните процедури са документирани; в този случай партидата може да бъде освободена преди сертифицирането ѝ от квалифицираното лице; когато преди използването на продукта от някои изпитвания още не са получени резултати, квалифицираното лице трябва да го сертифицира условно и окончателно да го сертифицира след получаване на всички резултати от проведените изпитвания.

8.2. Когато радиофармацевтични ВМП са с кратък срок за употреба и този срок е в зависимост от периода на радиоактивността им, той трябва да бъдат ясно обозначен.

8.3. Радиофармацевтични ВМП, с радионуклиди с дълъг период на полуразпад, трябва да се изпитват, за да се гарантира, че отговарят на приетите критерии, преди да бъдат освободени и сертифицирани от квалифицираното лице.

8.4. Преди изпитването на пробите е желателно те да се съхраняват за време, което позволява значително намаляване на радиоактивността им. Всички изпитвания, включително и тези за стерилност, се извършват възможно най-скоро.

8.5. Трябва да има разработени писмени процедури за оценка на производствения процес и данните от изпитванията, които да се прилагат преди освобождаване на партидата.

8.6. Продукти, които не отговарят на приетите критерии, трябва да отпаднат. Когато материалът се обработва повторно, се прилага утвърдена процедура, като крайният продукт трябва да отговаря на приетите критерии, за да бъде освободен. Върнати продукти, които не могат да бъдат повторно обработени, трябва да се съхраняват като радиоактивни отпадъци.

8.7. Трябва да се прилага процедура, описваща мерките, които квалифицираното лице предприема, когато резултатите от изпитванията са незадоволителни (т.е. са извън спецификацията) и са получени след разпространението на продукта и преди изтичане срока му на годност. Такива случаи трябва да се разследват и да се предприемат съответните корективни и превантивни действия за предотвратяване на други подобни случаи. Тези действия трябва да се документират.

8.8. Когато е необходимо, трябва да се предоставя информация на съответните лица от клиничното звено. Трябва да се прилага система за проследяване на радиофармацевтичните ВМП.

8.9. Трябва да има система за оценка на качеството на изходните суровини и материали. Одобрените доставчици се оценяват, с което се гарантира, че доставените суровини и материали съответстват на спецификациите. Изходните суровини и материали, опаковъчните материали и помощните средства за критични процеси трябва да бъдат закупени от одобрени доставчици.

9. Съхранение на проби.

9.1. От радиофармацевтичните ВМП трябва да се съхраняват достатъчен брой проби от всяка партида продукт в насипно състояние най-малко 6 месеца след изтичане срока на годност на крайния ВМП, с изключение на случаите, когато това противоречи на управлението на риска.

9.2. Проби от изходни суровини и материали, с изключение на разтворители, газове или вода, използвани в процеса на производство, трябва да се съхраняват най-малко 2 години след освобождаването на продукта. Този период може да бъде съкратен, когато периодът на стабилност на материала, посочен в съответната спецификация, е по-кратък.

9.3. Други условия могат да бъдат определени със споразумение с БАБХ за вземане на проби и задържане на изходни суровини и материали и продукти, произведени в единични бройки или в малки количества, или когато при съхранението им може да възникнат проблеми.

10. Разпространение.

Разпространението на краен продукт се извършва при контролирани условия, преди да са получени всички необходими резултати от изпитванията, и при условие, че продуктът не е използван от получателя, докато задоволителните резултати от изпитванията не са получени и оценени от определено лице.

Раздел III

Допълнителни изисквания към производството на ВМП, различни от имунологичните ВМП

Този раздел се отнася до всички ВМП, използвани във ветеринарната медицина, с изключение на имунологичните ВМП.

1. Производство на премикси за медикаментозни фуражи

1.1. Производството на медикаментозни премикси изисква употребата на голямо количество растителна маса, която привлича инсекти и гризачи. Предвид това помещенията трябва да са конструирани, оборудвани и използвани по начин, който намалява до минимум този риск (виж глава първа, раздел III, точка 1, подточка 1.4). Трябва да се прилага програма за постоянна борба с вредителите в тези помещения.

1.2. Поради голямото количество прах, отделян по време на производството на насипни продукти за медикаментозните премикси, трябва да се вземат специални мерки за предотвратяване на кръстосано замърсяване и за улесняване на почистването (виж глава първа, раздел III, точка 2, подточка 2.10), като се осигуряват закрити транспортни инсталации и прахоуловители, когато това е възможно. Използването на такива системи не отменя необходимостта от редовно почистване на производствените зони.

1.3. Част от производствените процеси оказват неблагоприятно влияние върху стабилността на активните съставки (напр. използването на пара при производството на пелети). Предвид това тези процеси трябва да протичат по един и същ начин за всяка партида.

1.4. Производството на медикаментозни премикси трябва да се извършва в определена за целта зона, която при възможност да не е част от производственото предприятие, или обособена зона, заобиколена от буферна зона, с цел да се намали рискът от замърсяване на другите производствени зони.

2. Производство на ектопаразитоциди

2.1. Съгласно глава първа, раздел III, точка 2, подточка 2.1 противопаразитни средства за външна употреба при животни, които са ВМП и за които се изисква лиценз за употреба, могат да се произвеждат и пълнят на кампаниен принцип в специално обособени пестицидни зони. Други категории ВМП не трябва да се произвеждат в тези зони.

2.2. Трябва да се прилагат валидирани почистващи процедури с цел предпазване от кръстосано замърсяване и да се предприемат съответни мерки за осигуряване на надеждно съхранение на ВМП.

3. Производство на ВМП, съдържащи пеницилини

Употребата на антибиотици от групата на пеницилина във ветеринарната медицина не представлява такъв риск за хиперсенсibiliзация при животните, какъвто е рискът при хората. Въпреки това случаи на хиперсенсibiliзация са отбелязани при коне и кучета, т.е. съществуват вещества, които са токсични за някои видове животни (напр. йонофорните антибиотици за конете). Желателно е производството на тези ВМП да се извършва в специални самостоятелни помещения съгласно глава първа, раздел III, точка 2, подточка 2.1, но е възможно то да се извършва в помещения, предназначени за производство на други ВМП. Трябва да се вземат всички необходими мерки за опазване здравето на персонала и за избягване на кръстосано замърсяване. Когато

производството на съдържащи пеницилини ВМП се извършва в помещения, предназначени за производство на други ВМП, се прилага кампаниен принцип при спазване на валидирани процедури за почистване и предпазване от замърсяване.

4. Съхранение на проби

Съхранението на проби се извършва съгласно изискванията на глава първа, раздел I, точка 3, подточка 3.2, буква „з“ и глава трета, раздел XII, точка 1, подточка 1.1.

4.1. Поради големия обем на някои ВМП при тяхното крайно опаковане (напр. премикси) не е възможно да се вземат музейни мостри от всяка партида в крайна опаковка. Производителите трябва да осигуряват достатъчно количество представителни мостри от всяка партида, запазени и съхранени в съответствие с изискванията на глава първа и на тази глава.

4.2. Опаковките, използвани за съхранение на музейните мостри, трябва да са от същия материал като този на първичните опаковки, в които ВМП е пуснат на пазара.

5. Стерилни ВМП

След одобрение от органите на БАБХ крайно стерилизирани ВМП могат да се произвеждат в чисти зони с категория за чистота, по-ниска от изискваната по раздел I от тази глава, но не по-ниска от категория „D“ за заобикалящата среда.

Раздел IV

Производство на имунологични ВМП

Принципи

Производството на имунологични ВМП има специални характеристики, които се вземат предвид при прилагането и оценката на системата за осигуряване на качеството.

Поради големия брой видове животни и свързаните с тях патогенни агенти разнообразието от произвежданите имунологични ВМП е много голямо, а обемът на производство – малък. Поради тези причини производството на тези продукти се извършва най-често на кампаниен принцип. Поради спецификата на това производство (напр. етапи на култивиране, липса на крайна стерилизация и др.) се изисква ВМП да са защитени от замърсяване и кръстосано замърсяване. Заобикалящата среда трябва да е защитена, особено когато производството включва употребата на патогенни и непознати биологични агенти, както и персоналът, когато производството включва употребата на патогенни за хората агенти.

Тези фактори в съчетание с присъщото разнообразие на имунологичните ВМП и относителната невъзможност чрез изпитване за контрол на качеството на крайния продукт да се осигури адекватна информация за ВМП определят изключителното значение на системата за контрол на качеството. Трябва да се извършва контрол за спазване изискванията за ДПП. Информацията, получена при контрола за спазване на изискванията за ДПП, свързана с оборудването, помещенията и ВМП, се преценява внимателно, а взетите решения за предприемане на съответни действия се записват.

1. Персонал

1.1. Персоналът (включително и този, отговорен за почистването и поддръжката), зает в зоната за производство на имунологични продукти, подлежи на обучение и информиране относно изискванията за хигиена, както и запознаване с микробиологията. Персоналът трябва да е допълнително обучен и по отношение спецификата на продуктите, с които работи.

1.2. Лицата, отговорни за производството и контрола на качеството, трябва да имат познания по бактериология, биология, биометрия, химия, имунология, медицина, фармация, фармакология, вирусология, ветеринарна медицина и/или паразитология и да имат достатъчни познания относно мерките за предпазване от замърсявания.

1.3. Персоналът трябва да бъде предпазван от инфекции, причинени от биологични агенти по време на производствения процес. Когато биологичните агенти причиняват болести при хората, се предприемат мерки за предотвратяване заразяването на персонала, който работи с тези агенти или с опитни животни. Когато е необходимо, персоналът трябва да бъде имунизиран и да му се провеждат редовни медицински прегледи.

1.4. Трябва да се вземат мерки за предотвратяване изнасянето на биологични агенти от персонала извън производственото предприятие. В зависимост от вида на биологичните агенти тези мерки включват смяна на облеклото и задължително къпане преди напускане на производствената зона.

1.5. Предотвратяването на замърсяване или кръстосано замърсяване, причинено от персонала, е от съществено значение за имунологичните ВМП. Предотвратяването на замърсяване от персонала се постига чрез прилагане на мерки и инструкции и осигуряване използването на предпазно облекло при различните етапи на производствения процес. Предотвратяването на кръстосано замърсяване, причинено от персонала, се осъществява чрез прилагане на мерки и инструкции, които не допускат преминаването на работещите от една производствена зона в друга, освен ако не са взети мерки за избягване на риска от замърсяване. По време на работа персоналът не трябва да преминава от зони, където е възможна експозиция на живи микроорганизми или животни, в зони, където се работи с други продукти или организми. Когато преминаването е необходимо, се предприемат мерки за предпазване от замърсяване, включително смяна на облеклото и обувките, а когато е необходимо – и дезинфекционен душ. Когато персоналът извършва проверка на херметичното затваряне или за обеззаразяване на повърхността на флаконите в зона, в която през последните дванадесет часа не са извършвани операции с организмите, това не трябва да се счита за опасност от заразяване, с изключение на случаите на работа с непознат организъм.

2. Помещения

2.1. Помещенията трябва да са конструирани по начин, който не създава риск за ВМП и за околната среда. Това се постига чрез чисти ограничени или контролирани зони.

2.2. С живи биологични агенти трябва да се работи в специално определени за целта ограничени зони. Нивото на ограничаване зависи от патогенността на микроорганизмите и от това, дали те са квалифицирани като непознати.

2.3. С инактивирани биологични агенти трябва да се работи в чисти зони. Чистите зони се използват, когато се разработват някои неинфекциозни клетки, изолирани от многоклетъчни организми, а също и при някои стерилизирани чрез филтриране среди.

2.4. Отворени циклични операции, които включват продукти или компоненти, които не подлежат на последваща стерилизация, трябва да се извършват в зона, осигурена с ламинарен поток на филтриран въздух (зона от категория „А“) и заобикаляща среда (зона от категория „В“).

2.5. Други операции, при които се използват живи биологични агенти (напр. контрол на качеството, изследвания, диагностика и т.н.), трябва да се извършват в ограничени и отделени зони, в случай че тези операции се провеждат заедно с производствените операции в една и съща сграда. Нивото на замърсеност зависи от патогенността на биологичните агенти и от това, дали се квалифицират като непознати. Когато се извършват диагностични действия, съществува риск от въвеждане на силнопатогенни организми, което налага нивото на замърсеност да се контролира, за да се избегнат подобни рискове. Помещенията трябва да се отделят и в случаите, когато контролът на качеството или други дейности се извършват в сгради, които са в непосредствена близост до производствените помещения.

2.6. Обособените и ограничени помещения трябва лесно да се дезинфекцират и да имат следните характеристики:

а) липса на непосредствен достъп до външната среда;

б) вентилация с въздух с ниско налягане; въздухът трябва да преминава през НЕРА филтри и да не подлежи на рецикулация освен за същата зона (обикновено това условие се осигурява чрез преминаване на рециркулиран въздух през нормално поддържана система от НЕРА филтри за тази зона); при рециркулирането на въздуха между различни зони се осигурява преминаването му през два изсмукващи НЕРА филтри, първият от които е под постоянен контрол за изправност, и едновременно с това се вземат мерки за сигурност – изпускане на изсмуквания въздух в случай на повреда на единия от филтрите;

в) въздухът от производствените зони, използвани за работа с непознати организми, трябва да преминава през две мрежи от НЕРА филтри в серии и при спазване на изискването въздухът от производствените зони да не подлежи на рецикулация;

г) система за събиране и дезинфекция на отточните течности, включително заразени кондензати от стерилизаторите, биогенератори и др.; твърдите остатъци, в т. ч. и трупове на опитни животни, трябва да се дезинфекцират, стерилизират и изгарят; замърсените филтри трябва да се сменят по безопасен начин;

д) проектирането на стаите за преобличане на персонала включва използването на херметични врати и приспособления за миене и къпане; системата за поддържане на определено налягане в помещенията трябва да осигурява такава разлика, че да не се допуска обмен на въздух между работната и околната среда, както и замърсяване на оборудването при липса на херметично затваряне или риск от външно замърсяване чрез облеклото;

е) системата за въздушно ограничаване (въздушен шлюз) на помещенията трябва да е така проектирана и конструирана, че да възпрепятства проникване на контаминиран въздух между производствената зона и външната среда, както и да разполага с място за ефективна деконтаминация на повърхностното замърсяване на материалите, преминаващи през нея; особено внимание се отделя на синхронизирането на момента на отваряне на двете врати, така че да има достатъчно време за извършване на ефективни обеззаразителни процеси;

ж) за безопасното изнасяне на отпадъци или внасяне на стерилни материали да се използва автоклав с двойна врата.

2.7. Входовете за суровини и помещенията за смяна на облеклото трябва да са снабдени със заключващ механизъм или друга система, която предотвратява

едновременно отваряне на вратите на въздушните шлюзове. Помещенията за смяна на облеклото трябва да са снабдени с филтриран въздух, чиито параметри са идентични с тези на въздуха в работната зона. Те трябва да са оборудвани с подходящи устройства за въздушна екстракция, които осигуряват необходимата циркулация на въздуха, независима от циркулацията в работната зона. Входовете за суровини трябва да бъдат вентилирани по същия начин, въпреки че е допустимо използването на входове без вентилация или на входове, вентилирани с обикновен въздух.

2.8. Производствени операции (напр. клетъчно поддържане, изготвяне на хранителни среди и на вирусни култури), които могат да предизвикат замърсяване, трябва да се извършват в отделни зони. При работа с животни и продукти от животински произход трябва да се прилагат определени предпазни мерки.

2.9. Производствените помещения, в които се работи с биологични агенти, устойчиви на дезинфекция (напр. спорообразуващи бактерии), трябва да са пригодени за целта и отделени от другите помещения, докато не се извърши инактивиране на агентите.

2.10. В работната зона не се допуска работа с повече от един биологичен агент по едно и също време с изключение на дейности, свързани със смесване и последващо пълнене.

2.11. Производствените зони трябва да са проектирани по начин, който позволява извършване на дезинфекция между отделните кампанийни производства, като се използват валидирани методи.

2.12. Производството на биологични агенти се извършва в контролирани зони, снабдени със затворено и стерилизирано с топлина оборудване, връзките към което се стерилизират с топлина преди и след всяко производство. Възможно е връзките да преминават под устройства, които осигуряват локален ламинарен поток на въздух, при условие че са малко на брой, използват се асептични технологии и няма риск от пробив. Използваните параметри за стерилизация преди прекъсване на връзките между съоръженията трябва да са валидирани съобразно организмите, за които се прилагат. Когато не съществува риск от кръстосано замърсяване, различни продукти могат да се поставят в различни биогенератори, разположени в една и съща производствена зона. Организмите, за които има специални изисквания за контрол за замърсяване, се разполагат в отделни помещения.

2.13. Помещенията за животни, използвани при производството на имунологични продукти, трябва да бъдат отделени от помещенията за други животни и в тях трябва да се прилагат специални мерки за почистване.

2.14. Помещенията за животни, използвани за контрол на качеството, който включва употреба на патогенни биологични агенти, трябва да са самостоятелно обособени.

2.15. Достъпът до производствените зони трябва да е разрешен само за определени лица от персонала. Това се определя с писмени процедури.

2.16. Документацията за помещенията е част от основния документ на производствения обект. Производствените помещения и сгради трябва да са детайлно описани (напр. чрез планове и писмени записи), така че предназначението и използването на всяко помещение да е точно определено и да са посочени биологичните агенти, които се обработват в тях. Движението на продукти и хора трябва да е ясно обозначено. Местата за животните в помещенията трябва да са пригодени за

съответния вид животни и да са обозначени. Дейностите, които се извършват около зоната, също се обозначават.

2.17. В плановете на специалните зони за производство и/или на чистите помещения трябва да бъде обозначена вентилационната система, включително входовете и изходите, филтрите и техните спецификации, количеството въздушен обмен за час, показателите за налягането и други. Посочва се и кои параметри на налягане се регистрират от уредите.

3. Оборудване

3.1. Оборудването трябва да е проектирано и конструирано така, че да отговаря на изискванията за производство на всеки отделен ВМП. Преди започване на всяка производствена операция оборудването трябва да се квалифицира и валидира и непрекъснато да се наблюдава.

3.2. Оборудването трябва да осигурява задоволително ниво на първично съдържание на биологичните агенти, когато това е възможно. Оборудването трябва да е така проектирано и конструирано, че да позволява лесно и ефективно почистване и стерилизиране.

3.3. Затвореното оборудване, предназначено за първичната форма на биологичните агенти, трябва да е проектирано и конструирано така, че да предотвратява изтичане или образуване на капки или аерозоли. Входовете и изходите на газопроводите трябва да са защитени чрез стерилизирани хидрофобни филтри. Въвеждането или отвеждането на материали трябва да протича в затворена стерилизираща система или в система с ламинарен поток на въздуха.

3.4. Оборудването се стерилизира чрез използване на суха пара под налягане. Използването на други методи се допуска при условие, че стерилизацията с пара е неприложима поради по-особеното естество на оборудването. Центрофугите и водните бани също се стерилизират. Оборудването, използвано за пречистване, стерилизация, концентриране и сепариране, се стерилизира и дезинфекцира след всяка употреба. Влиянието на стерилизационните методи върху ефективността и валидността на оборудването се преценява в зависимост от въздействието им върху продължителността на експлоатация на оборудването. Всички стерилизационни процедури трябва да се валидират.

3.5. Оборудването трябва да е проектирано така, че да се предотвратява смесване между различни организми и продукти. Водопроводите, помпите и филтрите трябва да отговарят на изискванията на производствения процес. Трябва да се използват различни инкубатори за инфекциозни и неинфекциозни контейнери и за различни организми или клетки. Използването на един инкубатор за повече от един вид организми или клетки е допустимо само при условие, че са взети мерки за предотвратяване на повърхностно замърсяване и смесване. Съдовете за съхранение на среди трябва да са надписани. Трябва да се отделя специално внимание на почистването и дезинфекцирането на пособията, когато е затруднено тяхното извършване. Оборудването, предназначено за съхранение на биологични агенти или продукти, трябва да е така проектирано и използвано, че да се предотвратява смесване. Всички съдове за съхранение трябва да са трайно и недвусмислено обозначени и да са изпитани за течове. Различните клетъчни и микробни щамове трябва да се съхраняват в различни съоръжения.

3.6. Оборудването, което изисква контрол на температурата, трябва да е снабдено със записващо и/или алармено устройство. За избягване на пропуски се прилага система за превантивно поддържане и текущи анализи на записаните данни.

3.7. Използването на лиофилизатори изисква наличието на чисти и определени за целта помещения. Неподдържаните лиофилизатори замърсяват околната среда. За лиофилизатори с един изход се подготвя чисто помещение преди въвеждане на всяка производствена партида в зоната с изключение на случаите, когато в зоната се намират едни и същи организми. Леофилизаторите с два изхода се стерилизират след всеки цикъл с изключение на случаите, когато отварянето им се извършва в чистата зона. Стерилизацията на лиофилизаторите се извършва в съответствие с подточка 3.4. При използване на кампаниен принцип на работа стерилизацията се провежда след всяко кампанийно производство.

4. Животни и помещения за животни.

4.1. Животните трябва да се отглеждат и използват по начин, който съответства на тяхното развитие и предназначение, съобразен с физиологичните им нужди и екологичните изисквания.

4.2. Помещенията за животни трябва да са отделени от производствените помещения и да са подходящо проектирани.

4.3. Здравословното състояние на животните, използвани при производството, трябва да бъде точно определено, наблюдавано и записвано. Работата с някои животни е описана в съответни монографии (напр. свободни от специфично патогенни организми – SPF).

4.4. Трябва да се прилага система за идентификация на животни, биологични агенти и изпитвания за предотвратяване на грешки и извършване на контрол върху възможните рискове.

5. Дезинфекция и обработка на отпадъците.

Дезинфекцията и/или обработването на отпадъците са особено важни при производството на имунологични ВМП. Особено внимание трябва да се отделя на процедурите и оборудването, които имат за цел предотвратяване на замърсяването на околната среда, както и на тяхното валидиране и определяне.

6. Производство.

При производство на имунологични ВМП се отделя особено внимание на прилагането на валидирани оперативни процедури, постоянното наблюдение на всеки етап от производството и междинния контрол, поради голямото разнообразие на тези продукти и големия брой етапи при производството им. Специално внимание се отделя и на изходните суровини, на средите и на използваните посевни системи.

7. Изходни суровини.

7.1. Изискванията за изходните суровини, съответстващи на прилагането им, се определят в спецификации. Те трябва да включват данни за доставчика, метода на производство, географски произход и вида животни, от които суровините са добити. Трябва да се извършва контрол на изходните суровини, като особено важен е микробиологичният контрол.

7.2. Резултатите от изпитванията на изходните суровини трябва да отговарят на спецификациите. Когато изпитванията се провеждат дълго време (напр. на яйца от SPF стада), суровините могат да се вложат в производството преди получаване на

резултатите от изпитванията. В тези случаи качеството на крайния ВМП зависи от това, дали резултатите от изпитванията на изходните суровини са задоволителни.

7.3. Специално внимание трябва да се отделя на системата за осигуряване на качеството при производителя на суровини, пригодността на източника на материали за производството и съответствието на суровините с изискванията за изпитване при контрол на качеството.

7.4. Желателно е използването на топлина за стерилизация на изходните суровини, когато това е възможно. При необходимост се използват и други валидирани методи (напр. облъчване с радиация и др).

8. Хранителни среди.

8.1. Способността на хранителните среди да поддържат желаня растеж на организмите трябва да се валидира предварително.

8.2. Желателно е хранителните среди да бъдат стерилизирани на място или по линията, като предпочитаният метод е топлинната обработка. Газове, среди, киселини, алкални съединения, пеногасители и други материали, които се въвеждат в стерилните биогенератори, трябва предварително да се стерилизират.

9. Посевни шамове и банки клетъчни култури.

9.1. Производството на имунологични ВМП, получени от микробни или тъканни култури или от култури, размножени в ембриони и животни, трябва да се основава на система посевни шамове или клетъчни банки, за да се предотврати неочаквано отклонение, което може да се получи от повтарящи се субкултури и възпроизведени поколения.

9.2. Броят на поколенията (дублирани или пасажки) между посевния шам или клетъчната банка и крайния продукт трябва да отговаря на броя, посочен в досието на лицензирания за употреба ВМП.

9.3. Посевните шамове и клетъчните банки се характеризират и изпитват за замърсяване. Установяват се подходящи критерии за създаване на нов посевен шам. Посевните шамове и клетъчните банки се създават, съхраняват и използват по начин, който намалява риска от замърсяване или други изменения в тях. По време на създаване на посевния шам и клетъчната банка друг жив или инфекциозен материал (напр. вируси или клетъчни линии) не трябва да се разполага едновременно в същата зона или с него да работи същото лице.

9.4. Създаването на посевен шам и клетъчна банка се осъществява в подходяща среда с цел предпазването им, а когато е необходимо – и едновременно предпазване на персонала, работещ с тях, и на околната среда.

9.5. Пълно и точно се описват произходът, формата и условията за съхранение на посевния материал. Подходящото прилагане и възпроизводство на посевните шамове и клетки трябва да са ясно доказани. Съдовете за съхранение трябва да са херметично затворени, ясно надписани и да се съхраняват при подходяща температура. Условията за съхранение постоянно се контролират. Трябва да се прави опис и да се води отчет за всеки контейнер.

9.6. Работата с материала трябва да се извършва само от определен за целта персонал и под контрол на отговорно лице. Различните посевни шамове и клетъчни банки трябва да се съхраняват по начин, който не допуска възникване на грешки (напр. кръстосано замърсяване или объркване). За намаляване на риска от тотална загуба се препоръчва

клетъчните банки и посевните щамове да бъдат разделени и да се съхраняват на различни места.

10. Принципи на действие.

10.1. По време на производствения процес трябва да се предотвратява или намалява възможността за образуване на капки или пяна. За да се избегне пренасянето на живи организми, центрофугирането и смесването, които могат да предизвикат образуване на капки, се провеждат в подходящи или чисти, определени за целта помещения.

10.2. Персоналът трябва да реагира бързо и ефективно в случаи на разсипвания, особено на живи организми. Необходимо е валидираните методи за обеззаразяване да са подходящи за всеки организъм. Когато се използват различни щамове от даден вид бактерии или вируси, процесите се валидират само за един от тях, освен ако няма причина да се смята, че те могат да изменят своята чувствителност спрямо използвания агент.

10.3. Желателно е използването на предварително стерилизирана система, когато се провеждат операции по пренос на материали (напр. при стерилни среди и култури). Когато това е невъзможно, операциите по преноса се осъществяват на работни места, снабдени с устройства, които осигуряват ламинарен поток на въздуха.

10.4. Прибавянето на среди и култури към биогенераторите и другите съдове се извършва внимателно, за да се избегне замърсяване. Специално внимание се отделя на осигуряването на коректно свързване при прибавянето на средите.

10.5. Когато два или повече биогенератора са разположени в една и съща зона, входовете за вземане на проби и за добавяне, както и свързващите устройства при необходимост се стерилизират с пара след свързване преди потичане на продукта и след отстраняване на свързващите устройства. В някои случаи е възможна химична дезинфекция за предпазване на връзките.

10.6. Преди пренос на материали от замърсената зона оборудването, стъкларията, външната повърхност на съдовете или други подобни съоръжения се дезинфекцират чрез подходящи валидирани методи съгласно т. 10.2. Особен проблем би могла да бъде партидната документация. В производствената зона се допуска само определеният за извършване на производствените операции по ДПП персонал. При очевидно замърсяване, причинено от разливане, от аерозоли или от използване на непознати микроорганизми, изнасянето на информация на хартиен носител се извършва след дезинфекция на този носител чрез съоръжение за деконтаминация през въздушния шлюз или информацията се изпраща чрез фотокопие или по факс.

10.7. Течните и твърдите остатъци (напр. парчета от яйца, използвани за размножаване, свободни банки от култури, нежелани култури от биологични агенти) се стерилизират или дезинфекцират преди пренасянето им в съответната зона. Допустимо е и използването на някои алтернативни методи (напр. херметични системи и тръбопроводи).

10.8. Принадлежностите, материалите и документите, които се внасят в производствената зона, се контролират за недопускане внасяне на принадлежности, материали и документи, които не са свързани с производството на ВМП. Трябва да се прилага система, която осигурява съгласуването на влизащите и излизащите принадлежности и материали за избягване натрупването им в производствената зона.

10.9. Топлинно устойчивите принадлежности и материали, които се внасят в чистата зона или в определената за тях зона, трябва да преминават през автоклавна система с две врати или през пещ. Топлинно неустойчивите материали трябва да се внасят през херметичен въздушен шлюз с междинно заключващо се пространство, където да се подлагат на дезинфекция. Стерилизация на принадлежности и материали, когато е възможно, се извършва при условие, че те са в двойна опаковка, влизат през въздушен шлюз и са взети съответните предпазни мерки.

10.10. По време на инкубацията се вземат предпазни мерки за недопускане на замърсяване. Трябва да се прилагат инструкции за почистване на инкубаторите. Контейнерите в инкубаторите се етикетират ясно.

10.11. В едно производствено помещение по едно и също време трябва да се работи само с един жив биологичен агент, с изключение на пълненето и някои последващи операции, при които се използват изцяло затворени системи. Производствените помещения се почистват и дезинфекцират между операциите с живи биологични агенти.

10.12. Имунологичните ВМП се инактивират чрез прибавяне на инактивиращ агент. След това сместа се прехвърля в друг стерилен съд освен в случаите, когато контейнерът е с размери и форма, които позволяват по-лесното въвеждане и разклащане, така че вътрешните повърхности да се облеят с крайната култура/инактивирана смес.

10.13. Съдовете, които съдържат инактивирани продукти, не се отварят и проби не се вземат в зони, в които има живи биологични агенти. Всички последващи етапи от работата с инактивирани продукти се провеждат в чисти зони от категория А или В или чрез използване на затворени системи, предназначени за инактивирани продукти.

10.14. Особено внимание трябва да се отделя на валидирането на методите за стерилизация, дезинфекция, вирусно отстраняване и инактивиране.

10.15. Пълненето трябва да се извършва непосредствено след производството. Съдовете с насипния продукт, предназначен за пълнене, трябва да са херметично затворени, надлежно надписани и съхранявани при съответната температура.

10.16. Трябва да се прилага система за надеждното затваряне и осигуряване целостта на контейнерите след пълненето им.

10.17. Затварянето на флаконите, които съдържат живи биологични агенти, се извършва така, че да се осигури предпазване от евентуално замърсяване с други продукти или излизане на живи агенти в други зони или в околната среда.

10.18. Поради различни причини може да има забавяне между напълването на крайните опаковки и тяхното етикетироване и опаковане. В тази връзка трябва да се прилагат специални инструкции за складирането на ненадписани флакони за избягване на грешки и осигуряване на необходимите условия за съхранение. Специално внимание трябва да се обръща на съхранението на чувствителните към топлина и светлина продукти. Трябва да бъде определена температурата на съхранение.

10.19. На всеки етап от производството се проверява съответствието на количеството получен продукт с очакваното количество при този етап. Всички значителни различия или отклонения се проучват.

11. Контрол на качеството.

11.1. Контролът по време на производството (in-process) има важна роля за осигуряване качеството на имунологичните ВМП. Когато контролът за качеството (напр. вирусното отстраняване) не може да се извършва при крайния ВМП, той се извършва в подходящ етап от производството.

11.2. За осигуряване на повторение или потвърждение на резултатите от контрола на качеството се вземат достатъчни количества музейни мостри от междинните продукти, които се съхраняват при съответните условия.

11.3. Може да се извършва и непрекъснат контрол на данните по време на производствения процес (напр. контрол на физичните параметри по време на ферментацията).

11.4. Използването на постоянни култури от биологични продукти е често срещана практика, поради което специално внимание се отделя на изискванията за контрол на качеството, произтичащи от този производствен метод.

Раздел V

Производство на медицински газове

Принципи

Газове, които отговарят на определението за ВМП от Директива 2001/82/ЕО (наричани по-долу медицински газове), са предмет на изискванията по тази директива, включително и на изискванията за производство. В тази връзка този раздел урежда производството на активни субстанции – газове и с производство на медицински газове.

Разграничаването между производството на активна субстанция и производството на ВМП трябва да бъде ясно определено в досието на ВМП, за който е издаден лиценз за употреба. Обикновено производството и етапите на пречистване на газа принадлежат към производството на активни субстанции. Газът във фармацията е предназначен за тази употреба.

Производството на активна субстанция – газ, трябва да отговаря на основните изисквания на глава втора и на този раздел. Производството на медицински газове трябва да отговаря на основните изисквания на приложението и на този раздел.

При непрекъснати процеси, когато няма междинно съхранение на газ между производството на активната субстанция и производството на ВМП, целият процес (от изходните суровини и материали за активната субстанция до крайния ВМП) трябва да се разглежда като принадлежащ към фармацията.

Това трябва да бъде ясно посочено в досието на ВМП, за който е издаден лиценз за употреба.

1. Производство на активна субстанция – газ.

Газове като активни субстанции могат да се произвеждат чрез химичен синтез или да бъдат получени от естествени източници чрез последващо пречистване, ако е необходимо (напр. в предприятие за разделяне на въздуха).

1.1. Процесите, включени в посочените по-горе методи за производство на активна субстанция – газ, следва да бъдат съобразени с основните изисквания на глава втора, с изключение на изискванията за:

а) изходните суровини и материали за производството на активни субстанции – газове, чрез разделяне на въздуха при условие, че производителят гарантира, че

качеството на атмосферния въздух е подходящо за съответния процес и промените в това качество няма да повлияят на качеството на активната субстанция;

б) текущите изпитвания за стабилността за потвърждаване условията на съхранение и срока на годност или датите за повторно изпитване в случай, че първоначалните проучвания за стабилност са заменени с библиографски данни;

в) резерва (задържането на проби), когато не се прилага за активни субстанции – газове, освен ако не е предвидено друго.

1.2. При производството на активната субстанция – газ, чрез непрекъснат процес (напр. разделяне на въздуха) качеството на продукта трябва да се следи постоянно. Резултатите от този мониторинг трябва да позволяват да се направи оценка.

1.3. Допълнително трябва да се има предвид следното:

а) предоставянето или доставката на активната субстанция – газ, в насипно състояние трябва да отговаря на същите изисквания като тези за медицинските газове;

б) пълненето на активната субстанция – газ, в бутилка или в мобилни съдове трябва да отговаря на същите изисквания като тези за медицинските газове и на съответните изисквания от глава втора.

2. Производството на медицински газове.

2.1. Производството на медицински газове се осъществява основно в затворена система от съоръжения, в резултат на което рискът от замърсяване на продукта от средата е минимален, но съществува риск от замърсяване или кръстосано замърсяване с други газове, в частност при повторна употреба на контейнери.

2.2. Изискванията за единични бутилки за медицински газове се прилагат и за свързани бутилки, с изключение на изискванията за съхранение и транспортиране.

3. Персонал.

3.1. Персоналът, включен в производството и разпространението на медицински газове, трябва да е обучен за прилагане на изискванията за ДПП, и по-специално на изискванията за медицински газове, да е осведомен за критичните и важни аспекти и възможните рискове за пациентите. В обучението трябва да бъдат включени и шофьорите на танкерни камиони.

3.2. Персоналът на подизпълнителите, който може да повлияе върху качеството на медицинските газове (напр. персоналът по поддръжка на бутилките и клапаните), трябва също да бъде обучен.

4. Помещения.

4.1. Бутилките и преносимите криогенни съдове трябва да бъдат проверявани, подготвени, пълнени и съхранявани в отделна зона от тази за немедицинските газове. Не трябва да има обмяна на бутилки и преносими криогенни съдове между зоните. Когато е възможно, може да се проверяват, подготвят, пълнят и съхраняват различни видове газ в една и съща зона, но трябва да се гарантира, че те съответстват на спецификациите за медицински газ и че тези производствени операции са извършени съгласно изискванията за ДПП.

4.2. Помещенията трябва да разполагат с достатъчно пространство за производство, пълнене и изпитване с цел избягване риска от смесване. Помещенията трябва да са конструирани така, че да осигуряват:

а) отделни маркирани зони за различни газове;

б) ясно обозначаване и разделяне на бутилките и преносимите криогенни съдове на различните етапи от производството (напр. „чакащи за проверка“, „чакащи за пълнене“, „карантина“, „сертифицирани“, „отхвърлени“, „готови за доставка“).

Методът за достигането на тези различни нива на разделяне зависи от естеството на газа, продължителността и сложността на общите операции. Маркираните зони на пода, преградите, бариерите, етикетите и обозначенията се използват според предназначението им.

4.3. Празните бутилки или преносими криогенни съдове след сортиране или поддръжка, както и пълните бутилки или преносими криогенни съдове трябва да се съхраняват защитени от неблагоприятни метеорологични условия. Пълните бутилки или преносими криогенни съдове трябва да се съхраняват по начин, който гарантира, че ще бъдат доставени в състояние, съответстващо на средата, в която ще бъдат използвани.

4.4. Трябва да бъдат осигурени специални условия за съхранение, когато такива са посочени в лиценза за употреба на продукта (напр. при смес от газове, когато фазата на разделяне настъпва при замръзване).

5. Оборудване.

5.1. Оборудването трябва да бъде конструирано по начин, който гарантира, че съответният съд ще бъде напълнен с определения газ. Не се допуска връзка между тръбопроводите, през които преминават различни газове. Когато е необходимо осъществяване на връзка (напр. пълнене на оборудване със смеси от газове), чрез квалифициране се гарантира, че няма риск от кръстосано замърсяване между различните газове. Като допълнителна гаранция за предотвратяване на риска от кръстосано замърсяване разклоненията на тръбопроводите трябва да бъдат оборудвани със специални конектори, които трябва да отговарят на национални или международни стандарти. Използването на конектори с различни стандарти в една и съща производствена мощност, предназначена за пълнене на газове, трябва да бъде стриктно контролирано, когато се използват адаптори за свързване със специални системи за пълнене.

5.2. Резервоарите и цистерните трябва да бъдат предназначени за само един вид газ с определено качество. Медицински газове могат да се съхраняват или транспортират в едни и същи цистерни, други контейнери за междинно съхранение или танкери, които са предназначени за немедицински газове, при условие че качеството на немедицинските газове съответства на качеството на медицинския газ и се прилагат изискванията за ДПП. В тези случаи съхранението или транспортирането трябва да се извършва и документира в съответствие с управлението на риска на качеството.

5.3. Може да се използва обща система за доставка на медицински и немедицински газ, когато има валидиран метод за предотвратяване на обратен поток от немедицински газ към линията за медицински газ.

5.4. Тръбопроводите за пълнене трябва да са предназначени само за определен вид газ или за определена смес от медицински газове. По изключение пълнене на газове за други медицински цели може да се извършва с тръбопроводи, предназначени за медицински газове, когато това е необходимо и се прилага съответен контрол. В тези случаи качеството на съответния газ, използван за немедицински цели, трябва да е най-

малко еквивалентно на качеството на медицинския газ и да се прилагат изискванията за ДПП. Пълненето трябва да се извършва на кампаниен принцип.

5.5. Ремонтът и поддръжката, включително почистването на оборудването, трябва да не вредят на качеството на медицинските газове. Трябва да има процедури, съдържащи мерките, които се предприемат след ремонт и поддръжка при нарушения на целостта на системата. Трябва да се докаже и документира, че оборудването няма замърсяване, което може да окаже неблагоприятно влияние върху качеството на крайния продукт, преди освобождаването му за употреба. Документацията трябва да се съхранява.

5.6. Трябва да има процедура с мерките, които се предприемат, когато танкер ще се използва отново за пълнене с медицински газ (напр. след транспортиране на немедицински газ при условията, посочени в т. 5.2, или след извършена поддръжка). Тази процедура трябва да включва и необходимите аналитични изпитвания.

6. Документация.

6.1. Данните, включени в партидната документация на всяка партида напълнени бутилки или преносими криогенни съдове, трябва да позволяват проследяване на съществените моменти от съответната операция за пълнене на всяка бутилка или съд. Документацията трябва да включва следните данни:

- а) наименование на продукта;
- б) партиден номер;
- в) дата и време на операциите за пълнене;
- г) инициалите на лицата, извършили всеки важен етап от операцията (напр. почистване на линията, получаване, подготовка преди пълнене, пълнене);
- д) препращане към партида газ, използвана при операция за пълнене, както е посочено в т. 7.2.1;
- е) описание на използваното оборудване (напр. тръбопровода за пълнене);
- ж) количество на бутилките или преносимите криогенни съдове преди пълнене, включително индивидуалните идентификационни номера и водния капацитет;
- з) извършените преди пълненето операции;
- и) основни параметри, необходими за правилното пълнене при стандартни условия;
- к) резултати от проверки за удостоверяване, че бутилките или преносимите криогенни съдове са напълнени;
- л) мостра от всяка партида етикети;
- м) спецификации на крайния продукт и резултати от изпитването за контрол на качеството, включително препращане към статуса на калибриране на оборудването, използвано за провеждане на изпитването;
- н) количество на отхвърлени бутилки или преносими криогенни съдове с индивидуалните им идентификационни номера и причини за отхвърлянето;
- о) информация за проблеми или неочаквани събития и подписани от съответното упълномощено лице записи за всички отклонения от инструкциите за пълнене;
- п) сертификат от квалифицираното лице с дата и подпис.

6.2. Записите трябва да се поддържат за всяка партида газ, предназначена за доставка в болнични резервоари. Тези записи трябва да съдържат:

- а) наименование на продукта;
- б) номер на партидата;
- в) идентификационен номер на цистерната, в която партида е сертифицирана;

- г) дата и час на пълнене;
- д) идентификация на лицето, извършило пълненето на цистерната;
- е) препращане към доставчика на цистерната, препращане към източника на газ – когато е възможно;
- ж) информация за пълненето;
- з) спецификации на крайния продукт и резултати от изпитването за контрол на качеството, включително препращане към статуса на калибриране на оборудването, използвано за провеждане на изпитването;
- и) информация за проблеми или неочаквани събития и подписани от съответното упълномощено лице записи за всички отклонения от инструкциите за пълнене;
- к) сертификат от квалифицираното лице с дата и подпис.

7. Производство.

7.1. Пренасяне и доставяне на криогенен и втечен газ.

7.1.1. Всички операции, свързани с пренасянето на втечени газове от момента на първоначалното съхранение, включително и контролът преди пренасянето, трябва да бъдат извършени в съответствие с писмени процедури и по начин, който предотвратява замърсяване. Транспортните линии трябва да бъдат снабдени с еднопосочни вентили или други подходящи приспособления. Меките връзки, свързващите маркучи и конекторите трябва да се прочистват със съответния газ преди използването им.

7.1.2. Маркучите за пълнене на цистерните и резервоарите трябва да бъдат оборудвани със специфични за съответния продукт конектори. Използването на адаптори за свързване на цистерни и резервоари, които не са предназначени за същия газ, трябва да бъде контролирано.

7.1.3. Доставени количества газ могат да бъдат добавени в резервоарите, които съдържат газ със същото качество, след изпитване на проба газ, което доказва, че качеството на доставения газ е удовлетворително. Проба може да бъде взета от газа преди доставянето или от резервоара за съхранение след доставянето.

7.2. Пълнене и етикетироване на бутилки и подвижни криогенни съдове.

7.2.1. Преди пълнене на бутилките и подвижните криогенни съдове партидата газ трябва да бъде определена, контролирана за съответствие със спецификациите и одобрена за пълнене.

7.2.2. Непрекъснати процеси като тези, посочени в „Принципи“, трябва да бъдат контролирани по време на извършването им (in process), за да се гарантира, че газът е в съответствие със спецификациите.

7.2.3. Контейнерите, подвижните криогенни съдове и клапаните за медицински газове трябва да отговарят на техническите спецификации и на съответните изисквания, посочени в лиценза за употреба. Те трябва да са предназначени за един медицински газ или за определена смес от медицински газове. Бутилките трябва да са с цветен код съгласно съответните стандарти и трябва да бъдат оборудвани с вентили за задържане на минимално налягане и с еднопосочен механизъм за недопускане на връщането с цел предпазване от замърсяване.

7.2.4. Бутилките, подвижните криогенни съдове и клапаните трябва да бъдат проверени преди първата употреба в производство и трябва да се поддържат в изправност. Когато се използват в медицинска апаратура, поддръжката трябва да е в съответствие с инструкциите на производителя на тази апаратура.

7.2.5. Проверката и поддръжката не трябва да влияят на качеството на продукта. Водата, използвана за извършване на хидростатично изпитване под налягане на бутилките, трябва да е поне с качество на питейна.

7.2.6. При проверките и поддръжката на бутилките се извършва вътрешен визуален контрол преди монтажа на клапана, за да се гарантира, че те не са замърсени с вода или други замърсители. Този контрол се извършва, когато бутилките са нови и са първоначално пуснати за употреба; след всяко изпитване на хидростатичното налягането или друго аналогично изпитване – когато клапанът е бил отстраняван; при смяна на клапана.

След монтаж клапанът трябва да се държи затворен за предотвратяване на замърсяване. Когато има съмнение за вътрешното състояние на бутилката, клапанът трябва да бъде отстранен и бутилката да се провери отвътре, за да се гарантира, че не е замърсена.

7.2.7. Производителят на ВМП е отговорен за извършване на поддръжката и ремонтните дейности на бутилките, подвижните криогенни съдове и клапаните. Когато тези дейности се извършват от одобрени подизпълнители, с тях се сключват договори, които съдържат и технически споразумения. Подизпълнителите трябва да се проверяват, за да се гарантира, че спазват установените стандарти.

7.2.8. Трябва да се прилага система за проследяване на бутилките, подвижните криогенни съдове и клапаните.

7.2.9. Проверките трябва да се извършват преди пълненето при спазване на следните изисквания:

а) проверката на бутилки се извършва в съответствие с определена процедура, за да е сигурно, че остатъчното налягане е положително във всяка бутилка; когато бутилката е снабдена с клапан за поддържане на минимално налягане и няма индикация за наличие на положително остатъчно налягане, трябва да се провери функционирането на клапана и ако се установи, че той не функционира правилно, бутилката се изпраща на ремонт; когато бутилката не е снабдена с клапан за поддържане на минимално налягане и няма остатъчно положително налягане в бутилката, трябва да се предприемат допълнителни мерки, за да се гарантира, че тя не е замърсена с вода или други замърсители; тези мерки могат да включват вътрешен визуален контрол, последван от почистване по валидиран метод;

б) проверка, която гарантира, че всички предишни партидни етикети са отстранени;

в) проверка, която гарантира, че всички повредени етикети на продуктите са премахнати и заменени;

г) външен визуален контрол на всяка бутилка, подвижен криогенен съд и клапан за наличие на вдлъбнатини, изгаряния, отпадъци, други повреди или замърсяване с масло или грес; когато е необходимо се извършва почистване;

д) проверка на всяка бутилка и на изпускателния отвор на всеки подвижен криогенен съд, за да се потвърди, че това е правилният изход за съответния вид газ;

е) проверка на датата за следващото изпитване на клапана – в случай, че клапанът трябва да се проверява периодично;

ж) проверка на бутилки или подвижни криогенни съдове, която гарантира, че всички необходими изпитвания (напр. изпитване на хидростатичното налягане или изпитване на бутилките) са били извършени и са валидни;

з) проверка, за да се гарантира, че всяка бутилка е с цветен код съгласно лиценза за употреба; кодът трябва да съответства на национални или международни стандарти.

7.2.10. При пълненето на медицински газове партидата трябва да е определена.

7.2.11. Бутилките, върнати за повторно пълнене, трябва да бъдат подготвени внимателно за пълнене, за да се сведе до минимум рискът от замърсяване съгласно изискванията на лиценза за употреба. Тази подготовка включва операции по почистване или продухване на бутилките, които трябва да бъдат валидирани.

Забележка. При компресирани газове максималният теоретичен примес от 500 ppm v/v трябва да се получава при пълнене под налягане от 200 бара при температура 15 °C (и еквивалентни на друго налягане при пълнене).

7.2.12. Преносими криогенни съдове, върнати за повторно пълнене, трябва да бъдат подготвени внимателно за пълнене, за да се сведе до минимум рискът от замърсяване съгласно изискванията на лиценза за употреба. Преносими криогенни съдове, при които няма остатъчно налягане, трябва да се подготвят за пълнене по валидиран метод.

7.2.13. Трябва да се извършват съответните проверки, за да се гарантира, че всяка бутилка или преносим криогенен съд е правилно напълнен.

7.2.14. Всяка напълнена бутилка се изпитва за изтичане чрез използване на подходящ метод, преди да се постави пломбата. Изпитването за качество се извършва, след като са взети необходимите проби.

7.2.15. След напълване изходните вентили трябва да бъдат подходящо покрити за защита на изходните отвори от замърсяване. Бутилките и преносимите криогенни съдове трябва да бъдат пломбирани.

7.2.16. Всяка бутилка или преносим криогенен съд трябва да бъде етикетирани. Номерът на партидата и срокът на годност може да се поставят на отделен етикет.

7.2.17. Когато медицински газове са произведени чрез смесване на два или повече различни газа (напр. на линия преди пълненето или директно в бутилките), процесът на смесване трябва да бъде валидиран, за да се гарантира, че газовете във всяка бутилка са правилно смесени и че сместа е хомогенна.

8. Контрол на качеството.

8.1. Всяка партида медицински газ (бутилки или преносими криогенни съдове) трябва да бъде изпитвана съгласно лиценза за употреба и сертифицирана.

8.2. Освен с изискванията, посочени в лиценза за употреба, е необходимо планът за вземане на проби и извършването на изпитванията да са в съответствие с определени изисквания, когато:

а) медицински газ се пълни в бутилки чрез мултирезервоарен колектор, газ от най-малко един резервоар към тръбопровода трябва да бъде изпитван за идентичност, както и при всяка смяна на резервоара към тръбопровода;

б) един вид медицински газ се пълни в бутилки една по една, трябва да се изпитва за идентичност газ от най-малко една бутилка от всеки непрекъснат цикъл на пълнене (напр. една производствена смяна, при работа на един и същ персонал, оборудване и партида газ, която ще се пълни);

в) медицински газ е произведен чрез смесване на два или повече вида газ в резервоар от един и същи колектор, изпитва се газ от всеки резервоар, както и идентичността на всеки вид газ.

За помощните вещества (когато има такива) изпитване за идентичност може да бъде проведено с газ от един резервоар на тръбопровод при всеки цикъл на пълнене или при непрекъснат цикъл на пълнене на бутилки една по една. Ограничен брой бутилки може да бъдат изпитвани при наличие на валидирани автоматизирани системи за пълнене.

г) при смесени газове се прилагат изискванията като за газ от един вид, когато се извършват непрекъснати изпитвания на сместа за пълнене; при смесени газове се прилагат изискванията като за медицински газ, произведен при смесване на газове в една бутилка, когато не се извършват непрекъснати изпитвания на сместа за пълнене.

8.3. Трябва да се извършва изпитване за съдържание на вода, освен ако това не е необходимо. Могат да се прилагат и други процедури за вземане на проби и изпитвания, които гарантират най-малко еквивалентно ниво на качество – когато това е необходимо.

8.4. Освен изискванията, посочени в лиценза за употреба, окончателното изпитване на подвижни криогенни съдове трябва да включва и изпитване за идентичност на всеки съд. Изпитване на партиди се извършва само когато е доказано, че критичните характеристики на газа, останал в съда преди повторно пълнене, са били посочени.

8.5. Когато криогенни съдове са задържани от клиенти и са напълнени повторно на място от цистерна, не е необходимо да се вземат проби след пълненето при условие, че при доставката цистерната се придружава от сертификат за анализ на съдържанието. Необходимо е да се докаже, че след повторното пълнене спецификацията на газа в съдовете не е променена.

8.6. Не се изисква съхранение на референтни и музейни мостри, освен ако е предвидено изрично.

8.7. Не се изискват проучвания за стабилност, когато има представени библиографски данни.

9. Транспортиране на газ.

Пълните бутилки и криогенните съдове с газ трябва да бъдат защитени по време на транспортирането, така че да бъдат доставени на потребителите в състояние, което съответства на средата, в която ще бъдат използвани.

Раздел VI

Производство на ВМП на растителна основа

Принципи

Поради обстоятелството, че ВМП на растителна основа са разнообразни по природа и съдържат множество активни съставки в малки количества, контролът на изходните суровини и материали, съхранението и допълнителните процеси са особено важни при производството им.

За изходни суровини при производството на ВМП на растителна основа може да се използват медицински растения, растителни субстанции или растителни препарати. Растителните субстанции трябва да бъдат с подходящо качество и с данни, които се предоставят на производителя на растителни препарати или ВМП на растителна основа. За да се гарантира постоянно качество на растителните субстанции, производителят може да изиска по-подробна информация за земеделското им производство. Селекцията на семената, култивирането и условията на прибиране на реколтата са от важно значение за качеството на растителните субстанции и могат да влияят на консистенцията на крайния продукт. Препоръки за система за осигуряване на

* Класификацията съгласно ДПП за растителен материал зависи от начина на използването му от притежателя на лиценза за производство. Материалът може да се класифицира като активна субстанция, междинен или краен продукт. Отговорност на производителя на ВМП на растителна основа е прилагането на подходяща класификация съгласно ДПП.

** Производителите трябва да гарантират, че тези етапи са извършени в съответствие с лиценза за употреба. За тези първоначални етапи, които се извършват на полето съгласно лиценза за употреба, трябва да бъдат приложени изискванията за Добра земеделска и събирателна практика за изходни суровини от растителен произход. Изискванията за ДПП се прилагат за следващи етапи на раздробяване и сушене.

*** Когато е необходимо, извлекът от растенията и дестилацията могат да са интегрирана част от процеса на добив за поддържане качеството на продукта в съответствие със спецификациите, като се приема, че те се извършват на полето и култивирането им е в съответствие с изискванията за Добра земеделска и събирателна практика. Тези обстоятелства се разглеждат като изключителни и трябва да са посочени в документацията към съответния лиценз за употреба. За дейностите, които се извършват на полето, трябва да се прилага документация, контрол и валидиране съгласно изискванията за ДПП. Органите на БАБХ може да извършват инспекции за спазване на изискванията за ДПП при тези дейности, за да се оцени съответствието.

1. Производство и оборудване.

1.1. Складове.

1.1.1. Растителни субстанции се съхраняват в отделни помещения. Помещенията трябва да са добре вентилирани и оборудвани така, че да не се допуска попадане на инсекти и други животни, особено гризачи. Трябва да се предприемат ефективни мерки за предпазване от такива вредители, предпазване от микроорганизми, внесени заедно със суровините, предотвратяване на ферментацията, растежа на плесени и кръстосаното замърсяване. Входящите растителни субстанции се карантинират в затворени помещения, различни от тези, в които се съхраняват одобрените растителни субстанции.

1.1.2. Складовите помещения трябва да бъдат добре вентилирани, а контейнерите да се разполагат на места, които осигуряват свободно движение на въздуха.

1.1.3. Обръща се специално внимание на поддържането на чистота в помещенията за съхраняване и недопускане на прах и разпрашаване.

1.1.4. Съхранението на растения, екстракти, тинктури и други препарати изисква специални условия на съхранение – влажност, температура и предпазване от пряка светлина. Тези условия се осигуряват и контролират.

1.2. Производствени зони.

Трябва да бъдат осигурени специални мерки при вземане на проби, теглене, смесване и други производствени операции с растителни субстанции и растителни препарати за недопускане образуване на прах, избягване на кръстосано замърсяване и улесняване на почистването (напр. да се осигури вентилация или специални помещения).

2. Документация.

2.1. Спецификации за изходни суровини.

2.1.1. Производителите на ВМП на растителна основа трябва да гарантират, че използват само изходни растителни суровини, произведени в съответствие с изискванията за ДПП и с досието към лиценза за употреба. Трябва да бъде предоставена подробна документация от извършени проверки на доставчици на изходни растителни суровини или проверки, извършени от производителя на ВМП на растителна основа. Проверките на активните субстанции са от важно значение за качеството на изходните суровини. Производителят трябва да гарантира, че доставчиците на растителни субстанции или растителни препарати са в съответствие с изискванията за Добра земеделска и събирателна практика.

2.1.2. За да се спазват специфичните изисквания, посочени в глава първа, раздел IV, документацията за растителни субстанции и растителни препарати трябва да съдържа:

а) ботаническото наименование на растението (с посочване на род, вид, подвид/сорт автор); друга допълнителна информация – напр. името на вида култура и хемотип, когато е необходимо;

б) подробности за произхода на растението (страната или региона, а когато е необходимо – и култивиране, време и начин на събиране, вероятност за използване на пестициди, вероятност за радиоактивно замърсяване и т. н.);

в) информация коя част или части от растението се използват;

г) начинът на изсушаване – когато се купува изсушено растение;

д) описание на растителната субстанция и нейната макро- и микроскопска характеристика;

е) описание на подходящи изпитвания за идентификация, които включват изпитвания на съставки с позната терапевтична активност или маркери, както и сравнителни образци за идентификационни цели;

ж) водно съдържание на растителната субстанция съгласно Европейската фармакопея;

з) посочване на подходящи методи за доказване на възможно пестицидно замърсяване, както и допустимите граници, съгласно методите от Европейската фармакопея или валидирани методи;

и) посочване на изпитване за доказване на гъбично и/или бактериално замърсяване, включващо афлатоксини, други микотоксини и наличие на вредители и допустимите им граници;

к) посочване на изпитване за токсични метали, замърсяване и възможни примеси;

л) посочване на изпитване за чужди материали;

м) посочване на други допълнителни изпитвания съгласно общи или специфични монографии за растителните субстанции от Европейската фармакопея – когато е необходимо.

Всяко третиране, използвано за намаляване на гъбично и/или микробно замърсяване, се отбелязва и документира. Трябва да са разработени спецификации и процедури, които съдържат подробно описание на процесите, изпитванията и допустими граници за остатъци.

2.2. Производствени инструкции.

2.2.1. Производствените инструкции трябва да описват различните операции с растителната субстанция (напр. сушене, раздробяване, пресяване) и да включват време

за сушене, температурния режим и методи, използвани за контролиране размера на фрагменти или частици.

2.2.2. Трябва да има писмени инструкции и записи, които гарантират че всеки контейнер с растителна субстанция е изпитан за фалшифициране/заместване или за наличие на чужди примеси (напр. парчета от метал или стъкло, животински продукти или екскременти, камъни, пясък и др.), загниване или следи от гниене.

2.2.3. Инструкциите трябва да описват безопасното пресяване или други методи за премахване на чужди материали, както и процедури за почистване/подбор на растителния материал преди съхранението му като одобрена растителна субстанция или преди започване на производството.

2.2.4. Инструкциите за производството на растителни препарати трябва да включват данни за разтворителя, времето и температурата на екстракция, както и данни за всеки етап на концентрация и за използваните методи.

3. Контрол на качеството.

3.1. Вземане на проби.

3.1.1. Поради факта, че естеството на лекарствените растения или растителни субстанции е хетерогенно, вземането на проби трябва да се извършва от персонал със специални познания. За всяка партида трябва да има отделна документация.

3.1.2. Трябва да се взема референтна проба от растителна суровина, когато растителната субстанция не е описана в Европейската фармакопея или Фармакопея на държава членка. Проби от непресована растителна суровина са необходими, когато се използват прахове.

3.1.3. Персоналът от звеното за контрол на качеството трябва да притежава необходимите познания за растителни субстанции, растителни препарати и ВМП на растителна основа, за да е в състояние да провежда изпитвания за идентификация и да разпознава примесите, наличието и растежа на гъбички, наличието на вредители и нееднородност на пратката растителни суровини.

3.1.4. Идентификацията и качеството на растителни субстанции, растителни препарати и ВМП на растителна основа трябва да съответстват на изискванията на Европейското ръководство за качество и спецификации на ВМП на растителна основа, а когато е необходимо – и на монографии от Европейската фармакопея.

Раздел VII

Вземане на проби от изходни суровини и опаковъчни материали

Принцип

Вземането на проби е важна операция, при която се взема само малка част от партидата. За качеството на цялата партида не може да се съди по резултата от изпитванията, които са били проведени върху непредставителни проби. Правилното вземане на проби е съществена част от системата за осигуряване на качеството.

Забележка. Вземането на проби е разгледано в глава първа, раздел VI, точка 4. В този раздел се дава допълнителна информация за вземането на проби от изходните суровини и опаковъчните материали.

1. Персонал

Персоналът, който извършва вземането на проби, преминава начално и периодично обучение по дейностите, свързани с правилното вземане на проби, което включва:

- а) план за вземане на проби;

- б) писмени процедури за вземане на проби;
- в) техника и оборудване за вземане на проби;
- г) рискове от кръстосано замърсяване;
- д) необходими предпазни мерки по отношение на неустойчивите и/или стерилните субстанции;
- е) значение на външния вид на суровините, опаковките и етикетите;
- ж) важността от записване на неочаквани и необичайни обстоятелства.

2. Изходни суровини и материали

2.1. Идентичността на цялата партида от изходни суровини и материали може да бъде осигурена, ако отделните проби се вземат от всички опаковки и изпитванията за идентичност са извършени за всяка проба. Допустимо е да се изпитват само част от опаковките, когато чрез валидирана процедура е установено, че нито една опаковка изходна суровина и материал не е етикетирана неправилно.

2.2. Валидирането на процедурата по т. 2.1 трябва да бъде съобразено със:

- а) естеството и статуса на производителя и доставчика и техните познания по изискванията за ДПП, прилагани във фармацевтичната индустрия;
- б) системата за осигуряване на качеството, която се прилага от производителя на изходните суровини и материали;
- в) производствените условия, в които изходните суровини и материали се произвеждат и контролират;
- г) естеството на изходните суровини и материали и на ВМП, за които те ще бъдат използвани.

2.3. При такава система може да се прилага валидирана процедура за изпитване за идентичност на всеки постъпващ контейнер със:

- а) изходна суровина и материал, които идват от производител на един продукт или растение;
- б) изходна суровина и материал, които идват директно от производител или в контейнер, запечатан от производителя, за който има предишни данни за сигурност и са извършени проверки на системата за осигуряване на качеството, прилагана от производителя на тези суровини и материали, от купувача – производител на ВМП или от специално упълномощена организация.

2.4. Процедурата по т. 2.3 не може да бъде задоволително валидирана за:

- а) изходна суровина и материал, доставени от посредници, когато производителят е непознат или не е проверяван;
- б) изходна суровина и материал, предназначени за производство на парентерални ВМП.

2.5. Качеството на партида изходни суровини или материали може да бъде оценено чрез вземане и изпитване на представителна проба. Пробите, взети за изпитване за идентичност, биха могли да се използват за тази цел. Броят на пробите, взети за изготвяне на представителната проба, се определя статистически и се отразява в плана за вземане на проби. Определя се броят на единичните проби, които могат да бъдат смесени, за да оформят смесена проба, като се имат предвид естеството на суровините и материалите, познанията на доставчика и хомогенността на смесената проба.

3. Опаковъчен материал.

3.1. Планът за вземане на проби от опаковъчни материали трябва да бъде съобразен със:

- а) количеството на получените опаковъчни материали;
- б) изискваното качество;
- в) естеството на материалите – първоначални опаковъчни материали и/или печатни опаковъчни материали;
- г) производствените методи и какво е известно за системата за осигуряване на качеството при производство на опаковъчни материали.

3.2. Броят на взетите проби се определя статистически и се посочва в плана за вземане на проби.

Раздел VIII

Производство на разтвори, кремове и унгвенти

Принцип

Разтворите, кремове и унгвентите са особено податливи към микробно и друго замърсяване при производството им. Поради тази причина се изискват специални мерки за предотвратяване на замърсяване.

1. Помещения и оборудване.

1.1. За предпазване на ВМП от замърсяване е препоръчително използването на затворени системи за обработване и преместване на продукта. Производствената зона, в която се намират продуктите или почистените отворени контейнери, се вентилира с филтриран въздух.

1.2. Резервоарите, контейнерите, тръбопроводите и помпите трябва да са конструирани и инсталирани по начин, който позволява лесното им почистване и дезинфекциране. В плана на съоръженията трябва да са посочени най-малко труднодостъпните места или местата, където могат да се натрупват остатъци, които да се превърнат в благоприятна среда за развитие на микроорганизми.

1.3. Използването на стъклена апаратура трябва да се избягва, когато е възможно. Висококачествената стомана (неръждаема) е най-предпочитаният материал за частите, които влизат в пряк контакт с продукта.

2. Производство.

2.1. Химическите и микробиологичните показатели на водата, използвана в производството, се определят и контролират. Обръща се внимание на поддръжката на системата за вода, за да не се допуска развитие на микроорганизми. След всяка дезинфекция на системата за вода се прилага валидирана процедура за измиване, която гарантира, че дезинфекциращият агент е отстранен.

2.2. Качеството на насипните продукти, получени в резервоари, се проверява, преди продуктите да бъдат преместени в определеното място за съхраняване.

2.3. Особено внимание се обръща на пренасянето на суровини през тръбопроводите, за да бъдат доставени до тяхното точно местоназначение.

2.4. Материали, които има вероятност да се ронят, да отделят влакна или други замърсители (напр. картонени или дървени палети) не трябва да се разполагат в зоните, в които се съхраняват продукти и чисти контейнери.

2.5. Особено внимание се обръща на поддържането на хомогенността на смесите, суспензиите и други по време на пълненето. Процесите на смесване и пълнене се

валидират. Специално внимание се обръща в началото на пълненето, след престой и в края на процеса, за да се осигури поддържане на хомогенността.

2.6. Когато крайният ВМП не се опакова веднага, максималният период и условията на съхранение трябва да бъдат предварително определени и точно да се спазват.

Раздел IX

Производство на дозирани аерозолни ВМП, предназначени за инхалация

Принцип

Производството на ВМП за инхалация с дозиращо устройство изисква специално внимание, поради особеното естество на тази лекарствена форма. Производството се извършва при условия, които намаляват риска от микробно и прахово замърсяване. Качеството на клапата, а при суспензиите – еднородността, са от особено значение.

1. Общи положения.

Съществуват два основни метода за производство и пълнене:

а) „двойно изстрелваща“ система (пълнене чрез налягане)

При този метод активната съставка се суспендира в носител с висока точка на кипене, дозата се слага във флакона, клапата се завива и носителят с по-ниска точка на кипене се инжектира през клапата за оформяне на крайния продукт; получената суспензия на активната съставка се държи на хладно, за да се намали загубата при изпаряване;

б) „единично изстрелваща“ система (студено пълнене)

При този метод активната съставка се суспендира в смес от носители и се държи под високо налягане или при ниска температура или и при двете; след това суспензията се пълни директно в контейнера с един изстрел.

2. Помещения и оборудване.

2.1. Производството и пълненето се извършват винаги в затворена система.

2.2. Зоната, в която има продукти или чисти компоненти, трябва да се вентилира с филтриран въздух, трябва да отговаря на изискванията на чиста зона от категория „D“ и в нея трябва да се влиза през въздушен шлюз.

3. Производство и контрол на качеството.

3.1. Дозиращите устройства на аерозолите са технически сложни части в сравнение с повечето детайли, използвани във фармацевтичното производство. Това обстоятелство трябва да се взема под внимание при изготвяне на техните спецификации и при вземане на проби и изпитване. Проверката на системата за осигуряване на качеството на клапите, прилагана от техния производител, е от особено значение.

3.2. Всички течни и газообразни носители се филтрират, за да се отстранят частиците, по-големи от 0,2 микрона. Желателно е да се извършва едно допълнително филтриране непосредствено преди пълненето – когато е възможно.

3.3. Контейнерите и клапите се почистват съгласно валидирана процедура, подходяща за съответния продукт, за недопускане на замърсяване от спомагателни вещества, използвани в производството (напр. смазка или др.) или прекомерно микробно замърсяване. След почистването клапите се съхраняват в чисти затворени контейнери и се вземат предпазни мерки, за да се избегне замърсяване по време на последващото боравене с тях (напр. вземане на проби). Контейнерите се доставят до линията на пълнене в чисто състояние или се почистват на линията непосредствено преди пълненето.

3.4. Трябва да се осигури еднородност на суспензията през целия процес на пълнене.

3.5. Когато се използва двойно изстрелваща система на пълнене, е необходимо двата изстрела да са с точно тегло, за да се достигне точният състав. В този случай е желателно да се извършва пълна проверка на теглото на всеки етап.

3.6. Контролът след пълненето трябва да доказва, че няма пропускане. Изпитването се извършва по начин, който не допуска микробно замърсяване или остатъчна влажност.

Раздел X

Компютризирани системи

Принципи

Този раздел се прилага за всички видове компютризирани системи, които се използват в ДПП. Компютризираните системи имат софтуер и хардуер, които заедно осигуряват пълноценното им функциониране.

Използването трябва да бъде валидирано и да са на разположение квалифицирани ИТ специалисти.

Когато компютризирани системи заместват ръчните операции, това не трябва да влошава качеството на продукта, контрола на процеса или осигуряването на качеството, както и да повишава риска при производствения процес.

1. Общи положения.

1.1. Управление на риска.

Управлението на риска трябва да се прилага през целия период на експлоатация на компютризираната система, като се вземат предвид целостта на данните и качеството на продукта. Като част от системата за управление на риска решенията за обхвата на валидирането и контролът за целостта на данните трябва да се базират на обоснована и документирана оценка на риска на компютризираната система.

1.2. Персонал.

Трябва да има тясно сътрудничество между персонала, отговорен за производството, компютризираната система, квалифицираното лице и специалистите по информационни технологии (ИТ). Персоналът трябва да е с подходяща квалификация, ниво на достъп и определени отговорности за изпълнение на служебните си задължения.

1.3. Доставчици и доставчици на услуги.

1.3.1. Когато за предоставяне, инсталиране, внедряване, валидиране, поддържане, модифициране или спиране на компютризираните системи или сходни услуги за обслужване или обработка на данни се използват трети лица (в т.ч. доставчици и доставчици на услуги), трябва да има писмено споразумение между производителя и тези лица, което ясно да определя техните отговорности. Като трето лице следва да се разглежда и ИТ звеното.

1.3.2. Компетентността и надеждността на доставчиците са основен фактор при избора на продукт или услуга. Необходимостта от проверка на доставчиците трябва да се основава на оценка на риска.

1.3.3. Документацията, която се предоставя с търговския продукт, трябва да се провери от ползвателя, за да се установи, че всички негови изисквания са изпълнени.

1.3.4. Системата за качество и информацията от проверката на доставчиците или лицата, разработили софтуер и системи, се предоставят на органите на БАБХ при поискване.

1.4. Валидиране.

1.4.1. Валидирането на документация и доклади трябва да покрива отделни етапи от периода на експлоатация на компютризираните системи. Производителите трябва да могат да обосноват своите стандарти, протоколи, критерии за приемане, процедури и документи въз основа на оценка на риска.

1.4.2. Валидирането на документацията трябва да включва контрола върху промените в записите и докладите от всички изменения, възникнали по време на процесите на валидация.

1.4.3. Трябва да има актуален списък на всички важни системи и тяхното съответствие с изискванията за ДПП. Актуализацията на критични системи трябва да съдържа подробно описание на физическата и логическата класификация, на предаването на данни и взаимовръзките с други системи или процеси. За всеки твърд диск и софтуер трябва да бъдат осигурени мерки за защита.

1.4.4. Спецификациите на потребителя трябва да съдържат изискванията за функциониране на компютризираните системи и да се основават на документирана оценка на риска съгласно ДПП. Изискванията на потребителя трябва да се проследяват през целия период на експлоатация на системата.

1.4.5. Потребителят трябва да предприеме необходимите действия, за да гарантира, че системата е разработена в съответствие с подходяща система за управление на качеството. Доставчикът трябва да се оценява по подходящ начин.

1.4.6. Валидирането на поръчани предварително или разработени по заявка компютризираните системи трябва да се извърши на място, за да се гарантира, че е извършена оценка, че е докладвано качеството и са изпълнени мерките за всички етапи за периода на експлоатация на системата.

1.4.7. Трябва да са разработени подходящи методи и планове за изпитване. Трябва да се обръща специално внимание на системите, които имат ограничени параметри, ограничения за данните и отчитането на грешки. Трябва да има документирана оценка за пригодността на автоматизираните прибори за извършване на изпитване и за изпитване на средата.

1.4.8. Когато се прехвърлят данни в друг формат или друга система, валидирането трябва да включва проверки, които гарантират, че данните не се изменят по стойност и/или значение по време на прехвърлянето им.

1.5. Данни.

Компютризираните системи, чрез които по електронен път се обменят данни с други системи, трябва да имат подходяща вградена защита за правилното и сигурно въвеждане и обработка на данните за ограничаване на риска.

1.6. Проверки за прецизност.

Когато критичните данни се въвеждат ръчно, трябва да се извършва допълнителна проверка за тяхната прецизност. Тази проверка се извършва от втори оператор или от валидирани електронни средства. Критичността и потенциалните последствия при грешно или неправилно въвеждане на данни в системата трябва да бъдат обхванати от управлението на риска.

1.7. Съхранение на данни.

1.7.1. Данните трябва да бъдат защитени от физическо и от електронно повреждане. Съхраняваните данни се проверяват за достъпност, трайност и точност. Данните се съхраняват за определен период от време, за да се осигури достъп до тях.

1.7.2. Периодично трябва да се правят резервни копия на всички необходими данни. Целостността и точността на данните от резервните копия и възможността за възстановяването им трябва да се проверяват при валидирането и да се наблюдават периодично.

1.8. Разпечатване.

1.8.1. Трябва да има възможност за разпечатване на чисти печатни копия от електронно съхраняваните данни за проверка на качеството.

1.8.2. Записи, които съдържат данни за освобождаване на партия, трябва да позволяват разпечатване на всички промени в данните, извършени след първоначалното им въвеждане.

1.9. Одити.

Въз основа на оценка на риска трябва да се разработи система за регистрация на всички значими промени и заличавания, свързани с ДПП (система за одити). Причините за промяна или заличаване на данни, свързани с ДПП, трябва да се документират. Данните от одитите трябва да са представени в разбираема форма, да се съхраняват и периодично да се преглеждат.

1.10. Промяна и управление на конфигурацията.

Всяка промяна на компютризирана система, включително системните конфигурации, трябва да се направи по контролиран начин в съответствие с определена процедура.

1.11. Периодична оценка.

Компютризираните системи трябва периодично да се оценяват, за да се потвърди, че функционират правилно и са в съответствие с изискванията за ДПП. Оценяването включва обхвата от функции, записите за отклонения, възникналите инциденти и проблеми, данните за надграждане, изпълнението, надеждността, сигурността и данните в докладите от валидирането.

1.12. Защита.

1.12.1. За да се ограничи достъпът на неупълномощени лица до компютризираната система, трябва да се извършва физически и/или логически контрол. За ограничаване на достъпа на неупълномощени лица до системата могат да се прилагат следните методи – използване на ключове, пропускателни карти, лични кодове с пароли, биометрични данни, въвеждане на ограничен достъп до компютърното оборудване и обособяване на помещения за съхранение на данни.

1.12.2. Степента на сигурност се определя в зависимост от критичността на компютризираната система.

1.12.3. Издадените разрешения за достъп до компютризираната система, тяхната промяна или отмяна трябва да се записват.

1.12.4. Трябва да бъдат въведени системи за управление на данни и документи, които да регистрират самоличността на операторите, които въвеждат, променят, потвърждават или заличават данни, като се отбелязва датата и часът на всяка операция.

1.13. Управление на инциденти.

Всички инциденти, включително повреди и въвеждане на грешни данни в системата, трябва да се докладват и оценяват. Основната причина за всеки критичен инцидент трябва да бъде идентифицирана, за да се предприемат подходящи корективни и превантивни действия.

1.14. Електронен подпис.

Електронните записи могат да се подписват с електронен подпис. Електронните подписи трябва да:

- а) имат същото значение като саморъчно положения подпис в рамките на предприятието;
- б) се отнасят за съответните записи;
- в) са придружени с час и дата на поставяне.

1.15. Освобождаване на партидата.

Когато компютризирана система се използва за документиране на сертифицирането и освобождаването на партида, тя трябва да позволява само на квалифицираните лица да сертифицират и освобождават партидите и да идентифицира ясно лицето, освободило или сертифицирало партидата. Това трябва да се извършва чрез електронен подпис.

1.16. Непрекъснатост на работа.

Компютризираните системи, които поддържат критични процеси, трябва да осигуряват непрекъснато поддържане на тези процеси в случай на срив в системата (напр. чрез използване на ръчна или алтернативна система). Времето, необходимо за прилагане на алтернативните варианти за поддържане на процесите, трябва да се основава на риска и да е подходящо за съответната компютризирана система и за процеса на работа, който тя поддържа.

1.17. Архивиране.

Данните трябва да се архивират и да се проверяват за достъпност, четливост и пълнота. Когато има промени в системата (напр. ново компютърно оборудване или програми), трябва да се осигури възможност за възстановяване на данните.

Раздел XI

Използване на йонизираща радиация при производството на ВМП

Въведение

Йонизиращата радиация може да се използва за различни цели при производствения процес (напр. за намаляване на биологичното замърсяване, стерилизация на изходните суровини, опаковъчните материали или продукти и третиране на кръвни продукти).

1. Има два типа на радиационни процеси:

1.1. Гама-радиация от радиоактивен източник и високоенергийна електронна радиация (бета-радиация) от ускорител; гама-радиацията има два различни начина на обработване:

- а) дозиращ метод: продуктът е поставен на определено място около източника на радиация и не може да се въвежда и извежда, докато източникът на радиация действа;
- б) непрекъснат метод: автоматична система пренася продукта в радиационната клетка покрай радиационния източник по определен път и с определена скорост и накрая излиза от нея.

1.2. Електронна радиация: продуктът се пренася покрай постоянен или пулсиращ лъч на високоенергийни електрони (бета-радиация), която се сканира назад и напред напречно на посоката на движение на продукта.

2. Отговорности.

2.1. Обработка чрез радиация може да се извършва от фармацевтичен производител или от оператор, с когото производителят има сключен договор (производител по договор). Всяко от тези лица трябва да има лиценз за производство на ВМП.

2.2. Фармацевтичният производител носи отговорност за качеството на ВМП, включително и за нивото на необходимата радиация. Операторът, с който е сключен договор, носи отговорност за дозата на радиация, препоръчана от производителя и разпределена в облъчената опаковка – най-външният контейнер, в който продуктът е облъчен.

2.3. Препоръчаната доза, включително допустимите граници на облъчване се посочват в лиценза за употреба на ВМП.

3. Дозиметрия.

3.1. Дозиметрирането е метод за определяне на адсорбираната доза чрез използване на дозиметър. Познаването и коректното използване на техниката е необходимо за валидация и за извършване на контрола върху процеса.

3.2. Калибрирането на всяка партида рутинни дозиметри трябва да отговаря на национален или международен стандарт. Периодът на валидност на калибрирането трябва да бъде посочен и стриктно да се спазва.

3.3. За установяване на калибрационната крива на рутинните дозиметри и измерване промяната на поглъщане след облъчване трябва да се използва един и същ уред. Когато се използват различни уреди, абсолютната поглъщаемост на всеки от тях трябва да бъде установена.

3.4. В зависимост от вида на дозиметъра, който се използва, при отчитане на резултатите се взема предвид възможността от неточност, която може да възникне поради промяна на влагата, в температурата, изтеклото време между облъчването и измерването и размера на дозата.

3.5. Дължината на вълната на уреда, използван за измерване на промяната на поглъщаемостта на дозиметрите, и на уреда, който се използва за измерване на тяхната плътност, се проверява чрез калибриране на интервали на базата на стабилност, цел и употреба.

4. Валидиране на процеса.

4.1. Валидирането е дейност, която доказва, че чрез получената доза от продукта ще се постигнат очакваните резултати.

4.2. Валидирането включва установяване на дозата на поглъщане от продукта, поставен в облъчвания контейнер в определена конфигурация.

4.3. Спецификациите за процесите на облъчване включват най-малко следното:

а) подробности за пакетиранието на ВМП;

б) мострите в контейнера за облъчване; когато в контейнера за облъчване има смеси от продукти, се вземат мерки за недопускане на по-слабо облъчване на някои продукти или засенчване на едни продукти от други; всяко смесване на продукти трябва да бъде точно определено и валидирано;

в) мострата в контейнера за облъчване; схемата на облъчване в контейнера около източника (дозиращ начин) или пътя през клетката (непрекъснат начин);

г) максимални и минимални параметри на поглъщаната доза от продукта (асоциирана с рутинната дозиметрия);

д) максимални и минимални параметри на поглъщаната доза от контейнера за облъчване, асоциирана с рутинната дозиметрия за контрол на дозата;

е) други параметри на процеса, които включват размера на дозата, максималното време на експозиция, брой на облъчвания и други.

Когато облъчване чрез радиация се извършва по договор, в него се включва и информацията по букви „г“ и „д“.

5. Извършване на процеса – общи положения.

5.1. Извършването на процеса представлява получаване и документиране на доказателства, че облъчването се извършва непрекъснато при спазване на определените параметри в съответствие със спецификацията на процеса. В тези случаи определените параметри са максимумът и минимумът дози за поглъщане от контейнера за облъчване. Без знанието на оператора не се допуска вариране на определената доза облъчване на контейнера извън определените параметри.

5.2. Процесът трябва да включва следните елементи:

а) планиране;

б) дозата на поглъщане от продукта при определена конфигурация в контейнера;

в) документация;

г) изисквания за повторно облъчване.

6. Гама-лъчение.

6.1. Планиране:

6.1.1. Погълнатата доза, получена от всяка част на облъчвания контейнер, зависи от следните фактори:

а) активност и геометрия на източника;

б) разстояние между източника и контейнера;

в) времетраене на облъчването, контролирано от специално часовниково устройство или от скоростта на пренасяне;

г) състав и плътност на материала, включително други продукти, между източника и всяка част на контейнера.

6.1.2. Погълнатата доза зависи и от пътя на контейнера през непрекъснатия излъчвател или от заредените мостри и от циклите на облъчване.

6.1.3. При облъчвател с непрекъснато действие и фиксирана честотна лента или типов облъчвател с фиксиран модел на натоварване при дадена сила на източника и вид на продукта основният производствен параметър, контролиран от оператора, е или скоростта на конвейера, или настройките на времезадаващото устройство.

6.2. Доза на поглъщане от продукта при определена конфигурация в контейнера.

6.2.1. Облъчвателят трябва да е пълен със съдове, които съдържат имитация на продукт със същата плътност; дозиметрите се поставят най-малко в три контейнера, които минават през облъчвателите, и са обградени със сходни съдове или продукти; когато продуктът не е опакован с еднакви опаковки, дозиметрите се поставят в по-голям брой съдове;

6.2.2. Позициите на дозиметрите зависят от размера на контейнера (напр. за контейнери с размери 1 x 1 x 0,5 м дозиметрите са на разстояние 20 см от стената на контейнера, като се отчита и външната повърхност); ако максималната и минималната доза са познати за определена позиция, някои дозиметри могат да се преместят от област на средна доза в област с разстояние 10 см от областта за екстремна доза;

6.2.3. Резултатите от тези процедури посочват минималната и максималната поглъщана доза от продукта и от повърхността на контейнера, необходими за определяне на параметрите на процеса, плътността на продукта и количеството на заредените мостри;

6.2.4. Най-подходящо е използването на еталонни дозиметри за определяне на доза на поглъщане от продукта при определена конфигурация в контейнера, поради тяхната по-голяма прецизност и точност; допуска се използването на рутинни дозиметри, но е препоръчително до тях да се поставят еталонни дозиметри на очакваните позиции за минимална и максимална доза и на рутинните наблюдавани позиции на всеки от облъчваните контейнери; наблюдаваните стойности на дозите може да имат известна неточност, която се преценява според данните от повторните измервания;

6.2.5. При определяне на минималната очаквана доза на облъчване, измерена с рутинни дозиметри, която е необходима за осигуряване получаването на минимална изисквана доза от всички облъчени контейнери, трябва да се имат предвид неточностите при измерване с тези дозиметри.

6.2.6. Параметрите на облъчвателите трябва да са постоянни, контролирани и записвани по време на определяне на дозата на поглъщане от продукта при определена конфигурация в контейнера; записите с резултатите от дозиметрията и другите записи трябва да се съхраняват.

7. Електронни източници на йонизиращи лъчения.

7.1. Планиране:

7.1.1. Погълнатата доза, получена чрез частични порции върху продукта, зависи от следните фактори:

- а) характеристиката на лъча: електронна енергия, средна струя на лъча, ширина и постоянство на сканирането;
- б) скорост на конвейера;
- в) състав и плътност на продукта;
- г) състав, плътност и дебелина на материала между прозореца за готовата продукция и частта от продукта;
- д) разстояние от прозореца до контейнера.

7.1.2. Основните параметри (характеристиките за лъча и скоростта на конвейера) се контролират от оператор.

7.2. При определяне на дозата на поглъщане от продукта при определена конфигурация в контейнера:

- а) дозиметрите се поставят между пластове на хомогенните абсорбционни листове, които правят макет на продукта, или между пластове на представените продукти с еднаква плътност с разчет, че могат да бъдат извършени най-малко десет измервания на максималния обсег на електроните;

б) параметрите на облъчвателите трябва да са постоянни, контролирани и записвани по време на определяне на дозата; записите с дозиметричните резултати и другите записи трябва да се съхраняват.

8. Повторно облъчване.

Повторно облъчване се извършва при промяна в процеса или в облъчвателя, която може да въздейства върху разпределението на дозата в облъчвания контейнер (напр. промяна на източника). Степента на повторното облъчване се определя в зависимост от промяната в облъчвателя. При съмнение облъчването се повтаря.

9. Помещения.

Помещенията трябва да са конструирани и използвани така, че да отделят облъчените от необлъчените контейнери, за да се избегне тяхното кръстосано замърсяване. Когато продуктите се намират в затворени контейнери, които ще се облъчват, не е необходимо разделянето на фармацевтични от нефармацевтични продукти, като се приема, че на по-късен етап няма риск от замърсяване. Не се допуска замърсяване на продукти с радионуклиди от източника.

10. Процеси.

10.1. Контейнерите, които ще се облъчват, се опаковат в съответствие с образците, използвани при валидирането.

10.2. По време на процеса радиационната доза в облъчваните контейнери се контролира, като се използват валидирани дозиметрични процедури. Връзката между тази доза и погълнатата доза от продукта в контейнера се установява по време на процеса на валидиране и при процеса на облъчване.

10.3. За отделяне на облъчените от необлъчените контейнери се използват радиационни индикатори. Те обаче не могат да бъдат единствените средства за отделяне или за индикация за задоволително облъчване.

10.4. Едновременно обработване на серия от смесени контейнери в облъчвателната клетка се извършва, когато от предишни опити при пускането или от други доказателства е известно, че радиационната доза, получена от всеки контейнер, е в определените параметри.

10.5. Когато при планирането е определено, че необходимата радиационна доза ще се получи чрез повече от една експозиция, това се извършва в предварително определен период от време след съгласие на притежателя на лиценза за употреба. Непланираните прекъсвания по време на облъчването се документират и се съобщават на притежателя на лиценза за употреба, когато увеличават времетраенето на процеса извън определените граници.

10.6. Необлъчените продукти трябва да са отделени от облъчените. Този методът включва използването на индикатори по т. 10.3 и осигуряването на подходящо разпределение в помещенията в съответствие с т. 9.

11. Източници на гама-лъчения.

11.1. При непрекъснатия метод дозиметрите се поставят така, че поне два от тях да са изложени през цялото време на облъчване.

11.2. При дозирания метод поне два дозиметъра са разполагат така, че да отговарят на позицията за минимална доза.

11.3. При непрекъснатия метод е необходимо да има положителен знак за точното положение на източника, както и за отношението между положението на източника и

движението на конвейера. Скоростта на конвейера се контролира и записва непрекъснато.

11.4. Във връзка с процеса на дозиране движението на източника и продължителността на облъчване на всяка партида се контролира.

11.5. За подаване на желаната доза при промяна на източника е необходимо настройване на таймерното устройство и скоростта на конвейера. Периодът на валидност на настройката или скоростта трябва да се спазва и да се записва.

12. Източници на електронно лъчение.

12.1. Всеки контейнер трябва да притежава дозиметър.

12.2. Непрекъснато се записва средният поток на лъча, електронната енергия, ширината на сканиране и скоростта на конвейера. Тези променливи величини с изключение на скоростта на конвейера се контролират по определени параметри по време на включване на облъчвателите.

13. Документация.

13.1. Броят на получените, облъчените и изпратените контейнери трябва да съответства на документацията. Всяка разлика се докладва и отстранява.

13.2. Операторът на облъчвателя документира дозите, получени от всеки контейнер в партидата или доставката.

13.3. Записите на процесите и контролът на всяка партида се проверяват и подписват от упълномощено за това лице и се съхраняват. Начинът и мястото за съхранение се съгласуват между оператора и притежателя на лиценза за употреба.

13.4. Документацията, свързана с валидирането и пускането на инсталацията, се съхранява най-малко една година след изтичане срока ѝ на валидност или най-малко пет години след освобождаване на последния обработен продукт – от двата срока се спазва по-дългият.

14. Микробиологично наблюдение.

Микробиологичното наблюдение е задължително за фармацевтичния производител. То включва контрол на средата, в която е произведен продуктът, както и контрола на продукта преди облъчването му, съгласно лиценза за употреба на ВМП.

Раздел XII

Референтни проби и музейни мостри

Принципи

Основната цел при вземане на проби от ВМП е да се извърши аналитично изпитване и да се изготви цялостна спецификация на крайния продукт.

Пробите се разделят на следните две категории:

а) референтна проба е проба от партида от изходните суровини, опаковъчните материали или крайния продукт, която се съхранява за извършване на аналитично изпитване до изтичане срока на годност на съответната партида; когато стабилността на продукта позволява, се вземат и проби от критичните междинни етапи (напр. при процеси, при които се изисква аналитично изпитване и освобождаване) или от междинни процеси, които се извършват извън контрола на производителя;

б) музейна мостра е мостра от ВМП в крайна опаковка и от крайна партида; съхранява се за определяне на идентичността (напр. опаковане, етикетиране, листовка за употреба, партиден номер, срок на годност, необходими до изтичане срока на годност на съответната партида); при определени условия се допускат изключения, при

които посочените изисквания се изпълняват, без да се запазва двойна проба (напр. при опаковани малки количества от партиди за различни пазари или при производството на много скъпи ВМП).

В много случаи по отношение референтната проба и музейната мостра от крайния ВМП са идентични. В тези случаи референтната проба и музейната мостра са взаимно заменяеми.

Производителят или вносителят трябва да съхраняват на мястото на освобождаване на партидата референтната проба и/или музейната мостра от всяка партида от крайния ВМП. Производителят съхранява референтна проба от партида от изходните суровини и материали и/или от междинния продукт. На мястото на опаковане на ВМП се съхраняват референтни проби от всяка партида първични и напечатани опаковъчни материали. Наличието на напечатани опаковъчни материали се приема за част от референтната и/или музейната мостра на крайния ВМП.

Референтните проби и/или музейните мостри се включват към партидната документация на крайния ВМП или на изходните суровини и материали и могат да се изпитват при оплаквания, свързани с качеството на ВМП, с пускането на ВМП на пазара, с етикетирането и опаковането на ВМП или при изготвяне на доклада за фармакологична бдителност.

Трябва да се водят записи за проследяване на пробите, които се съхраняват и представят за проверка на органите на БАБХ.

1. Продължителност на съхранение.

1.1. Референтните проби и музейните мостри от всяка партида краен ВМП се съхраняват най-малко една година след изтичане срока на годност на продукта. Референтната проба трябва да се съхранява в крайната си първична опаковка или в опаковка от материал, еднакъв с този на първичната опаковка, в която ВМП е пуснат на пазара.

1.2. Пробите от изходните суровини и материали, с изключение на разтворителите, газовете или водата, които са използвани в процеса на производство, трябва да се съхраняват най-малко две години след пускането на ВМП на пазара. Този срок може да бъде съкратен, когато срокът на стабилност на материала, посочен в съответната спецификация, е по-кратък. Опаковъчните материали трябва да се съхраняват за срок, еднакъв със срока на годност на крайния ВМП.

2. Размер на референтните проби и музейните мостри.

2.1. Референтната проба трябва да е в размер, достатъчен за извършване най-малко на две пълни аналитични изпитвания на партидата съгласно досието към лиценза за употреба на ВМП. За провеждане на всяко изпитване се използва неразпечатана опаковка. Всяко изключение от този принцип трябва да бъде обосновано и предварително съгласувано с органите на БАБХ.

2.2. Референтната проба трябва да е представителна за партидата по отношение на изходните суровини и материали, междинния и крайния продукт, от които е взета. Могат да се вземат и други проби за мониторинг на най-значимите части от производствения процес (напр. началото и края на процеса). Когато партидата е опакована посредством две или повече опаковъчни операции, трябва да се вземе поне една музейна мостра от всяка операция. Всяко изключение от този принцип трябва да бъде обосновано и предварително съгласувано с органите на БАБХ.

2.3. Всички материали и оборудването, необходимо за провеждане на изпитванията, трябва да са на разположение или да могат да бъдат осигурени за извършване на изпитвания, посочени в спецификацията, до една година след изтичане срока на годност на последната произведена партида ВМП.

3. Условия за съхранение.

3.1. Референтната проба от крайния продукт и от активните субстанции се съхранява в съответствие с актуалната версия на Ръководството за осигуряване на условия за съхранение на лекарствени продукти и активни субстанции.

3.2. Условията на съхранение трябва да отговарят на лиценза за употреба (напр. температура, влажност).

4. Писмени споразумения.

4.1. Когато притежателят на лиценза за употреба на ВМП е различен от лицето, отговорно за освобождаване на партидата на територията на Европейската общност, отговорността за вземане и съхранение на референтната проба/музейната мостра трябва да се определи в писмено споразумение съгласно раздел VII. Споразумение за определяне на отговорностите на страните за вземане и съхранение на пробите се сключва и в случаите, когато производството или освобождаването на дадена партида се извършва на място, различно от определеното за производство или освобождаване на партидата за пазара на Европейската общност.

4.2. Квалифицираното лице, което освобождава партидата ВМП за продажба, трябва да осигури по всяко време достъп до всички референтни проби и музейни мостри. Когато е необходимо, достъпът до пробите и мострите се определя с писмено споразумение.

4.3. Когато производството на крайния ВМП се извършва на няколко места, писменото споразумение има основно значение за контрола на вземането и мястото на съхранение на референтните проби и музейните мостри.

5. Референтни проби – основни положения.

5.1. Референтните проби се вземат с аналитична цел и трябва да са на разположение на лаборатория, в която се използват валидирани методи. За изходните суровини и материали, произвеждани в Европейската общност и предназначени за производство на крайни ВМП, за място на производство се счита обектът, в който се произвежда крайният ВМП, а за крайните ВМП, произвеждани в Европейската общност, това е мястото на производство.

5.2. Когато за крайни ВМП, произвеждани извън Европейската общност, е сключено споразумение за взаимно признаване, референтните проби може да се вземат и съхраняват в производственото предприятие. За вземането и съхранението на пробите се сключва писмено споразумение между вносителя или представител на обекта за освобождаване на партидата и производителя извън Европейската общност.

5.3. Когато за крайни ВМП, произвеждани извън Европейската общност, няма споразумение за взаимно признаване, референтните проби от крайния ВМП се вземат и съхраняват от упълномощен производител, установен на територията на Общността. Пробите трябва да се вземат съгласно писмено споразумение, сключено между заинтересованите страни, и да се съхраняват на мястото, където се извършва изпитването при внасяне на продуктите.

5.4. Референтните проби от изходните суровини и опаковъчните материали трябва да се съхраняват в предприятието, в което са използвани за производство на ВМП.

6. Музейни мостри – основни положения.

6.1. Музейните мостри трябва да са представителни за съответната партида ВМП, който се разпространява в Европейската общност, и поради това, че може да възникне необходимост от изпитването им за потвърждаване на нетехническите подробности за съответствие с лиценза за употреба или законодателството на ЕС, те трябва да бъдат съхранявани в обекта, в който квалифицираното лице е сертифицирало партидата краен продукт.

6.2. Когато има споразумение за взаимно признаване и референтните проби се съхраняват при производителя в държава, извън Европейската общност, отделни музейни мостри се съхраняват на територията на Общността.

6.3. Музейните мостри се съхраняват в помещенията на упълномощен производител за осигуряване на достъп на контролните органи до тях.

6.4. Когато в повече от един обект в Европейската общност се извършва производство, внос, опаковане, изпитване, освобождаване на партиди продукт, отговорността за вземане и съхранение на музейни мостри трябва да бъде определена в писмени споразумения между заинтересованите страни.

7. Референтни проби и музейни мостри за паралелен внос/паралелно разпространение на ВМП.

7.1. Когато вторичната опаковка не се отваря, се съхранява само опаковъчният материал поради липса на опасност или наличие на малка опасност от смесване на ВМП.

7.2. Когато вторичната опаковка се отваря (напр. за замяна на картонена кутия или листовка за употреба), поради риск от смесване по време на отделните процеси при всяка опаковъчна операция се взема по една музейна мостра. В случай на смесване трябва възможно най-бързо да се установи кой е отговорен за това – производителят или паралелният вносител.

8. Референтни проби и музейни мостри при прекратяване дейността на производител.

8.1. Когато производител е прекратил дейността си и лицензът за производство е прекратен или отнет, е възможно много от партидите ВМП с неизтекъл срок на годност, произведени от него, да останат на пазара. За да останат на пазара тези партиди, техният производител трябва да предостави референтни проби и музейни мостри, както и съответната документация за ДПП, в обект за съхранение, за който е издаден лиценз за търговия на едро с ВМП. Производителят трябва да докаже на органите на БАБХ, че условията на съхранение на ВМП отговарят на изискванията и че пробите и мострите са на разположение за изпитване, когато това е необходимо.

8.2. Когато производителят не е в състояние да предприеме необходимите мерки, може да упълномощи за това друг производител. Притежателят на лиценза за употреба на ВМП е отговорен за упълномощаването и за предоставянето на необходимата информация на органите на БАБХ. Притежателят на лиценза за употреба трябва да се консултира относно предложените условия за съхранение на референтните проби и музейните мостри с компетентния орган на всяка държава членка, на пазара на която са пуснати партиди ВМП с неизтекъл срок на годност.

8.3. Тези изисквания се прилагат и когато е прекратено производството на ВМП извън Европейската общност. В тези случаи вносителят е отговорен за осигуряване на необходимите условия за съхранение и за консултиране с компетентния орган на съответната държава членка.

Раздел XIII

Квалификация и валидиране

1. Общи положения.

В този раздел са разгледани принципите за квалификация и валидиране, приложими при производството на ВМП. Съгласно изискванията за ДПП производителите на ВМП трябва да определят какви дейности по валидирането е необходимо да бъдат извършени, за да се докаже, че е налице контрол на критичните моменти при провежданите дейности. Всички съществени промени на помещенията, оборудването и процесите, които могат да повлияят върху качеството на продукта, трябва да бъдат валидирани. Обхватът на валидирането трябва да се определи въз основа на оценка на риска.

2. Планиране и валидиране.

2.1. Всички дейности по валидирането трябва да бъдат планирани. Основните елементи в програмата за валидиране трябва да бъдат ясно определени и документирани въз основа на основен план за валидиране (ОПВ) или аналогичен документ.

2.2. Основният план за валидиране трябва да е изготвен под формата на кратък и ясен документ.

2.3. Основният план за валидиране трябва да съдържа най-малко следната информация:

- а) политика за валидиране;
- б) организационна структура на дейностите по валидиране;
- в) списък на помещенията, системите, оборудването и процесите, подлежащи на валидиране;
- г) формат на документацията (използван формат за протоколите и докладите);
- д) планиране;
- е) контрол на промените;
- ж) препращане към съществуващи документи.

2.4. При големи по мащаб проекти е необходимо да се разработят отделни общи планове за валидиране.

3. Документация.

3.1. Необходимо е да се изготви протокол, в който да се определи как ще се проведат квалификацията и валидирането. Протоколът трябва да бъде оценен и одобрен. В протокола трябва да се определят критичните етапи и минималните критерии.

3.2. Необходимо е да се изготви доклад, позоваващ се на протоколите от проведената квалификация и/или валидиране, в който да бъдат обобщени получените резултати, да бъдат разгледани настъпилите отклонения и да бъдат отразени съответните заключения, включително препоръки за отстраняване на несъответствията. Всички промени в плана, определен съгласно протокола, трябва да бъдат документирани и обосновани.

3.3. След успешно приключване на квалификацията преминаването към следващия етап на квалификация и валидиране трябва да бъде извършено след писмено одобрение.

4. Квалификация.

4.1. Квалификация на дизайна.

4.1.1. Първият етап от валидирането на нови помещения, системи или оборудване е квалификация на дизайна.

4.1.2. Съответствието на дизайна с изискванията за ДПП трябва да бъде доказано и документирано.

4.2. Квалификация на инсталирането.

4.2.1. Квалификация на инсталирането трябва да се извършва на нови или при промяна на съществуващи помещения, системи и оборудване.

4.2.2. Квалификацията на инсталирането включва:

а) инсталиране на оборудването и проверка за съответствие на техническите характеристики с представената документация и спецификации;

б) проверка на доставчиците, работните инструкции и изискванията за поддръжката;

в) изисквания към калибрирането;

г) проверка на материалите, от които са изградени помещенията, системите и оборудването.

5. Квалификация на функционирането.

5.1. Квалификацията на функционирането трябва да следва квалификацията на инсталирането.

5.2. Квалификацията на функционирането включва:

а) изпитвания, разработени въз основа на характеристиките на процесите, системите и оборудването;

б) изпитвания, включващи условия или съвкупност от условия, попадащи в максималните или минималните работни граници, т. нар. „най-лош случай“.

5.3. Успешното приключване на квалификацията на функционирането позволява завършване на калибрирането, стандартните оперативни процедури, обучението на операторите и изискванията, свързани с превантивните дейности по поддръжката. Този вид квалификация трябва да позволява пускане в експлоатация на помещенията, системите и оборудването.

6. Квалификация на поведението.

6.1. Квалификацията на поведението трябва да се извършва след успешното приключване на квалификацията на инсталирането и квалификацията на функционирането.

6.2. Квалификацията на поведението включва:

а) изпитвания с използване на материали, квалифицирани заместители или симулиран продукт, които са разработени въз основа на характеристиките на процеса и особеностите на помещенията, системите или оборудването;

б) изпитвания, включващи условия или съвкупност от условия, попадащи в максималните или минималните работни граници.

6.3. Независимо от това, че квалификацията на поведението е описана като отделна дейност, в някои случаи е по-подходящо тя да се извършва съвместно с квалификацията на функционирането.

7. Квалификация на функциониращи помещения, системи и оборудване.

Трябва да има документация, удостоверяваща постигнатите технологични параметри и установените пределно допустими стойности на критичните показатели на производственото оборудване. Калибрирането, почистването, превантивните мерки по поддръжката, оперативните процедури, процедурите и протоколите от обучението на персонала трябва да бъдат документирани.

8. Валидиране на процесите.

8.1. Общи положения.

8.1.1. Посочените тук принципи и изисквания се прилагат за производство на крайни ВМП. Те обхващат първоначалното валидиране на нови процеси, последващото валидиране на изменени процеси и ревалидирането.

8.1.2. Валидирането на процесите трябва да бъде извършено преди освобождаването за продажба на ВМП (проспективно валидиране). По изключение, когато това не е възможно, може да се наложи валидиране на процесите по време на производството (паралелно валидиране). Използваните процеси трябва да бъдат валидирани и по отношение на минал период (ретроспективно валидиране).

8.1.3. Преди да бъдат въведени в експлоатация, помещенията, системите и оборудването трябва да бъдат квалифицирани, а аналитичните методи да бъдат валидирани. Персоналът, извършващ валидирането, трябва да е обучен за тази цел.

8.1.4. Помещенията, системите, оборудването и процесите трябва да бъдат периодично оценявани за доказване на правилното им функциониране.

8.2. Проспективно валидиране.

8.2.1. Проспективното валидиране включва:

- а) кратко описание на процесите;
- б) критичните етапи от производството;
- в) списък на използваното оборудване/помещения (включително измерващото, контролното и записващото оборудване) и информация за калибрирането им;
- г) спецификация на крайни продукти;
- д) списък на съответните аналитични методи;
- е) контрол по време на производство с критерии на приемане;
- ж) допълнителни изпитвания с посочени критерии и валидиране на методите;
- з) план за вземане на проби;
- и) документиране и оценка на резултатите;
- к) задължения и отговорности;
- л) график за провеждане.

8.2.2. При провеждане на даден процес при нормални условия може да бъде произведен определен брой партиди краен продукт. Теоретично броят на производствените цикли и събраната информация трябва да бъдат достатъчни за установяване на стойностите на стандартните параметри и тенденции и за събиране на достатъчно данни за оценката. Един процес се счита за валидиран, когато технологичните параметри са в установените граници при три последователни партиди/производствени цикъла.

8.2.3. Големината на партидите, предназначени за валидиране на процесите, трябва да съответства на стандартната големина при нормални условия на производство.

8.2.4. Когато партидите, използвани за валидиране, са предназначени за пускане на пазара или разпространение, условията, при които се произвеждат, трябва да съответстват на изискванията за ДПП и на условията в лиценза за употреба.

8.2.5. Резултатите от валидирането трябва да са положителни.

8.3. Паралелно валидиране.

8.3.1. По изключение може да се допусне започване на производство преди изпълнение на програмата за валидиране.

8.3.2. Решението за провеждане на паралелно валидиране трябва да бъде обосновано, документирано и одобрено от упълномощения за това персонал.

8.3.3. Изискванията към документацията за паралелно валидиране са еднакви с тези при проспективното валидиране.

8.4. Ретроспективно валидиране.

8.4.1. Ретроспективното валидиране се прилага само при добре познати процеси и не е подходящо при промени в състава на продукта, оперативните процедури или оборудването.

8.4.2. Валидирането на такива процеси трябва да се извършва въз основа на събраните данни от производството. На съответните етапи от производството се изисква изготвянето на протоколи и докладване на резултатите от прегледа на данните, в резултат на което се правят заключения и препоръки.

8.4.3. Данни за този вид валидиране се събират от документацията за производство и опаковане, контрола по време на процеса, дневниците за поддръжка, работните смени, характеристиките на процесите, крайните продукти, включително и от диаграмите за тенденциите и резултатите от стабилността при съхранение.

8.4.4. Партидите, избрани за ретроспективно валидиране, трябва да бъдат представителни за произведените количества по време на валидирането, при което трябва да бъдат включени и тези партиди, които не са в съответствие със спецификациите. Техният брой трябва да е достатъчен за установяване на пригодността и целесъобразността на процеса. За събиране на необходимия обем и вид данни за провеждане на ретроспективно валидиране на даден процес може да се наложи извършване на допълнителни изпитвания на музейните мостри.

8.4.5. Обикновено при ретроспективното валидиране за оценка на възпроизводимостта на даден процес трябва да се разгледат данните от 10 до 30 партиди, но е допустимо броят на партидите да е по-малък, ако това е обосновано.

9. Валидиране на почистването.

9.1. Валидирането на почистването се извършва за доказване ефективността на дадена процедура за почистване. Начинът на определяне на пределно допустимите стойности на остатъчни количества от продукти, почистващи препарати и микробно замърсяване трябва да бъде съобразен с всеки конкретен случай. Установените граници трябва да са постижими и да бъдат доказани.

9.2. За целта трябва да бъдат използвани валидирани аналитични методи с необходимата чувствителност за откриване на остатъчните количества или замърсителите. Границите на чувствителност на всеки аналитичен метод трябва да бъдат достатъчни за установяване на приетите пределно допустими стойности на остатъчните количества или на замърсители.

9.3. Трябва да бъдат валидирани само процедурите за почистване на повърхностите, които са в контакт с продукта. На повърхностите, които не са в контакт с продукта, също трябва да се обръща внимание. Интервалът от време между използването на оборудването и неговото почистване, както и между почистването и повторното му използване, също трябва да бъде валидиран. Интервалите и методите за почистване трябва да бъдат предварително определени.

9.4. При процедури за почистване на продукти и за процеси, които са подобни, може да се прилага ретроспективно валидиране за подобните процеси и продукти. В този случай се извършва само едно валидиране по метода на „най-лошия случай“, което отчита критичните параметри.

9.5. За доказване, че съответният метод е валидиран, процедурите за почистване трябва да се прилагат три последователни пъти, за да се установи, че са подходящи за предназначението си.

9.6. Практиката на изпитване до установяване липсата на замърсяване не е подходяща при валидиране на почистването.

9.7. Използването на продукти, чиито физикохимични свойства и характеристики са подобни на веществата, които трябва да бъдат отстранени, се допуска по изключение, ако тези вещества са токсични и/или опасни.

10. Контрол на промените.

10.1. Трябва да се прилагат писмени процедури при смяна на изходната суровина, компонент, оборудване, условия/обект на производство, технологичен метод, аналитични изпитвания или други промени, които може да повлияят върху качеството на продукта или възпроизводимостта на процеса. Чрез процедурите за контрол на промените трябва да се покаже, че са налице достатъчно данни, доказващи, че промененият процес ще доведе до получаването на продукт с желаното качество, съответстващ на утвърдените спецификации.

10.2. Всички промени, които могат да повлияят върху качеството на продукта или възпроизводимостта на процесите, трябва да бъдат документирани и одобрени. Влиянието на промените на помещенията, системите и оборудването върху продукта трябва да бъде оценено чрез анализ на риска. Трябва да бъдат преценени необходимостта и обхватът на ревалификацията и ревалидирането.

11. Ревалидиране.

Помещенията, системите, оборудването, процесите и почистването трябва периодично да бъдат оценявани, за да се докаже, че са подходящи за предназначението си. Когато не са извършени съществени промени на валидираните параметри, за целите на ревалидирането е достатъчно да се направи преглед, с който да се докаже, че помещенията, системите, оборудването и процесите отговарят на определените изисквания.

Раздел XIV

Сертифициране от квалифицираното лице и освобождаване на партии ветеринарномедицински продукти

Обхват

Този раздел съдържа указания за сертифициране от квалифицираното лице и освобождаването в Европейския съюз (ЕС) или Европейското икономическо

пространство (ЕИП) на партида ВМП, лицензиран за употреба, или партида ВМП, произведена за изнасяне.

Разделът разглежда случаите, в които отделните етапи на производство и контрол на качеството се извършват в различни обекти и/или от различни производители, и случаите, в които дадена партида от междинни или насипни продукти се разделя на повече от една партида краен ВМП. Разглежда се също освобождаването на партиди, внасяни в ЕС или ЕИП от трета страна, независимо дали е сключено споразумение за взаимно признаване между ЕС и третата страна.

1. Общи положения.

1.1. Всяка партида краен ВМП трябва да бъде сертифицирана от квалифицирано лице в ЕС или ЕИП, преди да бъде освободена за пускане на пазара или разпространение в ЕС или ЕИП, или освободена за изнасяне.

1.2. Целта на контрола при освобождаването на партиди е:

а) да се удостовери, че партидата е произведена и окачествена в съответствие с изискванията на лиценза за употреба, изискванията за ДПП, установени в ЕС или в трета страна, приети за еквивалентни по силата на споразумение за взаимно признаване или нормативен акт преди пускането на партидата на пазара;

б) да се установи наличието на условия за бързо идентифициране на квалифицираното лице, сертифицирало партидата, и проследяване на съответната документация, в случай че е необходимо да се проучи даден дефект или да се изтегли определена партида от пазара.

2. Въведение.

2.1. Производството и контролът на качеството на партида ВМП се извършват на етапи, които могат да бъдат проведени в различни обекти и от различни производители. Всеки етап трябва да се извърши съгласно лиценза за употреба, изискванията за ДПП и изискванията на действащото законодателство. Тези обстоятелства трябва да се вземат предвид от квалифицираното лице, което сертифицира партидата краен ВМП преди пускането ѝ на пазара.

2.2. При промишлено производство не е възможно само едно квалифицирано лице да е запознато с особеностите на всеки етап от производството. В този случай е необходимо квалифицираното лице, което сертифицира партидата краен ВМП, да се позове и на действията на други квалифицирани лица. Затова трябва да е гарантирана компетентността на квалифицираното лице, освобождаващо партидата, и/или компетентността на другите квалифицирани лица съгласно утвърдената система по качество.

2.3. Когато някои от производствените етапи се извършват в трета страна, производството и контролът на качеството трябва да са в съответствие с лиценза за употреба, производителят трябва да е получил разрешение за производство съгласно законодателството на третата страна и при производството да се спазват изисквания за ДПП, най-малко еквивалентни на установените в ЕС.

3. Основни положения.

3.1. Дадена партида краен ВМП може да е преминала различни етапи на производство, внасяне, контрол на качеството и съхранение в различни обекти, преди да бъде освободена. За всеки обект трябва да е издаден един или повече лицензи за производство и той да разполага най-малко с едно квалифицирано лице.

Сертифицирането на дадена партида ВМП, независимо от това в колко обекта се произвежда продуктът, трябва да бъде извършено от квалифицираното лице на основния производител преди освобождаването на партидата.

3.2. Отделните партии ВМП могат да бъдат произвеждани/вносяни и освобождавани в различни обекти в ЕС или ЕИП. Например в лиценза за употреба, издаден по централизирана процедура, могат да бъдат посочени обекти за освобождаване на партии ВМП, които се намират в няколко държави членки. В лиценза за употреба, издаден от държава членка, могат да бъдат посочени също няколко обекта за освобождаване на партидите. В този случай притежателят на лиценза за употреба и всеки обект, в който е разрешено освобождаване на партии ВМП, трябва да посочат обекта, от който е освободена дадената партида, както и квалифицираното лице, извършило нейното сертифициране.

3.3. Квалифицираното лице, което сертифицира партида краен ВМП преди нейното освобождаване, трябва да извърши сертифицирането въз основа на опита и познанията си за използваното оборудване и процедури, знанията на лицата, участващи в тези дейности, и системата за осигуряване на качеството. При вземането на решение квалифицираното лице може да се обоснове на данните, предоставени му от едно или повече квалифицирани лица, за съответствието на междинните етапи на производство съгласно прилаганата система за осигуряване на качеството.

3.4. Данните, предоставяни от други квалифицирани лица, трябва да бъдат документирани и ясно да определят фактите, които потвърждават. Създадената организация за постигане на тези цели трябва да бъде определена в писмено споразумение.

3.5. Споразумението по т. 3.4 е необходимо винаги когато едно квалифицирано лице взема решения въз основа на информация, предоставяна му от друго квалифицирано лице. Споразумението трябва да бъде в съответствие с изискванията на глава първа, раздел VII. Квалифицираното лице, което сертифицира партидите крайни ВМП, трябва да гарантира, че условията в споразумението се спазват. Формата на споразумението трябва да съответства на договореностите между заинтересованите страни (напр. стандартна оперативна процедура в рамките на дружеството или официален договор между отделните дружества, дори ако те са част от една и съща група).

3.6. В споразумението трябва да са определени отговорностите на доставчика на насипния или междинния продукт. Тези отговорности включват задължението на доставчика да уведоми дружеството, което ги получава, за всяко отклонение в качеството, както и при резултати, неотговарящи на спецификацията, несъответствие с изискванията за ДПП, проучвания, сигнали и/или всички други въпроси, които трябва да се вземат предвид от квалифицираното лице, отговорно за сертифицирането на партидите краен продукт.

3.7. При използването на компютризирана система за документиране на сертифицирането и освобождаването на партии трябва да бъде обърнато специално внимание на раздел X от тази глава.

3.8. Сертифицирането на партидите краен ВМП в ЕС или ЕИП от квалифицираното лице въз основа на лиценза за употреба не трябва да се извършва повторно, когато партидата не е напускала ЕС или ЕИП.

3.9. Независимо от конкретните условия за сертифициране и освобождаване на партиди винаги трябва да е възможно идентифицирането и незабавното изтегляне на продуктите, които се считат за опасни поради отклонение в качеството на партидата.

4. Изпитване и освобождаване на партиди ВМП, произведени в ЕС или ЕИП.

4.1. Производство в един обект.

4.1.1. Когато всички етапи на производството и контролът на качеството се извършват в един обект, провеждането на някои от изпитванията може да бъде възложено на други обекти, но само квалифицираното лице в обекта на производство, което сертифицира партидите краен ВМП, носи отговорност за това в съответствие с прилаганата система за осигуряване на качеството. Независимо от това квалифицираното лице може да вземе предвид предоставените му данни за междинните етапи на производство и контрол на качеството от други квалифицирани лица в обекта, отговорни за тези етапи.

4.2. Провеждане на отделни етапи от производството в различни обекти на едно дружество.

4.2.1. Когато отделните етапи на производството на дадена партида са извършени в различни обекти на едно дружество (за отделните обекти може да са издадени отделни лицензи за производство), квалифицираното лице е отговорно за всеки етап на производството. Сертифицирането на партидите краен ВМП трябва да бъде извършено от квалифицираното лице на притежателя на лиценза за производство, отговорен за освобождаването на партидите за пускане на пазара. Квалифицираното лице може да поеме отговорност за всички етапи на производство и контрол на качеството или да вземе предвид резултатите от предишните етапи, предоставени му от съответните квалифицирани лица, отговорни за тях.

4.3. Възлагане на междинни етапи от производството на друго дружество.

4.3.1. Един или няколко от междинните етапи на производството и контролът на качеството могат да бъдат възложени на притежател на лиценза за производство в друга държава членка. Квалифицираното лице на възложителя може да вземе предвид резултатите от съответните етапи, предоставени му от квалифицираното лице на изпълнителя, но е отговорно за удостоверяване, че тези дейности са извършени съгласно условията на писмено споразумение. Партидите краен ВМП трябва да бъдат сертифицирани от квалифицираното лице на притежателя на лиценза за производство, отговорно за освобождаването им.

4.3.2. Освобождаване съгласно един лиценз за употреба на няколко партиди краен ВМП, изготвени в различни обекти от една партида насипен продукт, е възможно, когато лицензът е издаден по национална процедура и всички производствени обекти се намират на територията на една държава членка или когато лицензът е издаден по централизирана процедура и обектите се намират в няколко държави членки.

4.3.2.1. Едната от възможностите на квалифицираното лице на притежателя на лиценз за производство, произвеждащ насипния продукт, е да сертифицира всички партиди краен ВМП преди освобождаването им. При сертифицирането квалифицираното лице може да поеме отговорност за всички етапи на производството и контрола на качеството или да вземе предвид данните, предоставени му от квалифицираните лица на обектите за изготвяне.

4.3.2.2. Другата възможност е сертифицирането на всяка партида краен ВМП, преди нейното освобождаване, да се извършва от квалифицираното лице на производителя, извършил крайното изготвяне. При сертифицирането квалифицираното лице може да поеме отговорност за всички етапи на производството и контрола на качеството или да вземе предвид данните за партидата, предоставени му от квалифицираното лице на производителя на насипния продукт.

4.3.2.3. При изготвяне на краен ВМП в различни обекти, съгласно един лиценз за употреба, трябва да е на разположение служител (най-често това е квалифицираното лице на производителя на партидата насипен продукт), който да е отговорен за освобождаването на всички партии краен ВМП. Този служител трябва да следи за възникване на проблеми в качеството на партидите краен ВМП и да предприема необходимите действия при възникване на проблеми с партидата насипен продукт.

Тъй като е възможно номерът на партидата насипен продукт и номерата на партидите краен продукт да са различни, трябва да се документира връзката между номерата на тези партии с цел извършване на контрол.

4.3.3. Освобождаване съгласно няколко лиценза за употреба на няколко партии краен ВМП, изготвени в различни обекти от една партида насипен продукт, е възможно, когато международно дружество е притежател на лицензи за употреба, издаден по национална процедура в няколко държави членки, или когато производител на генерични продукти закупува насипни продукти, изготвя и освобождава крайни продукти съгласно собствен лиценз за употреба.

4.3.3.1. Квалифицираното лице на производителя, извършващ изготвянето, което сертифицира крайния ВМП, може да поеме отговорност за всички етапи на производството и контрола на качеството или може да вземе предвид данните, предоставени му от квалифицираното лице на производителя на насипния продукт.

4.3.3.2. Всеки проблем с партидите краен ВМП, свързан с произведените партии насипен продукт, трябва да бъде докладван на квалифицираното лице, отговорно за сертифицирането на партидите насипен продукт, което трябва да предприеме необходимите действия по отношение на всички партии краен ВМП, произведени от партидата насипен продукт, за която съществуват съмнения за отклонения в качеството. Тези условия трябва да бъдат определени в писмено споразумение.

4.3.4. Партии краен ВМП се закупуват и освобождават от притежателя на лиценза за производство в съответствие с издадения му лиценз за употреба. Това се извършва, когато дадено дружество, което разпространява генерични ВМП, притежава лиценз за употреба на продукти, произведени от друго дружество, и закупува крайни ВМП, които не са сертифицирани съгласно неговия лиценз за употреба и са освободени съгласно неговия лиценз за производство в съответствие с лиценза му за употреба. В този случай квалифицираното лице на купувача сертифицира партидите краен ВМП преди тяхното освобождаване. При сертифицирането квалифицираното лице може да поеме отговорност за всички производствени етапи или да вземе предвид данните от оценката на партидата, предоставени му от квалифицираното лице на производителя.

4.3.5. Когато лабораторията за контрол на качеството и обектът за производство са посочени в различни лицензи за производство, квалифицираното лице, което освобождава партидите краен ВМП, може да поеме отговорност за лабораторните изпитвания или да вземе предвид данните и резултатите от изпитването, предоставени

му от друго квалифицирано лице. Не е задължително лабораторията, в която се извършват изпитванията, и съответното квалифицирано лице да са в същата държава членка, в която се намира притежателят на лиценз за производство, който освобождава партидата. Когато такива данни не са предоставени, квалифицираното лице трябва лично да е запознато с условията в лабораторията, в която се извършват изпитванията, и със съответните процедури, имащи отношение към продуктите, които се сертифицират.

5. Изпитване и освобождаване на партиди ВМП, внесени от трети страни.

5.1. Общи положения.

5.1.1. Внасяне на краен ВМП се извършва от вносител, който отговаря на изискванията по чл. 355 ЗВД.

5.1.2. Всяка внесена партида краен ВМП трябва да бъде сертифицирана от квалифицираното лице на вносителя преди освобождаването ѝ в ЕС или ЕИП.

5.1.3. Когато между ЕС и третата страна износител няма споразумение за взаимно признаване, проби от всяка внасяна партида трябва да се изпитват в ЕС или ЕИП преди сертифицирането на крайния ВМП от квалифицирано лице. Не е задължително внасянето и изпитването да се извършват в една и съща държава членка.

5.1.4. Изискванията по този раздел се прилагат и за внасяне на междинни ВМП.

5.2. Внасяне на цялото количество от партидата ВМП или част от нея.

5.2.1. Цялата партида или част от нея трябва да бъдат сертифицирани от квалифицираното лице на вносителя преди нейното освобождаване. Квалифицираното лице може да вземе предвид данните от контрола и изпитванията на внесената партида, предоставени от квалифицираното лице на друг притежател на лиценз за производство в ЕС или ЕИП.

5.3. Внасяне на част от партида краен ВМП след внасяне на друга част от същата партида в същия или друг обект.

5.3.1. Квалифицираното лице на вносителя, внасящ последваща част от партидата, може да вземе предвид изпитванията и сертифицирането на първата част от партидата, извършено от друго квалифицирано лице. В този случай квалифицираното лице трябва да удостовери със съответните документи, че двете части са от една и съща партида, че следващата част е транспортирана при същите условия като първата и че изпитваните проби са представителни за цялата партида.

5.3.2. Условията по т. 5.3.1 могат да бъдат изпълнени, когато производителят, намиращ се в трета страна, и вносителят, намиращ се в ЕС или ЕИП, принадлежат към едно дружество, функциониращо съгласно корпоративна система за осигуряване на качеството. Когато квалифицираното лице не може да осигури спазването на условията по т. 5.3.1, всяка партида или част от партида трябва да бъдат разглеждани като отделна партида.

5.3.3. Когато отделните части на партидата са освободени съгласно един лиценз за употреба, трябва да има определен служител (най-често това е квалифицираното лице на вносителя на първата част на партидата), който да е отговорен за документирание внасянето на всички части на партидата и за осигуряване на проследяемост на разпространението на всички части от нея в ЕС или ЕИП. Този служител трябва да е информиран за всяко установено отклонение в качеството на която и да е част от

партидата и да съгласува всички необходими действия, свързани с тези отклонения и тяхното решаване.

5.4. Местоположение на обектите за вземане на проби и изпитване в ЕС или ЕИП.

5.4.1. Взетите проби трябва да бъдат представителни за партидата и да бъдат изпитани в ЕС или ЕИП. За оценка на партидата е желателно да бъдат вземани проби по време на производството в третата страна. Пробите за изпитване за стерилност е най-подходящо да бъдат взети по време на пълненето на ВМП. Освен това за оценка на партидата, след съхранението и транспортирането ѝ, трябва да бъдат взети проби след получаването ѝ в ЕС или ЕИП.

5.4.2. Когато пробите са взети в трета страна, те трябва да бъдат транспортирани при същите условия, при които е транспортирана партидата, за която са представителни. Когато пробите се изпращат отделно, трябва да бъде доказано, че те са представителни за партидата чрез определяне и проследяване на условията на съхранение и транспортиране. Когато квалифицираното лице желае да се позове на резултатите от изпитванията на пробите в трета страна, това трябва да бъде обосновано по съответен начин.

6. Изпитване и освобождаване на партии ВМП, внесени от трета страна, с която ЕС е сключила споразумение за взаимно признаване.

6.1. Споразумението за взаимно признаване не отменя изискването квалифицирано лице в ЕС или ЕИП да сертифицира партидите преди тяхното освобождаване или разпространение в ЕС или ЕИП освен в случаите, в които това е посочено в самото споразумение. Въпреки това съгласно условията, посочени в споразумението, квалифицираното лице на вносителя може да вземе предвид предоставените му от производителя данни, съгласно които партидата е произведена и изпитана в съответствие с лиценза за употреба и изискванията за ДПП, установени в третата страна. В този случай не е необходимо да се извършва отново пълно изпитване. Квалифицираното лице може да сертифицира и освободи партидата, когато прецени, че предоставените данни позволяват това, ако транспортирането е извършено съгласно изискваните условия и ако партидата е получена и съхранявана в ЕС или ЕИП от вносителя при спазване на изискванията, посочени в т. 7.

6.2. Други процедури, включително и тези за получаване и сертифициране на част от партидите по различно време и/или в различни обекти, трябва да са в съответствие с изискванията по т. 5.

7. Задължения на квалифицираното лице.

7.1. За да сертифицира дадена партида преди нейното освобождаване, квалифицираното лице трябва да осигури спазването на следните изисквания:

а) партидата и производството ѝ да са в съответствие с условията на лиценза за употреба (както и с лиценза за производство/вносяне – когато това е необходимо);

б) производството да се извършва в съответствие с изискванията за ДПП, а вносянето от трета страна – в съответствие с изискванията за ДПП, най-малко еквивалентни на тези, посочени в ръководството за ДПП на ЕС;

в) основните производствени процеси и методи за контрол на качеството да са валидирани и да са взети предвид действителните условия за производство и документация;

г) всяко отклонение от планираните промени на производствените дейности или от контрола на качеството да са одобрени от отговорните лица в съответствие с утвърдената система; всички изменения, изискващи промяна на лиценза за употреба или лиценза за производство, да са разрешени от съответния компетентен орган;

д) всички необходими контролни дейности и изпитвания да са извършени (включително допълнително вземане на проби, проверки и анализ поради отклонения в планираните промени);

е) цялата документация за производството и контрола на качеството да е изготвена и одобрена от съответния персонал, упълномощен за това;

ж) всички проверки да са извършени съгласно системата за осигуряване на качеството;

з) да вземе предвид всички други фактори, които са му известни и които имат отношение към качеството на партидата.

7.2. На квалифицираното лице могат да бъдат възложени и допълнителни задължения съгласно националното законодателство или административни процедури.

7.3. Квалифицираното лице, което потвърждава съответствието на определен междинен етап от производството, има същите задължения като изброените по-горе по отношение на този етап, освен ако в споразумения между квалифицираните лица не е посочено друго.

7.4. Квалифицираното лице трябва да поддържа знанията и опита си в съответствие с техническия и научния напредък и промените в управлението на качеството, свързани с продуктите, които сертифицира.

7.5. Когато се налага квалифицираното лице да сертифицира партида ВМП, с чиито особености на производство не е запознато (напр. при въвеждане на нова гама продукти или започване на работа при друг производител), то трябва да придобие съответните познания и опит, необходими за изпълнението на неговите задължения.

Раздел XV

Параметрично освобождаване на партиди ВМП

Принцип

Параметричното освобождаване трябва да отговаря на основните изисквания за ДПП и на посочените в този раздел изисквания.

1. Параметрично освобождаване.

1.1. Параметричното освобождаване е поредица от изпитвания и контроли по време на производствения процес („in-process“), които осигуряват по-висока степен на съответствие на крайния продукт със спецификацията от степента на съответствие при изпитванията на крайния продукт.

1.2. Параметрично освобождаване на партиди може да се одобри за някои специфични параметри като алтернатива на рутинното изпитване на крайни продукти. Одобряването или спирането на прилагането на параметричното освобождаване се извършва от отговорните за оценка на качеството на продукта лица в производственото предприятие съвместно с органите на БАБХ.

2. Параметрично освобождаване на стерилни ВМП.

2.1. За параметричното освобождаване на стерилни ВМП се прилагат изискванията на рутинното освобождаване на партида краен ВМП, но без изпитване за стерилност.

Изпитване за стерилност не се извършва, когато е доказано, че предварително определените и валидирани условия за производството на стерилни ВМП са изпълнени.

2.2. Изпитването за стерилност дава възможност да се установи голямо несъответствие в системата за осигуряване на стерилност на крайния продукт, което се дължи на статистически граници на използвания метод.

2.3. Параметрично освобождаване може да бъде одобрено само когато данните за производството на партидите съдържат достатъчно гаранции, че процесът е проектиран и валидиран по начин, който осигурява стерилността на продуктите.

2.4. Параметрично освобождаване може да се прилага само за продукти, които се подлагат на крайна стерилизация във външната им опаковка.

2.5. При параметрично освобождаване могат да се прилагат методи за стерилизация, посочени в Европейската фармакопея, при които се използва водна пара, суха топлина и йонизиращо лъчение.

2.6. Параметрично освобождаване не се прилага при производство на нови ВМП, тъй като е необходимо наличието на задоволителни резултати от изпитвания за стерилност за определянето на критериите за приемане. Параметрично освобождаване на нови стерилни ВМП е допустимо, когато разликите с други, вече одобрени за параметрично освобождаване продукти, са минимални и определените за тях методи са подходящи и приложими за новия продукт.

2.7. Трябва да се направи анализ на риска на системата за осигуряване на стерилност, насочен върху оценката при освобождаването на продукти, които не са стерилизирани.

2.8. Производителят трябва да има достатъчно дълъг производствен опит за прилагане на изискванията за ДПП.

2.9. Събраните за по-дълъг период данни за производството на продукти, които не са стерилизирани, и резултатите от изпитванията за стерилност на продукти, произведени чрез същата или подобна система за осигуряване на стерилността, се вземат предвид при оценка на съответствието на условията на производство с изискванията за ДПП.

2.10. Производителят трябва да разполага с инженер с необходимата квалификация и опит в осигуряването на стерилност на крайни продукти и с квалифициран микробиолог в обекта за производство и стерилизация.

2.11. Проектирането и валидирането на процеса на производство на продукта трябва да гарантират, че това производство може да се извършва при спазване на определените условия.

2.12. Системата за контрол на промените трябва да включва и преглед на промените на персонала, който отговаря за осигуряване на стерилността на крайния продукт.

2.13. Трябва да се прилага система за контрол на микробиологичното замърсяване на продукта преди стерилизирането му.

2.14. Не се допуска кръстосано замърсяване между стерилни и нестерилни продукти. Това може да се осигури чрез използване на физически прегради или на валидирани електронни системи.

2.15. Записите за стерилизация трябва да се проверяват за съответствие със спецификацията най-малко чрез две независими системи за контрол – от двама специалисти или от валидирана компютърна система и един специалист.

2.16. Преди освобождаването на всяка партида е необходимо да се потвърди и че:

а) планираните поддръжки и рутинни проверки, необходими за стерилизацията, са извършени;

б) ремонтите и промените са одобрени от инженера и микробиолога, които отговарят за осигуряване на стерилността;

в) измервателните уреди са калибрирани;

г) оборудването за стерилизация е валидирано за съответния продукт, който ще бъде стерилизиран.

2.17. Когато се прилага параметрично освобождаване, решенията за освобождаване или отхвърляне на партии се вземат въз основа на одобрените спецификации. Когато при параметрично освобождаване се установи несъответствие със спецификацията, това несъответствие не може да бъде отстранено чрез извършване на изпитване за стерилност.

Глава четвърта

ДОКУМЕНТИ, СВЪРЗАНИ С ДОБРАТА ПРОИЗВОДСТВЕНА ПРАКТИКА

Раздел I

Основен документ на производствения обект

1. Основен документ на производствения обект.

1.1. Основният документ на производствения обект (Site master file) се изготвя от фармацевтичния производител и трябва да съдържа информация за политиката за управление на качеството, дейностите в производствения обект, производството и/или контрола на качеството на производствените операции, извършвани в обекта, и всички свързани с производството процеси, извършвани в прилежащи или съседни сгради. Когато само част от производствените процеси се извършва в производствения обект, основният документ на производствения обект трябва да описва само тази част (напр. изпитвания, опаковане и т.н.).

1.2. Основният документ на производствения обект трябва да предоставя на органите на БАБХ ясна информация за производителя и дейностите в обекта, свързани с ДПП, с оглед ефективно планиране и провеждане на инспекции за спазване на изискванията за ДПП.

1.3. Основният документ на производствения обект трябва да съдържа достатъчно информация и да не е с обем, по-голям от 25 – 30 страници заедно с приложенията. Когато е възможно, текстовите описания се заменят с чертежи, планове и схеми. Основният документ на производствения обект и приложенията трябва да са лесно четливи и разбираеми при разпечатване във формат А 4.

1.4. Основният документ на производствения обект трябва да е част от системата за управление на качеството на производителя и трябва да се актуализира своевременно. Този документ трябва да има номер, дата на влизане в сила и дата, на която трябва да бъде прегледан за осъвременяване в съответствие с актуалната дейност на производствения обект. Всяко приложение може да има собствена дата на влизане в сила, което позволява самостоятелното му актуализиране.

2. Съдържание на основния документ на производствения обект.

Изискванията към съдържанието на основния документ на производствения обект се прилагат за всички видове производствени операции (напр. производство, опаковане, етикетиране, изпитвания, преетикетиране, преопаковане на всички видове ВМП), както и при производството на активни субстанции.

2.1. Обща информация за производителя.

2.1.1. Информацията за контакт с производителя съдържа:

- а) наименование и адрес на управление на производителя;
- б) наименование и адрес на производствения обект, сградите и производствените мощности, разположени в обекта;
- в) телефонен номер на производителя за 24-часова връзка за приемане на сигнали за отклонения в качеството на продуктите или изтегляне на продукти от пазара;

г) идентификационен номер на производствения обект (напр. GPS данни или друга система за географска локализация, уникален идентификационен номер (D-U-N-S)^[1]

2.1.2. Лицензирани производствени дейности в обекта за производство.

2.1.2.1. Към основния документ на производствения обект се прилага копие на валиден лиценз за производство, издаден от съответния компетентен орган (приложение 1), или препращане към базата данни на EudraGMP. Когато не се изисква издаване на лиценз за производство, това обстоятелство трябва да бъде изрично посочено.

2.1.2.2. Основният документ на производствения обект съдържа кратко описание на производството, вноса, износа, разпространението и други дейности, разрешени от съответен компетентен орган, както и разрешените за производство фармацевтични форми/дейности – когато не са включени в лиценза за производство.

2.1.2.3. Към основния документ на производствения обект се прилага списък на видовете ВМП и/или активни субстанции, които се произвеждат в обекта (приложение 2) – когато не са включени в лиценза за производство или в базата с данни на EudraGMP.

2.1.2.4. Към основния документ на производствения обект се прилага списък с проведените инспекции за спазване на изискванията за ДПП в производствения обект за последните 5 години с посочени дата на инспекцията, име на компетентния орган, извършил инспекцията, и държавата, от която е компетентният орган. Копие от актуален сертификат за ДПП или препратка към базата данни на EudraGMP се прилагат (приложение 3), ако са налични.

2.1.3. Други производствени дейности, извършвани в производствения обект.

Основният документ на производствения обект съдържа описание на нефармацевтичните дейности, извършвани в обекта – когато има такива.

2.2. Система на производителя за управление на качеството.

2.2.1. Основният документ на производствения обект съдържа и:

- а) кратко описание на системата за управление на качеството, прилагана от производителя, и информация за използваните стандарти;
- б) описание на отговорностите, свързани с поддържане на системата за управление на качеството, включително и тези на ръководния персонал;
- в) информация за дейностите, за които обектът е акредитиран и сертифициран, която включва и датите и съдържанието на акредитациите, както и наименованията на органите, извършили акредитациите.

2.2.2. Описание на процедурата за освобождаване на крайни продукти, което съдържа:

а) подробно описание на изискванията за квалификация (образование и професионален опит) на упълномощеното лице или квалифицираното лице, отговорно за сертифициране и освобождаване на партидите;

б) описание на процедурите за сертифициране и освобождаване на партиди;

в) посочване на задълженията на упълномощеното лице или квалифицираното лице при карантиниране и освобождаване на крайни продукти и оценка на съответствието на продукта с лиценза за употреба;

г) описание на взаимодействията между упълномощените лица или квалифицираните лица – когато тези лица са няколко;

д) посочване дали прилаганата стратегия за контрол включва технология за анализ на процеса (РАТ) и/или система за параметрично освобождаване на партиди.

2.2.3. Описание на системата за управление на доставчици и изпълнители по договор, което съдържа:

а) кратка информация за доставчиците и програмата за одитирането им;

б) кратко описание на системата за одобряване на изпълнителите по договор, производителите на активни субстанции и доставчиците на материали с критично значение;

в) мерките, които гарантират, че продуктите се произвеждат в съответствие с изискванията за ограничаване на трансмисивните спонгиформни енцефалопатии;

г) мерките при съмнение или установяване на наличието на подправени или фалшифицирани продукти, насипни продукти (напр. неупаковани таблетки), активни субстанции или помощни вещества;

д) информация за външна научна, аналитична или друга техническа помощ, използвана във връзка с производствените процеси и изпитванията;

е) списък на производителите и лабораториите, с които е сключен договор, с посочени адреси и координати за връзка, както и схема на доставките за извършване на възложени с договор дейности, свързани с производството и контрола на качеството – напр. стерилизация на първични опаковъчни материали, използвани в асептични производствени процеси, изпитване на изходните суровини и материали и т.н. (приложение 4).

ж) кратко описание на отговорностите на възложителя и изпълнителя по договора за постигане на съответствие с лиценза за употреба на ВМП – когато не е посочено в процедурата за освобождаване на крайни продукти.

2.2.4. Описание на системата за управление на риска за качеството, което съдържа:

а) кратко описание на методологията за управление на риска за качеството, използвана от производителя;

б) обхват и цели на управлението на риска за качеството, включително кратко описание на всички дейности, които се извършват на местно и на корпоративно ниво. Трябва да бъде посочено всяко прилагане на системата за управление на риска за качеството за оценка на непрекъснатостта на доставките.

2.2.5. Преглед на качеството на продукта – кратко описание на използваните методологии.

2.3. Информация за персонала.

2.3.1. Прилага се схема на организационната структура на звената за управление на качеството, производството и контрола на качеството, с имената и длъжностите на ръководителите на тези звена, както и на висшия ръководен състав и квалифицираното лице – (приложение 5).

2.3.2. Посочва се броят на служителите, работещи в звената за управление на качеството, производството, контрола на качеството, съхранението и разпространението.

2.4. Помещения и оборудване.

2.4.1. Описание на помещенията, което съдържа:

а) кратко описание на производствения обект, включително неговата площ и списък на сградите; когато производството на продукти е предназначено за различни пазари – националният пазар, пазари в Европейската общност, пазари в САЩ и т.н., и се извършва в различни сгради на производствения обект, в списъка се посочва за кои пазари се произвеждат продукти в съответната сграда – когато не е посочено в информацията за контакт с производителя;

б) кратко описание или план на производствените зони с посочване на мащаба (архитектурни и инженерни чертежи не се изискват);

в) технологична схема на производствените зони (приложение 6), показваща класификацията на помещенията, разликите в налягането между съседните зони, както и производствените дейности (напр. смесване, пълнене, съхраняване, опаковане и т.н.);

г) технологична схема на складовете и зоните за съхранение с обозначение на специалните места за съхранение и работа със силно токсични, опасни и сензибилизиращи материали – когато има такива;

д) кратко описание на специфичните условия за съхранение, които не са посочени в технологична схема.

2.4.1.1. Кратко описание на отоплителната, вентилационната и климатичната система, което съдържа начините на подаване на въздух, поддържане на температура, влажност, разлики във въздушното налягане и циркулация на въздуха в %.

2.4.1.2. Кратко описание на системите за вода, което съдържа:

а) информация за качеството на произвежданата вода;

б) схема на водопроводната система (приложение 7).

2.4.1.3. Кратко описание на други спомагателни мощности (напр. подаване на пара, компресиран въздух, химичен азот и др.).

2.4.2 Описание на оборудването – списък на основното производствено и лабораторно оборудване с идентифициране на критичните му точки (приложение 8).

2.4.3. Почистване и хигиенизиране – кратко описание на методите за почистване и хигиенизиране на повърхностите, които са в контакт с продукта (напр. ръчно или автоматизирано почистване и т.н.).

2.4.4. Компютризирани системи – описание на критичните по отношение на ДПП компютризирани системи (с изключение на системите за програмиране на контролното оборудване и за управление на процеси).

2.5. Описание на документацията, което съдържа:

а) описание на системата за документиране (напр. електронно или ръчно въвеждане);

б) списък с видовете документи/записи, наименованието и адреса на обекта, в който се съхранява документацията, и времето, необходимо за доставяне на документите от

архива – когато документите се съхраняват или архивират извън производствения обект (включително данни за фармакологична бдителност, когато е необходимо).

2.6. Производство.

2.6.1. Данни за видове продукти, които съдържат:

а) списък на видовете продукти и фармацевтичните им форми, които се произвеждат в обекта;

б) описание на дейностите с токсични или опасни субстанции (напр. силно действащи активни субстанции или такива със сенсibiliзиращи свойства);

в) списък на видовете продукти, които се произвеждат в специално предназначени мощности или на кампаниен принцип – когато такива продукти се произвеждат;

г) информация за прилагане на технология за анализ на процеса (РАТ) – когато такава технология се използва, и обща оценка на съответните технологии и на свързаните с тях компютризиранни системи.

2.6.2. Валидиране на процеси, което съдържа:

а) кратко описание на общата политика за валидиране на процесите;

б) информация за политиката за частично или пълно преработване.

2.6.3. Данни за управлението на суровините и материалите и за складирането, които включват описание на:

а) мерките за управление на изходните суровини, опаковъчните материали, насипните и крайни продукти, както и за вземане на проби, карантиниране, освобождаване и съхранение;

б) мерките за управление на върнати или отхвърлени суровини, материали и крайни продукти.

2.7. Данни за контрола на качеството – описание на дейностите за контрол на качеството в производствения обект, свързани с провеждане на изпитвания за физични, химични, микробиологични и биологични показатели.

2.8. Разпространение, оплаквания, отклонения в качеството и изтегляне.

2.8.1. Информация за разпространението на продукти (в частта, свързана с отговорността на производителя), която съдържа:

а) данни за видовете дейности и лицата, отговорни за извършването им (притежатели на лиценз за търговия на едро, притежатели на лиценз за производство и т.н.), както и местонахождение на дейността на фирмите (САЩ, Европейския съюз, Европейското икономическо пространство), на които се доставят продукти от производствения обект;

б) описание на системата на производителя за одобряване на клиенти, която гарантира, че те имат право да извършват съответната дейност;

в) кратко описание на системата за осигуряване на подходящи условия по време на транспортиране (напр. мониторинг на температурата);

г) данни за организацията на разпространение на продуктите и начините за тяхното проследяване;

д) данни за предприетите мерки, които гарантират, че продуктите на производителя няма да попаднат в нелегална мрежа за разпространение.

2.8.2. Информация за оплаквания, отклонения в качеството на продукта и изтегляне на продукти – кратко описание на системата за приемане и обработване на жалби и сигнали, сигнали за отклонения в качеството на продукта и изтегляне на продукти от пазара.

2.8.3. Информация за самоинспекции – кратко описание на системата за самоинспекции с акцентирание върху критериите за определяне на зоните от производствения обект, в които ще се извършват планови инспекции, практическото им изпълнение и последващите действия.

Раздел II

Управление на риска за качеството

1. Въведение.

1.1. Принципите на управление на риска за качеството се прилагат ефективно в много области на бизнеса, държавното управление, включващо финанси, застрахователно дело, професионална безопасност, обществено здраве, фармакологична бдителност, както и от компетентните органи, които контролират тези дейности. Въпреки че има някои примери за използване на управление на риска за качеството във фармацевтичната индустрия, те са ограничени и не обхващат цялостната система. Значимостта на системите по качество във фармацевтичния сектор е факт и управлението на риска за качеството е неотменна част от ефективната система по качество.

1.2. Рискът за качеството е комбинация от възможности за възникване на вреди, както и степента на тези вреди. Изграждането на общи понятия за управление на риска за всички дружества е трудно, тъй като всеки отделен производител степенува и оценява по различен начин възможността за възникване на потенциалните вреди. Въпреки сложната структура на фармацевтичния сектор, който включва голям брой дружества, пациенти, практикуващи лекари, както и правителството и индустрията, защитата на пациентите чрез управление на риска за качеството е от първостепенно значение.

1.3. Производството и употребата на ВМП (включително на съставките му) е свързано с някаква степен на риск. Рискът за качеството е само един компонент от цялостния риск. Качеството на продукта трябва да се поддържа през целия период на употребата му, така че параметрите, важни за качеството, да останат постоянни и сходни с тези, определени при клиничното изпитване. Ефективният подход на управлението на риска за качеството по време на проучването и производството за идентифициране и контрол на възможни проблеми в качеството може да осигури високо качество на ВМП. Използването на управлението на риска за качеството може да улесни вземането на решение при реално възникване на проблем. Ефективното управление на риска за качеството спомага за по-информирани и по-добри решения, може да даде на компетентните органи по-голяма сигурност за възможността на дружеството да се справи с потенциален риск и да подобри обхвата и нивото на прекия държавен контрол.

1.4. Целта на този раздел е да предложи систематизиран подход към управлението на риска за качеството. Този раздел служи за основа или източник, който е независим, поддържа други ИСН документи по качеството и допълва съществуващите практики по качество, изисквания, стандарти и ръководства във фармацевтичната индустрия и опазване на околната среда. Той осигурява специфично ръководство за принципите и някои методи за управление на риска за качеството, които могат да осигурят по-ефективни и логични решения, свързани с риска, както от страна на компетентните органи, така и на индустрията по отношение на качеството на субстанциите и ВМП в

периода на употреба на продукта. Той не е предвиден да създава нови регулаторни очаквания извън съществуващите изисквания.

1.5. Невинаги е подходящо и необходимо да се използва формален процес за управление на риска (използвайки признати методи, вътрешни процедури, включително стандартни оперативни процедури). Допуска се използване на неформални процеси за управление на риска (емпирични начини и/или вътрешни процедури). Подходящото прилагане на управлението на риска за качеството може да улесни, но не отменя задължението на индустрията да спазва нормативните изисквания и не замества необходимата комуникация между индустрията и компетентните органи.

2. Обхват.

Този раздел съдържа принципи и примери за методи за управлението на риска за качеството, които могат да се приложат в различните аспекти на фармацевтичното качество. Тези аспекти включват развитие, производство, разпространение, както и инспекция и преглед на процесите през периода на използване на субстанциите, ВМП, биологичните и биотехнологичните продукти (включително използване на изходни суровини, разтворители, ексципенти, опаковъчни материали и етикети).

3. Принципи на управлението на риска за качеството.

Основните принципи на управлението на риска за качеството са:

а) оценка на риска за качеството, базирана на научни познания във връзка със защитата на пациента; и

б) ниво на усилия, ред и документиране на управлението на риска за качеството, съответстващо на нивото на риск.

4. Общи процеси на управление на риска за качеството.

Управлението на риска за качеството е системен процес за оценка, контрол, комуникация и преглед на риска за качеството на ВМП по време на използването му.

Модел за управление на риска за качеството е представен на диаграмата (фигура 1). Могат да бъдат използвани и други модели. Акцентът на всеки компонент от диаграмата може да е различен във всеки отделен случай, но един надежден процес включва разглеждане на всички компоненти със степен на подробност, съответстваща с конкретния риск.

Фигура 1: Общ преглед на типичен процес за управление на риска за качеството.

Забележка на редакцията: виж фигурата в PDF-а на броя.

Моментите за вземане на решения не са показани на диаграмата, защото решенията могат да се вземат по всяко време на процеса. Възможно е тези решения да бъдат върнати към предишната стъпка и да бъде потърсена допълнителна информация за коригиране на моделите на риска или за прекратяване на процеса по управление на риска въз основа на информация в подкрепа на такова решение.

Забележка. „Неприемлив“ в диаграмата не се отнася до нормативни изисквания и до необходимостта от ревизиране на процеса по оценка на риска.

4.1. Отговорности.

Дейностите по управление на риска за качеството обикновено, но винаги, се предприемат от екипи. Екипите включват експерти от подходящи области (отдел по качество, отдел за търговско развитие, инженерни специалисти, управленско звено,

производствени звена, специалисти по продажбите, юристи, статистици и клиницисти), както и специалисти с познания в управлението на риска за качеството.

Лицето, което взема решения, трябва да:

а) поема отговорност за координиране на управлението на риска за качеството между различните дейности, отдели и тяхната организация; и

б) гарантира, че процесът по управлението на риска за качеството е дефиниран, разгърнат и ревизиран и че са налице необходимите ресурси.

4.2. Започване на процес за управлението на риска за качеството.

Управлението на риска за качеството включва системни процеси, създадени да координират, улесняват и подобряват научно обосновани решения по отношение на риска. Възможните стъпки за започване и планиране на процеса за управлението на риска за качеството могат да включват:

а) формулиране на проблема и/или въпроса за риска, включително и възможните предпоставки за риск;

б) събиране на информация и данни за възможна вреда, увреждане или влияние върху човешкото здраве;

в) избор на ръководител и необходими средства;

г) определяне на срокове, възможност и подходящо ниво на решения за процеса на оценка на риска.

4.3. Оценка на риска.

4.3.1. Оценката на риска се състои от идентифициране на опасностите и проучване на риска, свързан с тях. Оценката на риска започва с добре формулирано описание на проблема или въпрос за риска. За да бъде разбран въпросът за риска, той трябва да е правилно формулиран, както и информацията, необходима за правилно адресиране на въпроса, като се избере подходящ метод за управлението му (виж примерите в т. 5). Три помощни въпроса могат да улеснят определянето на риска:

а) какво може да се случи;

б) каква е вероятността да се случи, и

в) какви ще са последствията, ако се случи.

4.3.2. Определянето на риска е системно използване на информация за идентифициране на опасностите, свързана с въпроса за риска, или описание на проблема. Информацията може да включва данни от предишни периоди, теоретичен анализ, мнения и предложения от фармацевтичната индустрия. Идентификацията на риска кореспондира с въпроса „Какво е сгрешено“, включвайки определяне на възможните последствия. Това осигурява основа за по-нататъшни стъпки в процеса на управлението на риска за качеството.

4.3.3. Анализът на риска е пресмятане на риска, свързан с идентифицираните опасности. Това е качествен или количествен процес на пресмятане вероятността от възникване на вреди и тяхната степен. При някои методи за управление на риска възможността за определяне на вредния фактор също се приема за фактор при преценяване на риска.

4.3.4. При изчисляване на риска се съпоставят определеният и оценен риск и предварително определените критерии за риск. Вземат се предвид силата на фактите при отговорите и на трите фундаментални въпроса, посочени по-горе.

При извършване на ефективна оценка на риска яснотата на данните е от значение, тъй като определя качеството на резултата. Разкриването на предположения и основателни източници ще повиши доверието в този резултат и/или ще помогне за определяне на неговото ограничаване. Несигурността се дължи на комбинация от непълни данни за процеса и неговата очаквана и неочаквана променливост. Типични източници за несигурност са пропуски във фармацевтичните познания и в разбирането на процесите, източници на вреда (възможни грешки в процеса, източници на променливост) и вероятността за откриване на проблема.

Резултатът от оценката на риска е количествено изчисление на риска или качествено описание на степента на риск. Когато рискът е изразен количествено, се използва цифрово изражение на вероятността. Алтернативно рискът може да се изрази с използване на количествени характеристики (напр. „висок“, „среден“ или „нисък“), които трябва да се определят възможно по-детайлно.

Понякога резултатът от оценка на риска се използва за по-нататъшно определяне на степента на риска. При количественото определяне на риска оценката включва вероятността за специфична последователност и набор от риск генериращи обстоятелства. Количествената оценка на риска е приложима за подробно заключение. Някои методи за определяне на риска използват сравнителна мярка за риска, която включва много степени и вероятности в една обща оценка на сравнителния риск. Междинните стъпки в процеса могат да включват количествено измерване на риска.

4.4. Контрол на риска.

4.4.1. Контролът на риска включва вземане на решения за намаляване и/или приемане на риска. Целта на контрола на риска е той да бъде намален до допустимо ниво. Степента на положените усилия за контрола трябва да е пропорционална на значимостта на риска. Лицата, вземащи решения, трябва да използват различни методи, включително анализ „полза – разход“, за постигане оптимално ниво за контрол на риска.

Контролът на риска може да се фокусира върху следните въпроси:

- а) рискът над допустимото ниво ли е;
- б) какво може да се направи за намаляване или премахване на риска;
- в) какъв е подходящият баланс между полза, риск и ресурс, и
- г) дали новите определени рискове са резултат от контрола на вече определените рискове.

4.4.2. Намаляването на риска се фокусира върху смекчаването или избягването на риска, когато той надхвърля определеното допустимо ниво. Намаляването на риска може да включва действия, предприети за смекчаване на тежестта и вероятността на вредата. Процеси, които подобряват откриването на опасностите и риск за качеството, могат да се използват като част от стратегията за контрол на риска. Въвеждането на мерки за намаляване на риска може да представи нови видове риск в системата или увеличаване на значимостта на вече съществуващи видове риск. Необходимо е да се ревизира оценката на риска за определяне и изчисляване на всяка възможна промяна в него след въвеждане на процеса за намаляването му.

4.4.3. Приемането на риска е решението да се приеме рискът. То може да е формално решение за приемане на остатъчен риск или пасивно решение, в което остатъчният риск не е определен. За някои видове вреди и най-добрите практики по управление на риска

може да не го елиминират изцяло. При тези обстоятелства може да се съгласува приемането на подходящата стратегия за управление на риска за качеството, за да се сведе рискът до допустимо ниво. Това допустимо ниво зависи от много параметри и трябва да се решава на база „всеки случай за себе си“.

4.5. Комуникация при риска.

4.5.1. Комуникацията е обмен на информация за риска и управление на риска между вземащите решение и останалите. Страните могат да комуникират на всеки етап от процеса. Резултатът от процеса на управление на риска за качеството трябва да е съпроводен с комуникация и да бъде документиран. Комуникацията може да включва следните заинтересовани страни: компетентни органи, индустрия, дружества, потребители и др. Включената в комуникацията информация може да е свързана с вида, съществуването, вероятността, тежестта, допустимостта, контрола, третирането, разпознаваемостта или други аспекти на риска. Комуникация се извършва за всеки приет риск. Комуникацията между фармацевтичната индустрия и компетентните органи по отношение вземането на решения при управление на риска за качеството се осъществява по начини, определени в законодателството.

4.6. Преглед на риска.

4.6.1. Управлението на риска трябва да е неделима част от процеса по управление на качеството. Трябва да се въведе механизъм за преглед и наблюдение на събитията.

Резултатът от процеса по управление на риска трябва да подлежи на преглед, като се вземе предвид опитът и нововъведенията. След започването му процесът за управление на риска за качеството трябва да продължи да се използва за събития, които могат да окажат въздействие върху първоначалното решение за управление на риска за качеството, независимо дали тези събития са планирани (напр. резултати от преглед на продукта, инспекции, одити, контрол на промените), или не са планирани (напр. при разследване на причините за несъответствието, изтегляне на продукт и др.). Честотата на всеки преглед трябва да е определена спрямо нивото на риск. Прегледът на риска може да включва преценка на решенията за допустимост на риска.

5. Методология на управлението на риска.

5.1. Управлението на риска за качеството включва научни и практически подходи за вземането на решения и документираны, прозрачни, възпроизводимы методи за завършване на етапите в процеса на управление на риска за качеството, основани на съвременно познание за оценка на вероятността, тежестта и разпознаваемостта на риска.

5.2. Рискът за качеството се оценява и ръководи по неформални начини (емпирично, с вътрешни процедури), основани на компилация от наблюдения, тенденции и друга информация. Този подход продължава да осигурява полезна информация, която се използва при обработка на жалби и сигнали, дефекти в качеството, отклонение и разпределение на средствата.

5.3. Индустрията и компетентните органи могат да оценят и ръководят риска с използване на познати методи за управление на риска, включително и стандартни оперативни процедури. Тук са представени някои от тези методи:

- а) методи за улесняване управлението на основния риск (диаграми, чек-листове);
- б) анализ на появата на грешки и тяхното влияние;
- в) анализ на вида и последствията от отказите;

- г) анализи на дървото на грешките;
- д) анализ на опасностите и контрол на критичните точки (НАССР);
- е) анализ на опасността и работоспособността;
- ж) предварителен анализ на вредните фактори;
- з) степенуване и филтриране на риска;
- и) поддържащи статистически методи.

Тези методи може да се адаптират за употреба в специфични области, спадащи към качеството на лекарствените субстанции и ВМП. Методите за управлението на риска за качеството и поддържащите статистически методи могат да се използват в комбинация (оценка на вероятния риск). Комбинираната употреба осигурява гъвкавост, която може да улесни прилагането на принципите на управлението на риска за качеството.

6. Интегриране на управлението на риска за качеството във фармацевтичната индустрия и регулаторните операции.

6.1. Управлението на риска за качеството е процес, който включва научнообосновани и практически решения, когато са интегрирани в системите по качество. Ефективното прилагане на управлението на риска за качеството не освобождава индустрията от задължението да спазва нормативните изисквания. Ефективното управление на риска за качеството улеснява вземането на по-добри и информирани решения, осигурява на компетентните органи по-голяма увереност за работа с потенциалния риск и може да повлияе на нивото и обхвата на директния държавен контрол. Управлението на риска за качеството оптимизира използването на средствата от всички заинтересовани страни.

6.2. Обучението на персонала във фармацевтичната индустрия и на служителите на компетентните органи в управление на риска за качеството осигурява по-добро разбиране на процесите за вземане на решение и дава сигурност в изхода при управлението на риска.

6.3. Управлението на риска за качеството трябва да се интегрира в съществуващите дейности и да се документира. В т. 8 са представени примерни ситуации, в които управлението на риска за качеството предоставя информация, която може да бъде използвана в редица фармацевтични дейности. Тези примери са илюстративни и не бива да се считат за списък, изчерпващ всички възможности. Тези примери не формулират нови постановки извън действащите нормативни актове.

6.4. Примери за промишлени и регулаторни дейности:

6.4.1. Управление на качеството.

6.4.1.1. Примери за промишлени дейности и функции:

- а) развитие;
- б) мощности, оборудване и пособия;
- в) управление на материалите;
- г) производство;
- д) лабораторен контрол и изпитвания за стабилност;
- е) опаковане и етикетироване.

6.4.1.2. Примери за регулаторни операции: инспекции и дейности по оценка.

6.5. Докато регулаторните решения се вземат на регионална основа, разбирането и прилагането на принципите на управление на риска за качеството улеснява взаимната увереност и спомага за вземане на обосновани решения от компетентните органи на

базата на получена информация. Това сътрудничество може да се окаже важно в развитието на политиката и ръководството, които интегрират и поддържат практиките за управление на риска за качеството.

7. Методи и средства за управление на риска.

Целта е да се осигури общ преглед и референтни документи за някои основни методи, които могат да се използват за управление на риска за качеството от индустрията и компетентните органи. Важно е да се отбележи, че нито един метод или набор от методи не е напълно приложим към всяка една възникнала ситуация, при която се прилага процедурата за управление на риска за качеството.

7.1. Методи за улесняване на управлението на основния риск.

Някои от по-елементарните методи, използвани за структуриране на управлението на риска чрез организиране на данните и улесняване при вземането на решения, са:

- а) диаграми;
- б) списък с точки за проверка (чек-листове);
- в) схема на последователността на процеса;
- г) причинно-следствени диаграми.

7.2. Метод за анализи на грешки и ефектите от тяхното възникване.

7.2.1. Този метод осигурява оценка на потенциални грешки на процеси и техния възможен ефект върху изхода и/или представянето на продукта. Установяването на грешка в процеса може да бъде използвано за намаляване на риска за елиминиране, ограничаване, намаляване или контролиране на потенциалните грешки. Методът за анализ на грешки се основава на разбирането на продукта и процесите, като методологично разбива анализа на комплекс от процеси на по-малки, подлежащи на управление етапи. Този метод е инструмент за обобщаване на важните причини и факторите, предизвикващи тези грешки, и възможния ефект от тях.

7.2.2. Потенциални области на прилагане.

7.2.2.1. Методът за анализи на грешки и ефектите от тяхното възникване може да се използва за създаване на приоритети в риска и за наблюдение на ефективността на дейностите по контрола на риска.

7.2.2.2. Методът за анализи на грешки и ефектите от тяхното възникване може да се приложи за оборудване и мощности и да се използва за анализ на производствена операция и нейния ефект върху продукт или процес. Този метод идентифицира елементите/операциите в рамките на системата, които я правят уязвима. Резултатът от анализа може да се използва като основа за проектиране или за по-нататъшен анализ или управление на ресурсите.

7.3. Режим на грешки, ефектите от тях и критични анализи.

7.3.1. Методът за анализи на грешки и ефектите от тяхното възникване може да бъде разширен, като се включи проучване на степента на тежест на последствията, вероятностите за възникване, както и възможността за тяхното установяване, като по този начин се превръща в анализ на режим на грешки, ефектите от тях и критични анализи. За да бъде извършен анализът, трябва да има установени спецификации на продукта или процеса. С този анализ може да се идентифицират места, където е възможно извършването на допълнителни превантивни действия за намаляване на риска до минимум.

7.3.2. Потенциални области на прилагане.

7.3.2.1. Режимът на грешки, ефектите от тях и критични анализи трябва да се прилага във фармацевтичната промишленост при грешки и рискове, свързани с производствените процеси. Данните от анализа представляват относителен „резултат“ за риска за всеки режим на грешки, който се използва за класифициране на режимите на основата на относителен риск.

7.4. Анализи на дървото на грешките.

7.4.1. Тези анализи са подход, който предполага грешка на функционалността на даден продукт или процес. Те могат да оценяват грешки на системата (или подсистема) една по една, но могат да комбинират и множество причини за грешки чрез идентифициране на причинно-следствените връзки. Резултатите се представят образно под форма на дърво на грешките. На всяко ниво от дървото комбинациите на режими на грешки се описват с логически знак за действие (напр. „и“, „или“ и т.н.). Анализът се основава на експертното разбиране на даден процес за идентифициране на причинните фактори.

7.4.2. Потенциални области на прилагане.

7.4.2.1. Анализът на дървото на грешките може да се използва за установяване на пътищата до основната причина на грешката. Този анализ се използва за разследване на рекламации или отклонения, за да се установи тяхната основна причина и да се гарантира, че предвидените подобрения ще решат проблема и няма да доведат до други проблеми (т.е. решаване на един проблем с цената на предизвикване на друг). Анализът на дървото на грешките представлява ефективен инструмент за оценка на това, как множество фактори оказват въздействие върху даден проблем. Резултатът от анализите включва визуално представяне на грешки. Той е полезен както за оценката на риска, така и за разработване на програми за контрол.

7.5. Анализ на опасностите и контрол на критичните точки (НАССР).

7.5.1. Анализът на опасностите и контрол на критичните точки е систематизиран, активен и превантивен метод за осигуряване на качество, сигурност и безопасност на продукта. Това е структуриран подход, включващ прилагане на технически и научни принципи за анализ, оценка, превенция, контрол на риска или негативните последствия от опасностите, дължащи се на проектиране, разработване, производство и употреба на продукта.

7.5.2. Анализът на опасностите и контрол на критичните точки се състои от следните стъпки:

- а) извършване на анализ на опасността и определяне на превантивни мерки за всеки етап от процеса;
- б) определяне на критични точки за контрол;
- в) определяне на критични граници;
- г) установяване на система за наблюдение на критичните точки за контрол;
- д) определяне на коригиращи действия, когато при наблюдението е установено, че има промяна при критичните точки за контрол;
- е) създаване на система за проверка на ефективността на НАССР системата;
- ж) създаване на система за документиране.

7.5.3. Потенциални области на прилагане.

7.5.3.1. Анализът на опасностите и контрол на критичните точки може да се използва за идентифициране и управление на рисковете, свързани с физични, химични и

биологични опасности (включително и микробиологично замърсяване). Този анализ е най-полезен, когато познаването на процесите и продуктите е достатъчно детайлно, така че да осигури възможност за идентифициране на критичните точки. Резултатът от този анализ представлява информация за управление на риска, която улеснява наблюдението на критичните точки не само в производствения процес, но и в други фази от периода на употреба на продукта.

7.6. Анализ на риска при работоспособност.

7.6.1. Анализът се основава на теория, която предполага, че рисковите събития се причиняват от отклонения от проекта или работните цели. Този анализ представлява методичен подход за идентифициране на опасностите чрез т.нар. „насочващи думи“. „Насочващите думи“ (напр. „не“; „повече“; „друго освен“; „част от“ и др.) се прилагат за съответните параметри (напр. замърсяване, температура) за подпомагане идентифицирането на потенциалните отклонения от обичайната употреба или целите, предвидени в проекта. Често се използва екип от хора с експертна квалификация и опит, оценяващи проекта на процеса или продукта и неговото прилагане.

7.6.2. Потенциални области на прилагане.

Анализът на риска при работоспособност се прилага при производствени процеси, включително при възлагателно производство, както и при доставчици, оборудване и съоръжения за лекарствени субстанции. Този анализ е използван първоначално и във фармацевтичната индустрия за оценка на безопасността на процеса. Както и при НАССР, резултатите от анализа на риска при работоспособността представляват списък с критични операции за управление на риска. Това улеснява редовното наблюдение на критичните точки в производствения процес.

7.7. Предварителен анализ на риска.

7.7.1. Това е метод, основан на прилагане на предишен опит или познания за риска или за грешки при идентифициране на бъдещи рискове, опасни ситуации и събития, които могат да предизвикат вреда, както и преценка на вероятността от поява при дадена дейност, мощности, продукти или система. Методът се състои от:

- а) идентификация на възможностите за възникване на рисковото събитие;
- б) качествена оценка на степента на възможното увреждане или щети на здравето, които могат да възникнат;
- в) сравнително подреждане на опасностите чрез използване на комбинация от тежестта и вероятността на възникване;
- г) идентифициране на възможните коригиращи мерки.

7.7.2. Потенциални области на прилагане.

Предварителният анализ на риска се използва при анализ на съществуващи системи или определяне на опасности с предимство, когато обстоятелствата не позволяват употребата на по-детайлен технически метод. Този анализ може да се използва за продукт, процес, проекти на съоръжения, както и за оценка на видове опасности, общи за вида продукт, за класа продукт и за конкретния продукт. Този анализ се прилага в ранния етап на развитие на проект, когато има малко информация за детайлите на проекта или оперативните процедури и предшества по-нататъшни изследвания. Опасността, установена при анализа, впоследствие се оценява и с други методи за управление на риска.

7.8. Определяне на степента и филтриране на риска.

7.8.1. Определянето на степента и филтрирането на риска е метод за сравнение и класиране на риска. Определяне на степента на риска за сложни системи изисква оценка на много разнообразни количествени и качествени фактори. То включва разбиване на основния „въпрос на риска“ на много компоненти за определяне на факторите за възникване на риска. Тези фактори се комбинират в един резултат за относителен риск, който впоследствие може да бъде използван за класифициране на рисковете. За приспособяване на определянето на степента на риска към целите на управлението или политиката на риска могат да се използват „филтри“ като граници за резултата от риска.

7.8.2. Потенциални области на прилагане.

Определянето на степента и филтрирането на риска се използва за определяне предимството на производствени обекти за инспекция от компетентните органи или от индустрията. Този метод е приложим и при ситуации, в които е трудно да се дефинират и сравняват рисковите фактори чрез използване на един метод. Този метод е полезен и при комплексната количествена и качествена оценка на риска в една организация.

7.9. Помощни статистически средства.

Помощните статистически средства поддържат и улесняват управлението на риска за качеството. Те подобряват ефективната обработка на данни и определянето значимостта на данните и улесняват вземането на решения. Някои от принципните статистически средства, които обикновено се използват във фармацевтичната индустрия, са:

7.9.1. Контролни диаграми:

- а) диаграми за контрол на допустимостта (съгласно ISO 7966);
- б) контролни диаграми със средноаритметично и предупредително определени граници (съгласно ISO 7873);
- в) кумулативни диаграми (съгласно ISO 7871);
- г) контролни диаграми с разклонения (съгласно ISO 8258);
- д) индикатор „премерена пълзяща средна“.

7.9.2. Дизайн на експериментите.

7.9.3. Хистограми.

7.9.4. Диаграми на Парето.

7.9.5. Анализ на възможностите на процеса.

8. Потенциални области на прилагане на управлението на риска за качеството.

Целта е да се идентифицира потенциалната употреба на принципите и методите на управлението на риска за качеството от индустрията и компетентните органи. Изборът на специални методи за управление на риска зависи от специфични фактори и обстоятелства.

Тези примери илюстрират целите и посочват потенциалните области на прилагане на управлението на риска за качеството, като не създават нови правила, различни от нормативните изисквания.

8.1. Управление на риска за качеството като част от интегрирана система по управление на качеството.

8.1.1. Документация.

Преглед на актуалните интерпретации и прилагане на регулаторните очаквания.

Трябва да бъде определена необходимостта от разработване на стандартни оперативни процедури, указания, ръководства и т.н.

8.1.2. Обучение и образование.

8.1.2.1. Трябва да бъде определена необходимостта от провеждане на начално и последващо обучение за повишаване професионалната квалификация, опит и работни навици, както и от периодична оценка на предишни обучения (ефективност).

8.1.2.2. Трябва да се извърши идентификация на обучението, опита, подготовката, квалификацията и физическите възможности на персонала за надеждно изпълнение на операциите, без странични фактори да оказват влияние върху качеството на продукта.

8.1.3. Отклонения в качеството.

8.1.3.1. Трябва да бъде осигурена база за идентифициране, оценка и комуникация при потенциална възможност за влияние върху качеството при очаквано отклонение в качеството, рекламации, отклонения, разследвания, неотговарящи на спецификацията резултати и др.

8.1.3.2. Трябва да се улеснят комуникациите с контролните органи при риск и при определяне на подходящи действия при значителни недостатъци в качеството на продукта (напр. при изтегляне на продукт от пазара).

8.1.4. Одит/инспекция.

8.1.4.1. Трябва да се определят честотата и обхвата на инспекциите (външни и вътрешни), като се вземат предвид следните фактори:

- а) съществуващи нормативни изисквания;
- б) общ статус за съответствие и предишни данни за дейността на дружеството или лабораторията;
- в) яснота на действията на дружеството в управлението на риска за качеството;
- г) сложност на проверявания обект;
- д) сложност на производствения процес;
- е) сложност на продукта и терапевтично значение;
- ж) брой и значимост на недостатъците в качеството (изтегляне);
- з) резултати от предишни инспекции;
- и) значителни промени в сгради, оборудване, процеси и/или основен персонал;
- к) опит в производството на продукта (честота, обем, брой произведени партии);
- л) резултати от проведени изпитвания от официални контролни лаборатории.

8.1.5. Периодичен преглед.

8.1.5.1. Необходимо е извършване на селектиране, оценка и интерпретация на резултатите с отклонения в данните при прегледа на качеството на продукта.

8.1.5.2. Трябва да се извършва интерпретация на данните от наблюдението (поддържане на оценката за приложимостта на ревалидирането или промените при вземане на проби).

8.1.6. Управление и контрол на промените.

8.1.6.1. Необходимо е управление на промените, основани на познания и информация, събрана при усъвършенстване на ВМП и по време на производството.

8.1.6.2. Трябва да се извършва оценка на влиянието на промените, които влияят на годността на крайния продукт.

8.1.6.3. Трябва да се извършва оценка на влиянието върху качеството на продукта вследствие на промени в мощностите, оборудването, материалите, процесите или техническо преместване.

8.1.6.4. Трябва да бъдат определени подходящи действия, предхождащи въвеждането на промяна (допълнителни изпитвания, реквалификация, ревалидация или комуникация с компетентните органи).

8.1.7. Извършване на подобрения.

Постоянното подобрене на процесите по време на периода на употреба на продукта трябва да бъде улеснено.

9. Управление на риска за качеството като част от регулаторните операции.

9.1. Инспекции и дейности по оценка.

9.1.1. Трябва да се подпомага разпределението на средствата, включително чрез планиране и честота на инспекциите, както и чрез оценка на интензивността на инспекциите.

9.1.2. Трябва да се извършва оценка на значимостта на установените по време на инспекция несъответствия, недостатъци в качеството, потенциално блокиране и изтегляне на ВМП от пазара.

9.1.3. Трябва да се определят приложимостта и видът на действията, предприети от компетентните органи след провеждане на инспекция.

9.1.4. Трябва да се направи оценка на информацията, предоставена от фармацевтичната индустрия, включително на информацията за фармацевтични разработки.

9.1.5. Оценка на влиянието на предложените промени.

9.1.6. При обмена на информация между инспекторите и оценителите рискът трябва да се идентифицира с цел осъществяване на ефективен контрол върху него (параметрично освобождаване, аналитична технология на процеса).

10. Управление на риска за качеството като част от разработването на продукта.

10.1. Трябва да се осигури създаване на качествен продукт с постоянни показатели при изпълнението на производствените процеси.

10.2. Необходимо е увеличаване на познанията върху представянето на продукта по отношение широк спектър от свойства (напр. разпределение на частиците, съдържание на влага, течливост), възможности и параметри на процеса.

10.3. Трябва да се извърши оценка на критичните свойства на изходните суровини, разтворителите, активните субстанции, помощните вещества и опаковъчните материали.

10.4. Трябва да се изготвят подходящи спецификации, да се извърши идентификация на критичните параметри на процеса и контрола на производството (използване на информация от проучвания при разработване на ВМП, характеризиращи качеството, както и възможността за контрола им по време на производствения процес).

10.5. За намаляване променливостта на качествените свойства трябва да се ограничат недостатъците:

- а) на продукта/материала;
- б) при производството.

10.6. Трябва да се определи необходимостта от допълнителни изследвания (за биоеквивалентност, стабилност), свързани с технологично прехвърляне.

10.7. Трябва да се въведе концепцията за „проектните пространства“.

11. Управление на риска за качеството за сгради, оборудване и съоръжения.

11.1. Проектиране на сгради и оборудване.

11.1.1. Когато се проектират сгради и оборудване, трябва да се определят подходящи зони относно:

- а) движение на материали и персонал;
- б) свеждане до минимум на замърсяванията;
- в) мерки за контрол на гризачи и инсекти;
- г) предотвратяване на смесване на материали;
- д) използване на отворен или затворен тип оборудване;
- е) чисти помещения – когато не се използват изолирани технологии;
- ж) специално предназначени за целта или отделени помещения/оборудване.

11.1.2. Оборудването и контейнерите трябва да са изработени от подходящ при контакт с продукта материал (напр. неръждаема стомана, уплътнители, смазка).

11.1.3. Трябва да се определят подходящи средства (пара, газ, източник на енергия, компресиран въздух, източник на нагряване, вентилация и климатизация на въздуха, вода).

11.1.4. Трябва да се осигури необходимата поддръжка на съответното оборудване (напр. чрез списък на необходимите резервни части).

11.1.5. Аспекти на хигиената в обектите.

11.1.5.1. Продуктът трябва да се защити от външни влияния, включително химични, микробиологични и физични (напр. чрез осигуряване на подходящо предпазно облекло и хигиена).

11.1.5.2. Трябва да се защити средата от опасности, свързани с произвеждания продукт (напр. от персонала или от възможно кръстосано замърсяване).

11.1.6. Квалификация на съоръженията, оборудването и производствените средства.

Трябва да се определи обхватът и степента на квалификация на съоръженията, оборудването, сградите и/или лабораторните уреди (включително подходящите методи за калибриране).

11.1.7. Почистване на оборудването и контрол на средата.

11.1.7.1. Трябва да се разграничат усилията и решенията, свързани с предвидената употреба (напр. многократна или еднократна употреба, производство на партии или непрекъснато производство).

11.1.7.2. Трябва да се определят приемливи граници за валидиране на почистването.

11.1.8. Калибриране и превантивна поддръжка.

Трябва да се изготвят подходящи графици за калибриране и поддръжка на оборудването.

11.1.9. Компютризираните системи и оборудване, управлявано от компютър.

11.1.9.1. Трябва да се определят конфигурацията и видът на компютърния хардуер и софтуер (напр. модулен, структуриран, допустими отклонения).

11.1.9.2. Трябва да се определи обхватът на валидиране, например:

- а) идентификация на критичните параметри;
- б) избор на изисквания и проект;
- в) преглед на кода;
- г) обхват на изпитванията и методите за анализ;

д) сигурност на електронните записи и подписи.

12. Управление на риска за качеството като част от управлението на материалите.

12.1. Оценка на доставчици и производители по възлагателен договор.

Трябва да се извършва оценяване на доставчиците и производителите по възлагателен договор (одити, споразумения с доставчици).

12.2. Изходни суровини и материали.

Трябва да се оценяват разликите и възможните рискове за качеството, свързани с променливостта на изходните суровини и материали (начин на синтез, срок на годност).

12.3. Употреба на суровините и материалите.

12.3.1. Трябва да се прецени дали е подходящо да се използват суровини и материали под карантина (напр. за допълнителна вътрешна обработка).

12.3.2. Трябва да се прецени целесъобразността за извършване на повторна обработка, преработка, както и за използването на върнати продукти.

12.4. Условия на съхранение, логистика и разпространение.

12.4.1. Трябва да се установи адекватността на организацията на дейностите за осигуряване поддържането на подходящи условия за съхранение и транспортиране (напр. температура, влажност, конструкция на контейнерите).

12.4.2. Трябва да се установи ефектът на несъответствията в условията на съхранение и транспортиране (напр. управление на студената верига) върху качеството на продукта.

12.4.3. Трябва да се поддържа инфраструктурата (напр. капацитет за осигуряване на подходящи условия на транспортиране, междинно съхранение, работа с опасни материали и контролирани вещества, освобождаване от митници).

12.4.4. Трябва да има информация за наличността на фармацевтичните продукти (напр. определяне степента на рисковете за снабдителната верига).

13. Управление на риска за качеството като част от производството.

13.1. Валидиране.

13.1.1. Трябва да се идентифицират обхватът и степента на дейностите за проверка, квалификация и валидиране (напр. методи за анализ, процеси, оборудване и методи за почистване).

13.1.2. Трябва да се определи степента на дейностите вследствие на валидирането (напр. вземане на проби, наблюдение и повторно валидиране).

13.1.3. Трябва да се направи разграничение между критичните и некритичните етапи на процеса за улесняване на валидирането.

13.2. Вземане на проби за извършване на контрол по време на производствения процес (in-process).

13.2.1. Трябва да се оцени честотата и обхватът на контролните изпитвания, извършвани по време на процеса.

13.2.2. Трябва да се оцени и обоснове използването на технология за анализ на процесите заедно с параметричното освобождаване и освобождаването в реално време.

13.3. Планиране на производството.

Трябва да се направи подходящо планиране на производството (напр. отделни, кампанийни и едновременни серии производствени процеси).

14. Управление на риска за качеството като част от лабораторния контрол и изпитване на стабилността.

14.1. Резултати, неотговарящи на спецификациите.

Трябва да се идентифицират потенциалните основни причини и коригиращи действия при проучването на резултатите, неотговарящи на спецификациите.

14.2. Повторно изпитване и срок на годност.

Трябва да се оцени адекватността на съхранението и изпитването на междинните продукти, помощните вещества и изходните суровини и материали.

15. Управление на риска за качеството като част от опаковането и етикетирването.

15.1. Проект на опаковката.

Трябва да се създаде проект на външна опаковка за защита на продукт с първична опаковка (напр. за да се гарантира автентичността на продукта и четливостта на етикета).

15.2. Избор на система на затваряне на контейнера.

Трябва да се определят критичните параметри на системата за затваряне на контейнери.

15.3. Контрол на етикетите.

Трябва да се прилагат процедури за контрол на етикетите с цел недопускане смесване на етикети за различни продукти, както и смесване на различни варианти на един и същ етикет.“

§ 7. Навсякъде в текста абревиатурата „НВМС“ се заменя с „БАБХ“.

Заключителна разпоредба

§ 8. Наредбата влиза в сила от деня на обнародването ѝ в „Държавен вестник“.

За министър: **Цв. Димитров**