### **НАРЕДБА № 69 от 16.05.2006 г. за изискванията за Добрата производствена практика при производство на ветеринарномедицински продукти и активни субстанции (Загл. доп. - ДВ, бр. 6 от 2010 г.)**

Издадена от министъра на земеделието и горите, обн., ДВ, бр. 49 от 16.06.2006 г., в сила от 16.06.2006 г., изм. и доп., бр. 6 от 22.01.2010 г., доп., бр. 85 от 29.10.2010 г., изм. и доп., бр. 66 от 26.08.2011 г., в сила от 26.08.2011 г., бр. 91 от 4.11.2014 г., в сила от 4.11.2014 г., бр. 32 от 21.04.2017 г., в сила от 21.04.2017 г., бр. 48 от 18.06.2019 г., в сила от 18.06.2019 г., бр. 104 от 15.12.2023 г., в сила от 15.12.2023 г., бр. 18 от 1.03.2024 г., в сила от 1.03.2024 г.

**Чл. 1.** (1) (Доп. - ДВ, бр. 6 от 2010 г.) С тази наредба се определят изискванията за Добра производствена практика (ДПП) при производството на ветеринарномедицински продукти (ВМП) и активни субстанции, използвани като изходни суровини за производство на ВМП съгласно приложението.

(2) (Изм. - ДВ, бр. 6 от 2010 г., бр. 66 от 2011 г., в сила от 26.08.2011 г.) Българската агенция по безопасност на храните (БАБХ) контролира съответствието на производството на ВМП и на активни субстанции, използвани като изходни суровини, с изискванията на тази наредба.

**Чл. 2.** (1) Производителят на ВМП организира производствения процес в съответствие с изискванията за ДПП и спазва условията, при които е издаден лицензът за производство на ВМП.

(2) (Изм. - ДВ, бр. 66 от 2011 г., в сила от 26.08.2011 г.) Внасянето на ВМП се извършва съгласно чл. 343 - 362 от Закона за ветеринарномедицинската дейност (ЗВД), като вносителят гарантира, че те са произведени при спазване на изискванията за ДПП, определени в наредбата, или най-малко еквивалентни на тези изисквания.

(3) Производителят осъвременява методите на производство и контрол в съответствие с научните достижения и с изискванията на ДПП.

(4) (Нова - ДВ, бр. 66 от 2011 г., в сила от 26.08.2011 г.) При производството на ВМП производителят трябва да използва само активни субстанции, произведени при спазване на изискванията на ДПП.

**Чл. 3.** (1) Производителят разработва и изпълнява ефективна система за осигуряване на качеството на ВМП, обезпечена с достатъчен брой персонал и с необходимата квалификация.

(2) Производителят определя в писмени длъжностни характеристики задълженията и отговорностите на ръководния и контролния персонал по прилагане и изпълнение на ДПП, както и на квалифицираното лице/лица по чл. 353 ЗВД.

(3) Производителят определя йерархичните връзки между персонала в организационната схема.

(4) Организационната схема и длъжностните характеристики трябва да са в съответствие с правилника за вътрешния ред на предприятието.

(5) На персонала се дават достатъчно правомощия, за да изпълнява точно задълженията си.

**Чл. 4.** (1) Производителят осигурява провеждането на първоначално и последващо периодично обучение на персонала, което включва теория и прилагане на принципите на системата за осигуряване на качеството и ДПП.

(2) Производителят разработва хигиенни програми, съобразени с производствените процеси, и извършва периодичен контрол върху изпълнението им. Програмите включват изисквания към личната хигиена, работното облекло и здравословното състояние на персонала.

**Чл. 5.** (1) Помещенията и производственото оборудване се проектират, конструират и поддържат така, че да:

1. отговарят на планираните производствени операции;

2. се намали максимално рискът от допускане на грешки;

3. се осигури възможност за ефективно почистване и поддръжка с цел избягване на замърсяване, кръстосано замърсяване и други неблагоприятни въздействия върху качеството на ВМП.

(2) Производителят определя критичните точки в помещенията и оборудването, свързани с производствения процес, които могат да повлияят върху качеството, и осигурява тяхното валидиране.

**Чл. 6.** (1) Производителят разработва система за документиране на производствените процеси на базата на технологични регламенти, спецификации, стандартни оперативни процедури, производствени рецепти, инструкции, процедури и протоколи.

(2) Документите по ал. 1 се водят ясно и четливо и осигуряват възможност за проследяване на всички етапи от производство на всяка партида ВМП.

(3) Партидната документация се съхранява най-малко една година след изтичане на срока на годност на партидата или най-малко пет години след пускането й на пазара в зависимост от това кой срок е по-дълъг.

(4) (Изм. - ДВ, бр. 66 от 2011 г., в сила от 26.08.2011 г.) Производителят предоставя документацията по ал. 1 и 3 на контролните органи на БАБХ при поискване.

**Чл. 7.** (1) При използване на електронни, фотографски или други системи за съхранение на данни вместо писмена документация производителят е длъжен чрез изпитване на системите да потвърди сигурността за съхраняване на данните за съответния период.

(2) Системата за електронно съхранение на данни трябва да:

1. е защитена срещу загуби или повреждане (дублиране или поправки и трансфер в друга система за съхранение) на данните;

2. може лесно да предостави наличните данни в подходяща форма.

**Чл. 8.** (1) Производствените процеси се осъществяват съгласно предварително утвърдените от производителя инструкции за работа и стандартни оперативни процедури (СОП) в съответствие с ДПП.

(2) Производителят осигурява:

1. подходящи и достатъчни ресурси и условия за провеждане на контрол върху производствения процес;

2. технически и/или организационни мерки за избягване на кръстосаното замърсяване и смесване, определени в инструкциите по ал. 1;

3. валидиране за всяко ново производство или съществена промяна в производствения процес;

4. редовно валидиране на критичните фази от производствения процес.

**Чл. 9.** (1) (Изм. – ДВ, бр. 104 от 2023 г., в сила от 15.12.2023 г.) Производителят създава и поддържа отдел за контрол на качеството, който е независим от производството.

(2) Отделът по ал. 1 разполага с една или повече контролни лаборатории с подходящ персонал и оборудване за изпълнение на необходимите изпитвания на изходните суровини, опаковъчните материали, междинните продукти и крайните ВМП.

(3) Изпитванията по ал. 2 могат да се извършват и във външни лаборатории, независими от производителя, при спазване изискванията по чл. 12 .

**Чл. 10.** При изпитване на крайния ВМП отделът за контрол на качеството взема под внимание резултатите от контрола в процеса на производството и съответствието им с досието на лиценза за употреба на ВМП.

**Чл. 11.** (1) (Изм. – ДВ, бр. 48 от 2019 г., в сила от 18.06.2019 г.) Мострите от всяка партида краен ВМП се съхраняват в определено за целта помещение при условия, посочени от производителя, най-малко една година след изтичане срока им на годност.

(2) (Изм. – ДВ, бр. 48 от 2019 г., в сила от 18.06.2019 г.) Мострите от използваните изходни суровини (различни от разтворители, газове и вода) се съхраняват най-малко две години след пускане на ВМП на пазара. Този период може да бъде съкратен, ако тяхната стабилност, посочена в досието на лиценза за употреба на ВМП, е по-кратка.

(3) (Изм. - ДВ, бр. 66 от 2011 г., в сила от 26.08.2011 г.) Производителят на ВМП и БАБХ могат да договорят условия, различни от посочените в ал. 1 и 2, за съхранение на мостри, ако ВМП се произвежда по индивидуална поръчка и/или в малко количество или е възможно да възникнат проблеми по време на съхранението им.

(4) (Изм. - ДВ, бр. 66 от 2011 г., в сила от 26.08.2011 г.) Мострите по ал. 1 - 3 се предоставят при поискване от контролните органи на БАБХ.

**Чл. 12.** (1) Когато някоя от производствените операции или аналитични изпитвания се извършват по договор, страните определят отговорностите на всяка от тях, като изрично се посочва, че изпълнителят трябва да спазва изискванията на ДПП при производството на ВМП, както и начинът, по който квалифицираното лице ще осъществява своите задължения.

(2) Договорът между възложителя и изпълнителя е в писмена форма.

(3) Копие от договора за производство и/или анализ на ВМП по ал. 1 се прилага към заявлението за издаване на лиценз за производство на ВМП или към заявлението за промени в лиценза за производство на ВМП.

(4) (Изм. - ДВ, бр. 66 от 2011 г., в сила от 26.08.2011 г.) Изпълнителят по договора няма право да договаря с трета страна изпълнението на задълженията, които са му възложени с договора по ал. 1, без изричното писмено съгласие на възложителя, за което е длъжен да уведоми БАБХ.

(5) (Изм. - ДВ, бр. 66 от 2011 г., в сила от 26.08.2011 г.) Изпълнителят спазва изискванията на ДПП при производството на ВМП и осигурява достъп на контролните органи на БАБХ за проверка.

**Чл. 13.** (1) Производителят създава система за документиране на получените сигнали за отклонения в качеството на ВМП. Всеки сигнал, свързан с отклонение в качеството на ВМП, се документира и разследва от производителя.

(2) (Изм. - ДВ, бр. 66 от 2011 г., в сила от 26.08.2011 г., бр. 48 от 2019 г., в сила от 18.06.2019 г.) Производителят трябва да информира БАБХ за всяко отклонение в качеството на ВМП, което би довело до изтеглянето на продукта от пазара или до продължителното ограничаване на доставките на този продукт.

(3) При изнасяне на ВМП в трета страна производителят незабавно информира компетентните органи на страната вносител в случаи на констатирано отклонение в качеството на ВМП.

(4) (Изм. - ДВ, бр. 66 от 2011 г., в сила от 26.08.2011 г.) Производителят създава система за блокиране и изтегляне от пазара на ВМП, показали отклонения в качеството съгласно чл. 354, ал. 3 ЗВД.

**Чл. 14.** (1) (Доп. – ДВ, бр. 48 от 2019 г., в сила от 18.06.2019 г.) Производителят на ВМП организира провеждането на непрекъснат контрол на производствения процес посредством периодични самоинспекции съгласно изискванията на ДПП и извършва промени при необходимост.

(2) (Изм. - ДВ, бр. 66 от 2011 г., в сила от 26.08.2011 г., бр. 48 от 2019 г., в сила от 18.06.2019 г.) Протоколите от всяка самоинспекция по ал. 1, предписанията и документацията за корективните действия се съхраняват и при поискване се предоставят на контролните органи на БАБХ.

### **ДОПЪЛНИТЕЛНИ РАЗПОРЕДБИ**

**§ 1.** По смисъла на тази наредба:

1. "Биогенератор" е затворена система, в която биологичните агенти се поставят заедно с други материали с цел да се осигури тяхното възпроизводство или продукцията на други субстанции чрез взаимодействие с други материали. Биогенераторите са свързани с устройства за регулиране, контрол, свързване, както и такива за добавяне и изтегляне на материали.

2. "Биологични агенти" са микроорганизми, включително и генетично модифицирани, клетъчни култури и ендопаразити, независимо дали са патогенни или не.

3. "Валидиране" са документирани дейности с цел доказване в съответствие с принципите на ДПП, че една процедура, процес, оборудване, материал, дейност или система действително води до очакваните резултати.

4. "Вторично ограничаване влиянието" е система за ограничаване влиянието, която предотвратява попадането на биологичните агенти в околната среда или друга работна зона. Това включва оборудване на помещения със специално конструирана за целта климатична инсталация, наличието на въздушни шлюзове и/или стерилизатори, през които да преминават материалите. В много случаи това може да е като допълнение към първичното ограничаване влиянието.

5. (Доп. – ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.) "Въздушен шлюз" е затворено пространство с две или повече врати, разположено между две или повече помещения с различен клас чистота с цел да се контролира въздушният поток между тези помещения, когато трябва да се влезе в тях. Въздушният шлюз се конструира по начин, който позволява да се използва от хора или за вещества и материали. Целта на въздушния шлюз е да предотвратява навлизането на замърсяване под формата на частици и микроорганизми от по-малко контролирана зона.

6. "Възстановяване" е добавяне на цяла или част от предишна партида с изискваното качество към друга партида на определен етап от производството.

7. "Добра производствена практика" е част от системата за осигуряване на качеството, която гарантира, че ВМП се произвежда и контролира в съответствие с утвърдените стандарти за качество, съобразно предназначението му и в съответствие с документацията на лиценза за употреба.

8. "Добра лабораторна практика" е система от правила, която обхваща условията, при които се планират, организират, извършват, контролират, документират и докладват лабораторните изследвания. Резултатите, получени при спазване на принципите на Добрата лабораторна практика, са пълни, възпроизводими, сравними и с високо качество.

9. "Затворена зона" е зона, конструирана и поддържана по определен начин и оборудвана с подходящи климатични инсталации и филтри, така че да предотвратява замърсяването на външната околна среда с биологични агенти, намиращи се в нея.

10. "Изходен материал" е всяка субстанция с определено качество, използвана при производството на лекарствени ВМП, с изключение на опаковъчните материали.

11. "Калибриране" е поредица от действия, които се извършват при точно определени условия, за да се установи съотношението между стойностите, които показва даден инструмент или измервателна апаратура, и съответните стойности на стандарта образец.

12. (Доп. - ДВ, бр. 6 от 2010 г.) "Карантина" е състояние на изходни или опаковъчни материали, междинни, насипни активни субстанции или крайни ВМП, изолирани физически или по друг подходящ начин, до получаване на решение за тяхното освобождаване, отказване или преработване.

13. "Квалифицирано лице" е лице, отговорно за освобождаване на всяка партида от крайния ВМП за продажба и което гарантира, че партидата ВМП е произведена и проконтролирана в съответствие с изискванията на лиценза за употреба на ВМП съгласно чл. 353 ЗВД.

14. "Клетъчна банка" е система, чрез която последователни партиди от определен ВМП са произведени от клетъчна култура, получена от една и съща основна клетъчна банка, цялостно характеризирана за идентичност. Определен брой контейнери от същата основна клетъчна банка се използват за изготвянето на работни клетъчни банки. Системата клетъчна банка се валидира за ниво на преминаване или брой дублиращи се популации над това, което е постигнато по време на обикновеното производство.

15. "Клетъчна култура" е резултатът от култивиране на клетки in vitro, изолирани от многоклетъчни организми.

16. "Компютъризирана система" е система, включваща приемането на данни, електронната им обработка и представянето на информация.

17. "Контролирана зона" е зона, конструирана и поддържана по начин, при който са взети мерки за контрол на внасяне на евентуално замърсяване (климатична инсталация за осигуряване на клас Д) и инцидентно освобождаване на живи организми. Нивото на упражнявания контрол зависи от природата на организмите, които се използват в процеса. Като минимум зоната да се поддържа при отрицателно въздушно налягане спрямо непосредствената околна среда, така че да позволява ефикасно отстраняване дори и на минимални количества въздушни замърсители.

18. "Контрол в процеса на производството" е извършваният контрол по време на производството с цел наблюдение и ако е необходимо, регулиране на процеса за осигуряване съответствието на ВМП с неговата спецификация. Контролът на околната среда и на оборудването е част от контрола в процеса на производството.

19. "Контрол на качеството" е тази част от добрата производствена практика, която чрез вземането на проби, спецификациите и изследванията, включително и с организацията, документирането и процедурите, гарантира, че са проведени в действителност всички необходими изследвания и партидата ВМП няма да бъде освободена за продажба без необходимото качество.

20. (Изм. - ДВ, бр. 6 от 2010 г.) "Кръстосано замърсяване" е замърсяване на материал или продукт с друг материал или продукт.

21. "Краен ВМП" е всеки лекарствен ВМП, преминал през всички етапи на производствения процес, включително опаковането и етикетирането.

22. "Междинен продукт" е всеки лекарствен ВМП, който не е преминал през всички етапи на производствения процес, включително опаковането и етикетирането.

23. "Неопакован (насипен) ВМП" е ВМП, който е преминал през всички етапи на производствения процес с изключение на опаковането.

24. "Опаковане" са всички операции, включващи пълненето и етикетирането, на които се подлага насипният и неопакован ВМП, за да стане краен ВМП.

25. "Опаковъчен материал" са всички материали, използвани при опаковането на лекарствения ВМП, с изключение на тези, които се използват за товарене и транспортиране.

26. "Осигуряване на качеството" е широкообхватна концепция, която обхваща всички въпроси, които поотделно или заедно оказват влияние върху качеството на ВМП. То е сбор от всички организационни мерки, чието изпълнение гарантира, че ВМП притежава необходимото качество, съответстващо на неговата употреба и предназначение. Осигуряване на качеството включва в себе си ДПП и всички външни фактори, които са извън обхвата на тази наредба.

27. "Основна клетъчна банка" е култура от клетки, цялостно характеризирана, разпределена в контейнери чрез едноактна операция по начин, който осигурява еднаквост, и се съхранява при условия, осигуряващи стабилността. Основната клетъчна банка обикновено се съхранява при температура -70 °C или по-ниска.

28. "Основен щам" е култура от микроорганизми от единичен източник, посята в контейнери чрез еднократна операция по начин, който осигурява еднаквостта, стабилността и предотвратява замърсяването.

29. "Партида (серия)" е определено количество от изходен материал, опаковъчен материал или ВМП, произведен в един производствен процес или серия от процеси и характеризиращ се със своята хомогенност. Контролът на крайния ВМП, партида от лекарствен ВМП, обхваща всички единици на фармацевтичната форма, които са произведени от едно и също първоначално количество изходен материал и са претърпели серия от производствени операции или една стерилизационна операция, или в случаите на непрекъснато производство всички единици, които са произведени за точно определен период от време.

30. (Изм. - ДВ, бр. 66 от 2011 г., в сила от 26.08.2011 г.) "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.

31. "Преработване" е обработване отново на цяла или част от партида на ВМП, неотговарящ на някои изисквания за качество на определен етап от производствения процес, за да може чрез една или повече допълнителни операции ВМП да отговори на тези изисквания.

32. (Изм. - ДВ, бр. 66 от 2011 г., в сила от 26.08.2011 г.) "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.

33. "Производител" е притежателят на лиценз за производство на ВМП, извършващ поне един етап от производствения процес.

34. "Производствени операции" са всички операции, включени в изготвянето на ВМП - от получаването на материалите, през тяхното обработване и опаковане до получаването на крайния ВМП.

35. "Процедури" са описания на операциите, които трябва да бъдат извършени, предпазните мерки, които трябва да бъдат взети, както и действията, които трябва да бъдат приложени директно или индиректно при производството на ВМП.

36. "По време на почивка" е състояние, когато цялата инсталация е комплектована и производственото оборудване е включено, но персоналът е извън работните зони.

37. "По време на работа" е състояние, когато цялата инсталация функционира в работен режим с определения за зоната брой работещ персонал.

38. "Първично ограничаване влиянието" е система за ограничаване влиянието, която предотвратява напускането на биологичните агенти от непосредственото работно пространство. Това включва използването на затворени контейнери или безопасни биологични пространства заедно с оперативните процедури по сигурността.

39. "Работна клетъчна банка" е култура от клетки, получени от основната клетъчна банка, и предназначена за изготвяне на производствени клетъчни култури. Работната клетъчна банка обикновено се съхранява при температура -70 °C или по-ниска.

40. "Работен щам" е култура от микроорганизми, получена от един основен щам и предназначена за употреба в производството. Работният щам се посява в контейнери и се съхранява при условията, при които се съхранява основният щам.

41. "Система от щамове" е система, която позволява да се получат партиди от определен ВМП от един и същ основен щам чрез определен брой пасажи. За редовно производство работният щам се получава от основния щам.

Крайният ВМП се получава от работния щам, който не е преминал повече пасажи на основния щам от ваксината, както е показано по време на клиничните изпитвания, с оглед запазване безопасността и ефикасността на ВМП. Историята на произхода и пасажите на работния щам са документирани.

42. "Стерилност" е отсъствие на живи организми. Условията, при които се провежда тестът за стерилност, са посочени в Европейската фармакопея.

43. "SPF - Specific-Patogen-Free животни" са опитни животни, свободни от патогенни агенти (SPF) или от всякакъв вид микроорганизми, включително и от нормалната чревна флора (гнотобиотични животни).

44. "Спецификация" е подробно описание на изискванията, на които трябва да отговарят ВМП или материалите, получени или използвани по време на производството, и служи за основа за оценка качеството на ВМП.

45. "Стандартна оперативна процедура" е утвърдена процедура в писмена форма за изпълнението на операции от по-общ характер, кaтo поддържане, почистване и работа със съоръжения, почистване на помещения, вземане на проби и контрол на околната среда. Някои процедури могат да се използват като допълнения към регламента за производство и производствената документация на партидата.

46. "Съгласуване" е сравняване на количество ВМП, което се предполага, че ще се произведе, с действително произведеното или използваното количество ВМП или материал, вземайки под внимание приетите отклонения.

47. "Течни газове" са газове, които при нормална температура на пълнене и налягане се намират под формата на течност в цилиндъра.

48. "Чиста площ" е площ с контролирана околна среда по отношение на механично и микробно замърсяване, конструирана и използвана по начин, който позволява да се намали въвеждането, размножаването и задържането на замърсителите в същата зона.

49. "Чиста и затворена зона" е зона, конструирана и поддържана по начин, който позволява да се достигнат изискванията за чистота и достъп.

50. "Цилиндър" е контейнер, конструиран да съдържа газ при високо налягане.

51. (Нова - ДВ, бр. 6 от 2010 г.) "Критерии за приемане" са цифрови граници, обхват или други подходящи измервания за приемане на резултатите от изпитванията.

52. (Нова - ДВ, бр. 6 от 2010 г.) "Активна фармацевтична субстанция (АФС)" е всяка субстанция или смес от субстанции, предназначени за производство на ВМП и са активна съставка на лекарствения продукт. Тези субстанции са предназначени да осигурят фармакологична активност или друго директно влияние при поставяне на диагноза, лечение, облекчаване, лечение или профилактика на болести или да повлияят структурата и функциите на организма.

53. (Нова - ДВ, бр. 6 от 2010 г., изм., бр. 32 от 2017 г., в сила от 21.04.2017 г.) "Изходен материал за активна фармацевтична субстанция" е изходна суровина, междинен продукт или активна фармацевтична субстанция, която се използва за производство на активна фармацевтична субстанция и която е значителна структурна част от активна фармацевтична субстанция. АФС като изходна суровина може да бъде търговски продукт, материал, закупуван от един или повече доставчици по силата на договор или търговско споразумение или произведен на място. Обикновено АФС като изходна суровина е с определени химически свойства и структура.

54. (Нова - ДВ, бр. 6 от 2010 г.) "Партида активна фармацевтична субстанция" е специфично количество материал, произведен в процес или серия от процеси така, че да бъде хомогенен в определени граници. В случай на непрекъснато производство партидата може да съответства на определена част от продукцията. Размерът на партидата може да се дефинира или чрез фиксирано количество, или чрез количеството, произведено във фиксиран интервал от време.

55. (Нова - ДВ, бр. 6 от 2010 г.) "Ниво на микроорганизми" е нивото и видът (желани или нежелани) на микроорганизми, които могат да присъстват в изходните суровини. Наличието на микроорганизми не трябва да се счита за замърсяване, освен ако нивата им са превишени или са били открити определени нежелани микроорганизми.

56. (Нова - ДВ, бр. 6 от 2010 г.) "Калибриране" е доказателството, че даден инструмент или устройство дава резултати в определени граници при сравнение с тези, получени от еталон или проследим стандарт в съответния обхват на измервания.

57. (Нова - ДВ, бр. 6 от 2010 г.) "Компютърна система" е група от хардуерни компоненти и свързания с тях софтуер, конструирани и комплектувани за изпълнение на специфична функция или група от функции.

58. (Нова - ДВ, бр. 6 от 2010 г.) "Компютризирана система" е процес или операция, интегрирани с компютърната система.

59. (Нова - ДВ, бр. 6 от 2010 г.) "Замърсяване/контаминация" е нежелано въвеждане на примеси от химическо или микробиологично естество или чужда материя вътре или върху изходната суровина, междинния продукт или активната субстанция по време на производството, вземането на проби, опаковането или преопаковането, съхранението или транспортирането.

60. (Нова - ДВ, бр. 6 от 2010 г.) "Производител по възлагателен договор" е производител, извършващ някоя част от производството от името на оригиналния производител.

61. (Нова - ДВ, бр. 6 от 2010 г.) "Критичен" е етап/и на процеса, състоянието му, необходимите изпитвания или други параметри или показатели, които трябва да се контролират в границите на предварително определени критерии, за да се гарантира, че активната субстанция отговаря на спецификацията.

62. (Нова - ДВ, бр. 6 от 2010 г.) "Отклонение" е излизане от одобрена инструкция или утвърден стандарт.

63. (Нова - ДВ, бр. 6 от 2010 г.) "Срок на годност на активна субстанция" е датата върху контейнера/етикета на активната субстанция, която указва периода, през който се очаква, че активната субстанция ще остане в границите на утвърдените спецификации за годност, ако се съхранява при определени условия, и след която не трябва да се използва.

64. (Нова - ДВ, бр. 6 от 2010 г.) "Примес" е всеки компонент, който присъства в междинния продукт или активната субстанция, чието присъствие (същност) е нежелано.

65. (Нова - ДВ, бр. 6 от 2010 г.) "Профил на примесите" е описание на идентифицираните и неидентифицирани примеси в състава на активната субстанция.

66. (Нова - ДВ, бр. 6 от 2010 г.) "Контрол по време на производствения процес" са проверките, извършени по време на производствения процес, за да се контролира и ако е уместно, да се регулира процесът и/или да се гарантира съответствието на междинния продукт или активната субстанция със спецификацията.

67. (Нова - ДВ, бр. 6 от 2010 г.) "Междинен продукт на активна фармацевтична субстанция" е материал, получен по време на някой от етапите от процеса на производство на активна субстанция, който претърпява по-нататъшна молекулярна промяна или пречистване, преди да стане активна субстанция. Междинните продукти могат да се изолират или да не се изолират.

68. (Нова - ДВ, бр. 6 от 2010 г.) "Производство на активна фармацевтична субстанция" са всички операции на получаване на материали, производство, опаковане преопаковане, етикетиране, преетикетиране, контрол на качеството, освобождаване, съхранение и дистрибуция на АФС и свързания с тях контрол.

69. (Нова - ДВ, бр. 6 от 2010 г.) "Материал" е общ термин, използван за означаване на изходните материали (изходни суровини, реагенти, разтворители), помощни средства за процеса, междинни продукти, активна субстанция и материали за опаковане и етикетиране.

70. (Нова - ДВ, бр. 6 от 2010 г.) "Матерен разтвор" е остатъчната течност, която остава след процесите на кристализация и изолация. Матерният разтвор може да съдържа нереагирали материали, междинни продукти, известни количества активна субстанция и/ или примеси. Той може да се използва за по-нататъшна обработка.

71. (Нова - ДВ, бр. 6 от 2010 г.) "Опаковъчен материал за активна фармацевтична субстанция" е всеки материал, предназначен да запази междинния продукт или активна субстанция по време на съхранението или транспортирането им.

72. (Нова - ДВ, бр. 6 от 2010 г.) "Процедура за производството на активна фармацевтична субстанция" е документирано описание на операциите, които трябва да се изпълнят, предпазните мерки, които трябва да се вземат, и измерванията, които трябва да се извършат пряко или непряко, свързани с производството на междинен продукт или активна субстанция.

73. (Нова - ДВ, бр. 6 от 2010 г.) "Помощни средства" са материали, с изключение на разтворителите, използвани като спомагателни средства в производството на междинен продукт или активна субстанция, които сами по себе си не участват в химическите или биологичните реакции (например подпомагащи филтруването средства, активен въглен и т.н.).

74. (Нова - ДВ, бр. 6 от 2010 г.) "Квалификация" са действията по изпитване и документиране за това, че апаратурата и спомагателните системи са подходящо инсталирани, работят точно и действително водят до очакваните резултати. Квалификацията е част от валидирането, но отделните (самостоятелни) етапи на квалификация не съставляват процеса на валидиране.

75. (Нова - ДВ, бр. 6 от 2010 г.) "Осигуряване на качеството (ОК) на активна фармацевтична субстанция" е общият сбор мерки, организирани с цел да се осигури необходимото качество на всички активни субстанции за тяхната планирана употреба и че системите за качество се поддържат.

76. (Нова - ДВ, бр. 6 от 2010 г.) "Изходна суровина" е общ термин, използван за означаване на изходните материали, реагенти и разтворители, предназначени за използване при производството на междинни продукти или активна субстанция.

77. (Нова - ДВ, бр. 6 от 2010 г.) "Референтен стандарт, първичен" е субстанция, за която с помощта на голям брой аналитични тестове е доказано, че е автентичен материал с висока чистота. Този стандарт може да бъде получен:

а) от официално признат източник;

б) чрез независим синтез;

в) от съществуващ производствен материал с висока степен на чистота, или

г) чрез последващо пречистване на съществуващ производствен материал.

78. (Нова - ДВ, бр. 6 от 2010 г.) "Референтен стандарт, вторичен" е субстанция, използвана като референтен стандарт за рутинни лабораторни анализи, която е с установено качество и чистота, доказани при сравнение с първичен референтен стандарт.

79. (Нова - ДВ, бр. 6 от 2010 г.) "Повторна обработка" е въвеждането на междинен продукт или активна субстанция, включително онези, които не съответстват на стандартите или спецификациите, обратно в процеса и повтаряне етапа на кристализация или други подходящи етапи на химична или физична обработка (например дестилация, филтруване, хроматография, смилане), които са част от установения производствен процес. Продължаването на производствения етап, след извършване на контролен тест по време на процеса и резултатът е показал, че етапът не е завършен, се смята за част от нормалния процес, а не за вторична обработка.

80. (Нова - ДВ, бр. 6 от 2010 г.) "Дата за повторно изпитване" е датата, на която материалът трябва да бъде подложен на повторно изпитване, за да се гарантира, че той все още е годен за употреба.

81. (Нова - ДВ, бр. 6 от 2010 г.) "Преработка на активна субстанция" е подлагане на междинен продукт или активна субстанция, които не съответстват на стандартите или спецификациите, на един или повече производствени етапи, различни от установения производствен процес, за да се получи междинен продукт или активна субстанция с приемливо качество (например прекристализация с различен разтворител).

82. (Нова - ДВ, бр. 6 от 2010 г.) "Подписан (подпис)" е писменото удостоверяване на лицето, което е извършило определено действие или преглед. Това удостоверяване може да бъде под формата на инициали, пълно ръкописно изписан подпис, персонален печат или автентичен и обезопасен електронен подпис.

83. (Нова - ДВ, бр. 6 от 2010 г.) "Разтворител" е неорганична или органична течност, използвана като разтворител за получаване на разтвори или суспензии в производството на междинни продукти или активна субстанция.

84. (Нова - ДВ, бр. 6 от 2010 г.) "Протокол за валидиране" е писмен план, който описва начина на извършване на валидирането и определя критериите за приемане. Например производствената инструкция, която определя технологичното оборудване, критичните технологични параметри /работни области, характеристиките на продукта, вземането на проби, резултати от тестовете, броя пoвторения на валидационния процес, броя на циклите на узаконяване и приемливите резултати от изпитванията.

85. (Нова - ДВ, бр. 6 от 2010 г.) "Добив, очакван" е количеството материал или процентът от теоретичния добив, очакван в който и да е етап на производството, определено на базата на предишни лабораторни данни или данни от експериментално или редовно производство.

86. (Нова - ДВ, бр. 6 от 2010 г., отм., бр. 66 от 2011 г., в сила от 26.08.2011 г.).

87. (Нова - ДВ, бр. 6 от 2010 г.) "Лице, вземащо решение" е компетентно лице, упълномощено да взема подходящи решения при управление риска за качеството в съответните срокове.

88. (Нова - ДВ, бр. 6 от 2010 г.) "Разпознаваемост" е способност за откриване и определяне на съществуване на възможен негативен фактор, източник на риск.

89. (Нова - ДВ, бр. 6 от 2010 г.) "Вредност" е вредно влияние върху здравето, вкл. това, което е резултат от влошено качество на продукта или годност.

90. (Нова - ДВ, бр. 6 от 2010 г.) "Опасност" е потенциален източник на вредност.

91. (Нова - ДВ, бр. 6 от 2010 г.) "Жизнен цикъл на продукта" са всички фази на продукта от първоначалното разработване през пускането на пазара до прекратяване на употребата му.

92. (Нова - ДВ, бр. 6 от 2010 г.) "Качество" е степента, до която сборът от определени свойства на даден продукт, система или процес отговаря на съответните изисквания.

93. (Нова - ДВ, бр. 6 от 2010 г.) "Управление на риска за качеството" е систематизиран процес за оценка, контрол, обмен на информация и преглед на риска за качеството на ВМП по време на жизнения му цикъл.

94. (Нова - ДВ, бр. 6 от 2010 г.) "Система по качество" е сборът от всички аспекти на система, която въвежда политиката за качество и осигурява изпълнението на целите, свързани с качеството.

95. (Нова - ДВ, бр. 6 от 2010 г.) "Риск" е комбинацията от вероятността за възникване на вреда и степента на тежест на съответната вреда.

96. (Нова - ДВ, бр. 6 от 2010 г.) "Приемане на риска" е решение за приемане на риска.

97. (Нова - ДВ, бр. 6 от 2010 г.) "Анализ на риска" е оценката на риска във връзка с идентифицирани опасности.

98. (Нова - ДВ, бр. 6 от 2010 г.) "Оценка на риска" е систематичен процес на организиране на информация с цел подпомагане на решение, свързано с риск, което следва да се вземе в рамките на даден процес по управление на риска. Оценката на риска се състои от идентифицирането на опасностите и анализа и оценката на рисковете, свързани с излагането на съответните опасности.

99. (Нова - ДВ, бр. 6 от 2010 г.) "Обмен на информация при риск" е обмен на информация за риска и управлението на риска между лицата, отговорни за вземане на решения, и други заинтересовани страни.

100. (Нова - ДВ, бр. 6 от 2010 г.) "Контрол на риска" са действия по прилагане на решения за управление на риска.

101. (Нова - ДВ, бр. 6 от 2010 г.) "Оценяване на риска" е сравняването на изчисления риск с дадени критерии за риск чрез използване на количествени или качествени показатели за определяне на значимостта на риска.

102. (Нова - ДВ, бр. 6 от 2010 г.) "Идентификация на риска" е систематичното използване на информация за идентифициране на потенциалните източници на вреда (опасности), отнасящи се до въпрос за риск или описание на проблем.

103. (Нова - ДВ, бр. 6 от 2010 г.) "Управление на риска" е систематичното прилагане на политики, процедури и практики за управление на качеството спрямо оценяването, контролирането, обмена на информация и прегледа на риска.

104. (Нова - ДВ, бр. 6 от 2010 г.) "Намаляване на риска" са действия, предприемани за намаляване на вероятността от възникване на вреда и степента на тежест на съответната вреда.

105. (Нова - ДВ, бр. 6 от 2010 г.) "Преглед на риска" е преглед или наблюдение на резултатите от процеса на управление на риска, при който се взимат предвид (ако е приложимо) нови познания и опит, свързани с риска.

106. (Нова - ДВ, бр. 6 от 2010 г.) "Степен на тежест" е мярка за възможните последствия от дадена опасност.

107. (Нова - ДВ, бр. 6 от 2010 г.) "Заинтересовано лице" е всяко физическо лице, група или организация, които могат да влияят, да се влияят или да се считат за повлияни от даден риск. Лицата, отговорни за вземане на решения, също могат да бъдат заинтересовани страни.

108. (Нова - ДВ, бр. 6 от 2010 г.) "Тенденция" е статистически термин, свързан с посоката или скоростта на промяната в дадена променлива величина.

109. (Нова - ДВ, бр. 85 от 2010 г.) "Контрол на промените" е система, чрез която квалифициран персонал в съответната област преразглежда предвидените и актуалните промени, които могат да повлияят върху валидираните параметри на помещенията, системите, оборудването и процесите. Целта е да се прецени необходимостта от действия, чрез които да се докаже и документира, че системата е валидирана.

110. (Нова - ДВ, бр. 85 от 2010 г.) "Валидиране на почистването" е документирано доказване, че една одобрена процедура за почистване ще осигури оборудване, което е подходящо за производството на ВМП.

111. (Нова - ДВ, бр. 85 от 2010 г.) "Паралелно валидиране" е валидиране, извършено по време на стандартно производство на продукти, предназначени за продажба.

112. (Нова - ДВ, бр. 85 от 2010 г.) "Квалификация на дизайна" е документирано потвърждение, че проектната конструкция на помещенията, системите и оборудването са подходящи за предназначението си.

113. (Нова - ДВ, бр. 85 от 2010 г.) "Квалификация на инсталирането" е документирано потвърждение, че помещенията, системите и оборудването са така инсталирани или изменени, че да функционират в предвидените технологични граници.

114. (Нова - ДВ, бр. 85 от 2010 г.) "Квалификация на поведението" е документирано потвърждение, че помещенията, системите и оборудването са така свързани помежду си, че да функционират ефективно и надеждно в съответствие с утвърдения технологичен регламент и спецификация на продукта.

115. (Нова - ДВ, бр. 85 от 2010 г.) "Валидиране на процес" е документирано доказване, че един процес, проведен в рамките на установените параметри, протича ефективно и възпроизводимо до получаването на ВМП, съответстващо на утвърдената спецификация и изисквания за качество.

116. (Нова - ДВ, бр. 85 от 2010 г.) "Проспективно валидиране" е валидиране на процес за производство на лицензиран за употреба продукт въз основа на натрупани данни за производството, изпитванията и контрола на партидите.

117. (Нова - ДВ, бр. 85 от 2010 г.) "Ревалидиране" е извършване на повторно валидиране на процес за доказване, че промените в процеса/оборудването, извършени в съответствие с процедурите за контрол на промените, не влияят отрицателно върху характеристиките на процеса и качеството на продукта.

118. (Нова - ДВ, бр. 85 от 2010 г.) "Симулиран продукт" е материал с близки физични и при необходимост химични характеристики (например вискозитет, размер на частиците, рН и т.н.) с тези на продукта, подлежащ на валидиране. В много от случаите тези характеристики могат да бъдат постигнати в плацебо партида.

119. (Нова - ДВ, бр. 85 от 2010 г.) "Система" е съвкупност от оборудване с определено предназначение.

120. (Нова - ДВ, бр. 85 от 2010 г.) "Най-лош случай" е условия или съвкупност от условия, попадащи в максималните или минималните технологични граници или особености, посочени в стандартни оперативни процедури, при които вероятността от провеждане на неуспешен процес или получаване на некачествен продукт е значителна в сравнение с идеални условия.

121. (Нова - ДВ, бр. 85 от 2010 г.) "Партида насипен ВМП" е партида ВМП с големина, посочена в заявлението за лиценз за употреба, готова за опаковане в първична опаковка, или в първична опаковка, готова за опаковане във вторична опаковка/крайна опаковка. (Партидата насипен ВМП може да е течен продукт, твърда фармацевтична форма, като таблетки или капсули, или пълни ампули.)

122. (Нова - ДВ, бр. 85 от 2010 г.) "Сертифициране на партида краен ВМП" е сертифицирането в регистър или аналогичен документ от квалифицирано лице съгласно чл. 52 от Директива 2001/82/ЕО преди освобождаване за продажба или разпространение.

123. (Нова - ДВ, бр. 85 от 2010 г.) "Протокол за потвърждение" е подписано съгласие, че даден процес или изпитване са проведени в съответствие с изискванията за ДПП и съответния лиценз за употреба, изложено писмено от квалифицираното лице, отговорно за сертифициране на партидата краен ВМП преди нейното освобождаване.

124. (Нова - ДВ, бр. 66 от 2011 г., в сила от 26.08.2011 г., доп., бр. 48 от 2019 г., в сила от 18.06.2019 г.) "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. Параметричното освобождаване за крайно стерилизиран продукт се основава на прегледа на документацията за мониторинг на процеса (например температура, налягане, време за стерилизация), а не на изпитване на проби за конкретни показатели. Заедно със спазването на специфичните изисквания за ДПП, свързани с параметричното освобождаване, този метод осигурява необходимата гаранция за качеството на продукта.

125. (Нова – ДВ, бр. 32 от 2017 г., в сила от 21.04.2017 г.) "Подход на групиране" е научен подход за валидиране, основан на риска, при който се използват само партиди, притежаващи крайните предварително определени и обосновани характеристики, напр. концентрация, размер на партидата и/или размер на опаковката. Самата разработка предполага, че валидирането на партиди с крайни характеристики е представително и за валидирането на такива от междинните нива. Когато се валидира диапазонът на концентрациите, този подход е приложим, ако концентрациите са еднакви или много близки по състав, напр. таблетки с различни компресирани тегла, получени от сходен гранулат, или капсули с различен размер, напълнени с един и същ основен материал. Подход на групиране може да се прилага за различни размери на опаковката или за различни количествени съдържания в една и съща система за опаковане.

126. (Нова – ДВ, бр. 32 от 2017 г., в сила от 21.04.2017 г.) "Проверка на почистването" е събиране на доказателства чрез химичен анализ след всяка партида/серия, показващи, че остатъците от предишния продукт или почистващите препарати са намалени под научно определеното максимално допустимо ниво на пренасяне.

127. (Нова – ДВ, бр. 32 от 2017 г., в сила от 21.04.2017 г.) "Съпътстващо валидиране" е валидиране при извънредни обстоятелства, обосновано от значителната полза за пациента, при което протоколът за валидиране се изпълнява едновременно с пускането на валидационните партиди на пазара.

128. (Нова – ДВ, бр. 32 от 2017 г., в сила от 21.04.2017 г.) "Текущ контрол на процеса" е алтернативен подход за валидиране на технологичните процеси, при който по време на производствения процес непрекъснато се осъществяват наблюдение и оценка.

129. (Нова – ДВ, бр. 32 от 2017 г., в сила от 21.04.2017 г.) "Стратегия за контрол" е планиран набор от контролни дейности, основани на съвременните разбирания за продукта и процеса, който гарантира ефективността на процесите и качеството на продукта. Контролните дейности могат да включват параметри и характеристики, свързани с лекарствени вещества, продуктови материали и компоненти, условия за работа на съоръжения и оборудване, контроли в рамките на процеса, спецификации на краен продукт и свързаните с тях методи и честота на мониторинг и контрол.

130. (Нова – ДВ, бр. 32 от 2017 г., в сила от 21.04.2017 г.) "Критичен параметър на процеса (КПП)" е параметър на процеса, чиято променливост влияе върху критична качествена характеристика и следователно трябва да се наблюдава или контролира, за да се гарантира, че процесът води до желаното качество.

131. (Нова – ДВ, бр. 32 от 2017 г., в сила от 21.04.2017 г.) "Критична качествена характеристика (ККХ)" е физично, химично, биологично или микробиологично свойство или характеристика, които следва да бъдат в рамките на одобрени граници, обхват или разпределение, за да се гарантира желаното качество на продукта.

132. (Нова – ДВ, бр. 32 от 2017 г., в сила от 21.04.2017 г.) "Пространствен дизайн" е многомерната комбинация и взаимодействие на входните променливи, напр. материални характеристики, и параметрите на процеса, за които е доказано, че гарантират качеството. Работата в рамките на пространствения дизайн не се счита за промяна. Излизането от пространствения дизайн се счита за промяна и по правило изисква допълнително регулаторно одобрение. Пространственият дизайн се предлага от заявителя и е обект на регулаторна оценка и одобрение.

133. (Нова – ДВ, бр. 32 от 2017 г., в сила от 21.04.2017 г.) "Управление на знанията" е систематичен подход за придобиване, анализиране, съхраняване и разпространяване на информация.

134. (Нова – ДВ, бр. 32 от 2017 г., в сила от 21.04.2017 г.) "Жизнен цикъл" са всички етапи от съществуването на даден продукт, оборудване или съоръжение от първоначалното му разработване или използване до прекратяване на употребата.

135. (Нова – ДВ, бр. 32 от 2017 г., в сила от 21.04.2017 г.) "Текущ контрол на процеса" е документирано доказателство, че процесът остава под контрол по време на търговското производство.

136. (Нова – ДВ, бр. 32 от 2017 г., в сила от 21.04.2017 г.) "Операционна квалификация (ОК)" е документирана проверка, че съоръженията, системите и оборудването, монтирани или модифицирани, функционират нормално в целия очакван функционален диапазон.

137. (Нова – ДВ, бр. 32 от 2017 г., в сила от 21.04.2017 г.) "Реализиране на продукт" е постигане на продукт с качествени характеристики, които отговарят на потребностите на пациентите, здравните специалисти, регулаторните органи и изискванията на клиента.

138. (Нова – ДВ, бр. 32 от 2017 г., в сила от 21.04.2017 г.) "Заложено в проекта качество" е систематичен подход, който започва с предварително определени цели и подчертава разбирането за продуктите и процесите, както и контрола на процесите, базиран на сериозни научни изследвания и управление на риска за качеството.

139. (Нова – ДВ, бр. 32 от 2017 г., в сила от 21.04.2017 г.) "Симулирани вещества" са материали, които се доближават до физичните и когато е възможно, до химичните характеристики на продукта (напр. вискозитет, размер на частиците, рН и др.), който е обект на валидиране.

140. (Нова – ДВ, бр. 32 от 2017 г., в сила от 21.04.2017 г.) "Статус на контрол" е състояние, при което набор от контролни дейности постоянно гарантира приемливо протичане на процеса и качество на продукта.

141. (Нова – ДВ, бр. 32 от 2017 г., в сила от 21.04.2017 г.) "Традиционен подход" е подход в разработването на продукта, при който са зададени стойности и функционални граници на технологичните параметри, за да се гарантира възпроизводимост.

142. (Нова – ДВ, бр. 32 от 2017 г., в сила от 21.04.2017 г.) "Спецификация на изискванията на потребителя (СИП)" е набор от изисквания на потребителя и инженерните изисквания, необходими и достатъчни за създаване на изпълним проект, който отговаря на предназначението на системата.

143. (Нова – ДВ, бр. 32 от 2017 г., в сила от 21.04.2017 г.) "Сертифициране на партида краен продукт" е сертифициране в дневник или еквивалентен документ от квалифицираното лице и гарантиране на качеството на партидата преди нейното освобождаването за продажба или дистрибуция.

144. (Нова – ДВ, бр. 32 от 2017 г., в сила от 21.04.2017 г.) "Потвърждение" ("потвърждавам" и "потвърден" имат еквивалентни значения) е подписана декларация от квалифицираното лице, че процесът или изпитването са проведени в съответствие с ДПП и съответния лиценз за употреба, спецификация на продукта и/или техническо споразумение според случая, както е договорено в писмена форма с квалифицираното лице, което отговаря за сертифицирането на партидата на крайния продукт преди освобождаването. Квалифицираното лице, което потвърждава, поема отговорността за потвърдените от него дейности.

145. (Нова – ДВ, бр. 48 от 2019 г., в сила от 18.06.2019 г.) "Изпитване за освобождаване в реално време" е възможността за оценка и гарантиране на качеството на база на контрол по време на процесите и/или на крайния продукт въз основа на данните от процесите, които обикновено включват обоснована комбинация от регистрираните показатели за материалите и контрола на процесите.

146. (Нова – ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.) "Граница за предприемане на действие" е определена стойност (напр. гранична стойност за съдържание на микроби или за пренасяни по въздуха частици), при превишаване на която следва да се проведе проучване на причините и да се предприеме коригиращо действие въз основа на проучването.

147. (Нова – ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.) "Ниво на предупреждение" е определена стойност (напр. гранична стойност за съдържание на микроби или за пренасяни по въздуха частици), която служи за ранно предупреждение за потенциално отклонение от нормалните работни условия и валидираното състояние, достигането на която не винаги води до предприемане на коригиращо действие, но изисква проверка и проследяване с цел отстраняване на потенциален проблем. Нивата на предупреждение се определят въз основа на данни за тенденциите, получени при рутинни операции и по време на квалификацията, като е необходимо тези нива периодично да се преразглеждат. Нивата на предупреждение се основават на параметри, като данни за негативни тенденции, възникване на отделни отклонения извън зададени гранични стойности или повтарящи се събития.

148. (Нова – ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.) "Асептична подготовка/обработка" е боравенето със стерилни продукти и/или материали в контролирана среда, в която снабдяването с въздух, материалите и персоналът са контролирани с цел предотвратяване на замърсяване с микроби, ендотоксини/пирогени и частици.

149. (Нова – ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.) "Симулиране на асептичен процес (САП)" е симулация на целия асептичен производствен процес с цел да се провери доколко процесът е в състояние да гарантира стерилност на продукта. Обхващат се всички асептични операции, свързани с рутинното производство, напр. процесите по монтаж на оборудване, формулиране и пълнене на продукта, лиофилизация и запечатване, в зависимост от приложимото.

150. (Нова – ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.) "Асептика" е състояние на контрол, постигнато чрез използване на асептична работна среда и извършване на различните дейности по начин, който не допуска микробно замърсяване на незащитения стерилен продукт.

151. (Нова – ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.) "Изпитване за задържане на бактерии" е изпитване, което се провежда с цел потвърждаване дали даден филтър е в състояние да отстранява бактерии от газове или течности. При провеждане на изпитването обикновено се използва стандартен микроорганизъм, напр. Brevundimonas diminuta в минимална концентрация от 107 колонообразуващи единици/см2.

152. (Нова – ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.) "Бариера" е физическа преграда, чрез която се предпазва зоната за асептична обработка (обикновено от клас "A"), чрез отделянето й от окръжаващата среда. За тази цел често се използват бариерни технологии, познати като бариерни системи за ограничаване на достъпа (RABS) или изолатори.

153. (Нова – ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.) "Бионатоварване" е общият брой микроорганизми, установен при даден елемент, като персонал, производствена среда (въздух и повърхности), оборудване, опаковка на продукт, суровина (включително вода), материал, използван по време на производствения процес, или крайния продукт.

154. (Нова – ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.) "Биологично обеззаразяване" е процес, при който се премахва жизнеспособното бионатоварване чрез прилагане на спороцидни химични агенти.

155. (Нова – ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.) "Биологични индикатори (БИ)" са популация от микроорганизми, инокулирани в подходяща среда (напр. разтвор, контейнер или средство за затваряне) и поставени в стерилизатор, в определено количество материал, подлежащ на стерилизация, или в помещение, с цел определяне ефективността на цикъла на стерилизация или дезинфекция чрез използване на физичен или химичен процес. Микроорганизмът, използван за изпитване, се подбира и валидира спрямо неговата устойчивост в съответния процес. Качеството на БИ се определя на база на входящата D-стойност, количеството микроорганизми и чистотата.

156. (Нова – ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.) "Бластване, пълнене, запечатване (БПЗ)" е технология, при която контейнерите се формират от термопластичен гранулат, пълнят се с продукт и се запечатват чрез непрекъсната, интегрирана, автоматизирана операция. Двата вида машини за БПЗ, които се използват най-често, са машина с подвижен ход (с открита първична полимерна тръба) и въртяща се машина (закрита първична полимерна тръба).

157. (Нова – ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.) "Кампанийно производство" е производство на последователни серии от партиди от един и същ продукт в определен период от време при строго спазване на установени и валидирани мерки за контрол.

158. (Нова – ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.) "Класифицирана зона" е зона, която съдържа определен брой чисти помещения (вж. определението за "чисто помещение").

159. (Нова – ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.) "Почистване" е процес по отстраняване на замърсяване, напр. остатъци от продукт или остатъци от дезинфектант.

160. (Нова – ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.) "Чиста зона" е зона, която отговаря на определени стандарти за чистота по отношение на замърсяването с частици и микроби, като обикновено се състои от няколко свързани помещения.

161. (Нова – ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.) "Чисто помещение" е помещение, което е така проектирано, поддържано и контролирано, че да се предотвратява замърсяването с частици и микроби на ВМП. Нивото на чистота на такова помещение трябва да бъде определено и поддържането на това ниво да е възпроизводимо.

162. (Нова – ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.) "Класификация на чисти помещения" е метод за оценяване на нивото на чистота на въздуха в съответствие с определена спецификация за чисти помещения или оборудване за чист въздух чрез измерване на общата концентрация на частици.

163. (Нова – ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.) "Квалификация на чисти помещения" е метод за оценяване нивото на съответствие на класифицирано чисто помещение или оборудване за чист въздух спрямо предназначението им.

164. (Нова – ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.) "Затворена система" е система, при която продуктът не е изложен на въздействието на средата. Осигурява се чрез използване например на контейнери за насипни продукти (като цистерни или торби), които са свързани едни с други в система посредством тръби или тръбопроводи, а когато се използват за стерилни продукти, цялата система трябва да може да се стерилизира след осъществяване на връзките между елементите й. Такива системи са например системите за многократна употреба при производството на активни вещества; торби за еднократна употреба; системи за производството на биологични продукти. Затворените системи не се отварят до приключване на дадена операция. Това определение за "затворена система" не се отнася за системи от типа "бариерни системи за ограничаване на достъпа" или изолатори.

165. (Нова – ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.) "Колонообразуващи единици (CFU)" е термин от микробиологията, който се отнася до единична установима колония, произхождаща от един или повече микроорганизми. Колонообразуващите единици обикновено се посочват като CFU на мл за течни проби, CFU на м3 за проби от въздух и CFU на проба за проби от твърда среда, като петрита за седиментни частици от въздуха или контактни петрита.

166. (Нова – ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.) "Замърсяване" е нежелано въвеждане на примеси от микробиологично естество (определено количество и вид микроорганизми или пирогени) или частици в или върху суровина, междинен продукт, активно вещество или лекарствен продукт по време на производство, при вземане на проби, опаковане, преопаковане, съхранение или транспорт, което е с потенциално отрицателно въздействие върху качеството на продукта.

167. (Нова – ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.) "Стратегия за контрол на замърсяването (СКЗ)" е планиран набор от мерки за контрол на микроорганизми, ендотоксини/пирогени и частици, изготвени въз основа на наличните към момента данни за продукта и процесите, като тези мерки гарантират ефективността на процеса и качеството на продукта. Мерките за контрол могат да обхващат характеристики и свойства, свързани с активно вещество, помощно вещество, материали и компоненти за продукта, работни условия за съоръжения и оборудване, контрол по време на производствения процес, спецификации на крайния продукт, както и свързаните с тях методи за мониторинг и контрол и честотата на извършването им.

168. (Нова – ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.) "Коригираща интервенция" е интервенция, извършена с цел коригиране или адаптиране на асептичния процес по време на неговото осъществяване. Такива интервенции могат да се извършват и без предварително определена честота по време на рутинния асептичен процес. Примери за интервенции са: почистване на блокирана линия от дадени компоненти; спиране на течове от различно естество; коригиране на сензори; подмяна на компоненти от оборудването.

169. (Нова – ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.) "Критични повърхности" са повърхности, които влизат в пряк контакт или осъществяват пряко въздействие върху стерилен продукт, неговите контейнери или средства за затваряне. Критичните повърхности се стерилизират преди началото на производствената операция, а стерилността им се поддържа по време на целия процес.

170. (Нова – ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.) "Критична зона" е място в зоната за асептична обработка, в което продуктът и критичните повърхности са изложени на въздействието на обкръжаващата среда.

171. (Нова – ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.) "Критична интервенция" е интервенция (коригираща или присъща за процеса) в критичната зона.

172. (Нова – ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.) "D-стойност" е стойността на параметър за отчитане на стерилизацията (продължителност или абсорбирана доза), при която се постига намаляване броя на жизнеспособните микроорганизми до 10 процента от първоначалния им брой.

173. (Нова – ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.) "Сляп край" е участък от тръба, в който няма циркулация (и течността може да остане статична), който участък е с дължина три пъти по-голяма от вътрешния диаметър на самата тръба.

174. (Нова – ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.) "Извеждане от експлоатация" е случай, при който даден процес, оборудване или чисто помещение се изключва от производствения процес и няма да се използва отново.

175. (Нова – ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.) "Обеззаразяване" е цялостният процес по отстраняване или намаляване количеството на замърсителите (химични, отпадъчни, остатъчни или микробни) от дадена зона, предмет или лице. Използваният метод на обеззаразяване (напр. почистване, дезинфекция, стерилизация) трябва да се подбира и валидира, за да се гарантира, че чрез него се постига ниво на чистота, подходящо за предназначението на обеззаразявания елемент.

176. (Нова – ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.) "Депирогениране" е процес, чиято цел е да отстрани или деактивира пирогенен материал (напр. ендотоксини) до определено минимално количество.

177. (Нова – ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.) "Дезинфекция" е процес, чрез който се постига намаляване на броя микроорганизми чрез необратимо действие на даден продукт върху тяхната структура или метаболизъм до ниво, което се счита за подходящо за зададената цел.

178. (Нова – ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.) "Ендотоксин" е пирогенен продукт (напр. липополизахарид), който присъства в клетъчната стена на грам-отрицателните бактерии и след въвеждането му в организма може да провокира реакции, вариращи от треска до смърт.

179. (Нова – ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.) "Време за регулиране" е периодът между постигането на необходимата температура за стерилизация в референтната точка за измерване и постигането на температурата за стерилизация във всички точки от заредения за стерилизация материал.

180. (Нова – ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.) "Извлечени единици" са химични единици, които мигрират от повърхността на използваното в производствения процес оборудване към обработвания продукт или материал, под въздействието на подходящ разтворител при екстремни условия.

181. (Нова – ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.) "Първи въздух" е филтриран въздух, чийто поток не е прекъсван преди да влезе в контакт с незащитен продукт или повърхности, които са в контакт с продукта, като по този начин не е създавана предпоставка за замърсяване на въздуха преди да достигне до критичната зона.

182. (Нова – ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.) "Изпитване за цялост на филтъра" е изпитване с цел да се потвърди дали даден филтър (за продукти, за газове, за ОВК) запазва задържащите си свойства и дали не е бил увреден по време на работа, монтаж или обработка.

183. (Нова – ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.) "Формоване/пълнене/запечатване (ФПЗ)" е автоматизиран процес на пълнене, използван обикновено за крайно стерилизирани продукти, при който първичният контейнер се получава от непрекъсната ролка с гладко опаковъчно фолио, като същевременно формуваният контейнер се напълва с продукт и се запечатва като част от непрекъснат процес. При процесите по ФПЗ може да се използва единична система (при която една ролка с гладко фолио прегъва, за да се формира кухина) или двойна система (при която две ролки с гладко фолио се събират, за да се образува кухина), като за целта често се ползват вакуум или газ под налягане. Оформената кухина се пълни, запечатва и нарязва на части. Фолиото обикновено се състои от полимерен материал, фолио с покритие от полимер или друг подходящ материал.

184. (Нова – ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.) "Квалификация на обличането" е програма за първоначално и периодично осигуряване правилния начин на обличане и носене на работното облекло от персонала.

185. (Нова – ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.) "Доставяне на филтриран въздух от клас "A" е процес на доставяне на въздух, който е преминал през квалифициран филтър, за който е доказано, че е в състояние да осигурява въздух с качество от клас "A" по отношение на общото количество частици, но няма изискване в зоната на доставяне да се извършва постоянен мониторинг за общо количество частици или зоната да отговаря на граничните стойности за мониторинг на жизнеспособни частици в клас "A". Обикновено такъв въздух се използва за предпазване на изцяло затворени флакони, капачката на които все още не е поставена.

186. (Нова – ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.) "HEPA (хепа) филтър" е високоефективен и улавящ частици филтър за въздух, спецификациите на който са в съответствие с приложим международен стандарт.

187. (Нова – ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.) "Присъща интервенция" е интервенция, която е неразделна част от асептичния процес и е необходима за монтирането, рутинните операции и/или мониторинга (напр. асептично сглобяване, зареждане с контейнери, взимане на проби от средата). Присъщите интервенции се изискват съгласно утвърдените процедури или работни инструкции за изпълнение на асептичния процес.

188. (Нова – ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.) "Същинско устройство за стерилно свързване (същински стерилен конектор)" е устройство, което намалява риска от замърсяване по време на процеса по свързване на оборудването чрез механичното затваряне или чрез запояване.

189. (Нова – ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.) "Изокинетична глава за взимане на проби" е устройство за взимане на проби, проектирано така, че да предизвиква възможно най-малко смущения във въздуха, така че в дюзата на устройството да влязат същият брой и видове частици, които биха преминали през зоната, ако нямаше устройство (т.е. да създава условия на пробовземане, при които средната скорост на въздуха, който влиза през отвора на устройството за взимане на проба, да е почти същата (± 20 процента) каквато е средната скорост на въздушния поток в зоната).

190. (Нова – ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.) "Изолатор" е затворено пространство, чиято вътрешна работна зона може да се подлага на възпроизводимо биологично обеззаразяване, отговаря на условия от клас "A" и осигурява надеждна постоянна изолация на вътрешното пространство от външната среда (напр. от персонала и въздуха от околното чисто помещение). Съществуват две основни разновидности изолатори:

a) затворените изолаторни системи изключват замърсяване отвън на вътрешността на изолатора, като това се постига чрез пренос на материала посредством асептично свързване с помощно оборудване, а не посредством отвори между изолатора и обкръжаващата среда; тези системи остават напълно затворени по време на операциите;

б) отворените изолаторни системи са така проектирани, че да позволяват непрекъснато или полунепрекъснато въвеждане и/или извеждане на материали по време на операциите през един или повече отвори; отворите са така конструирани (напр. чрез осигуряване на постоянно свръхналягане), че да не се допуска навлизане в изолатора на външни замърсители.

191. (Нова – ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.) "Миграция на химични единици" е процес на постъпване на химични единици в продукта от повърхностите на оборудването или контейнерите при обичайни условия на използването и/или съхранението им.

192. (Нова – ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.) "Изолирани в обекта микроорганизми" са микроорганизми, представителни за производствения обект, които се установяват при мониторинга на средата в класифицираните зони/помещения, най-вече в тези от класове "A" и "B", при мониторинга на персонала или при положителни резултати от изпитванията за стерилност.

193. (Нова – ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.) "Лиофилизация" е физикохимичен процес на изсушаване, чиято цел е да премахне разтворителите чрез сублимация от водни и неводни системи, за да се постигне стабилност на продукта или материала. "Лиофилизация" е синоним на "сушене чрез замразяване".

194. (Нова – ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.) "Ръчна асептична обработка" е асептичен процес, при който операторът ръчно смесва, пълни, поставя и/или затваря в контейнер стерилен продукт.

195. (Нова – ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.) "Оператор" е всяко лице, което участва в дейностите по обработване на продукта, включително монтаж на линията, пълнене, поддръжка или друг персонал, извършващ производствени дейности.

196. (Нова – ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.) "Стерилизация, водеща до свръхунищожаване" е процес на стерилизация, който осигурява намаляване на микроорганизмите с най-малко 12 log10, при минимална D-стойност от една минута.

197. (Нова – ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.) "Първична полимерна тръба" е полимер, екструдиран от машината за БПЗ, от който се оформят контейнерите.

198. (Нова – ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.) "Отвор за преминаване" е синоним на въздушен шлюз (вж. определението за "въздушен шлюз"), но обикновено е с по-малък размер.

199. (Нова – ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.) "Пациент" е животно, при което се прилага даден ВМП.

200. "Крайна термична обработка след асептична такава" е окончателен процес на обработка с влажна топлина, който се прилага след асептичната обработка и доказано осигурява ниво на стерилност (SAL)≤10-6, но при който процес не са изпълнени всички изисквания за стерилизация с пара (например F0≥8 минути). Този процес е подходящ за унищожаването на вируси, които не могат да бъдат отстранени чрез филтрация.

201. (Нова – ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.) "Пироген" е субстанция, която след инжективно приложение провокира фебрилна реакция при пациентите.

202. (Нова – ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.) "Система/порт за бърз пренос (ПБП)" е система, която се използва за пренасяне на елементи в бариерни системи за ограничаване на достъпа или в изолатори и свежда до минимум риска в критичната зона. Пример за това е контейнер за бърз пренос с алфа/бета порт.

203. (Нова – ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.) "Суровина" е всяка съставка, предназначена за използване в производството на стерилен ВМП, включително такава, която може да не присъства в крайния продукт.

204. (Нова – ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.) "Бариерна система за ограничаване на достъпа" е система, която осигурява затворена, но не изцяло запечатана среда, отговаряща на определени условия за качество на въздуха (клас "A" при асептична обработка), и използва ограждения под формата на твърди стени и интегрирани ръкавици с цел отделяне на вътрешността на системата от заобикалящата я среда на чистото помещение. Вътрешните повърхности в бариерната система са дезинфекцирани и обеззаразени със спороциден агент. Операторите използват ръкавици, работни костюми от две части, портове за бърз пренос, както и други интегрирани портове за пренос, за да извършват манипулации или да пренасят материали към вътрешността на бариерната система. В зависимост от проекта вратите на бариерната система се отварят рядко и само при предварително определени условия.

205. (Нова – ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.) "Системи за еднократна употреба (СЕУ)" са системи, при които компонентите, които влизат в контакт с продукта, се използват само веднъж и заместват използването на оборудване за многократна употреба, като линии за пренос на продукт или контейнери за насипен продукт от неръждаема стомана. Системите за еднократна употреба се използват в процеси, свързани с производство на стерилни продукти, и обикновено представляват торби, филтри, тръбопроводи, свързващи елементи, бутилки за съхранение и сензори.

206. (Нова – ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.) "Спороциден агент" е агент, който унищожава бактериалните и гъбичните спори (всички вегетативни форми на микроорганизмите), когато се прилага в достатъчна концентрация и за определено време на контакт.

207. (Нова – ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.) "Стерилен продукт" означава един или няколко стерилизирани елемента, обработвани при асептични условия, които в края на процеса представляват стерилното активно вещество или крайния стерилен продукт. Тези елементи включват контейнери, средства за затваряне и компоненти на крайния продукт. Терминът може да се отнася и до продукт, стерилизиран чрез процес на крайна стерилизация.

208. (Нова – ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.) "Стерилизиращ филтър" е валидиран филтър, който е в състояние да отстрани определени микробни замърсители от течност или газ, като в резултат се получава стерилен продукт. Порите на тези филтри обикновено са с размер от 0,22 μm или по-малки.

209. (Нова – ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.) "Крайна стерилизация" е прилагане на летален стерилизиращ агент или създаване на такива условия за продукт в неговата крайна опаковка с цел да се постигне ниво на стерилност (SAL) от 10-6 или повече (напр. теоретичната вероятност за наличие на един жизнеспособен микроорганизъм върху или в дадена стерилизирана единица да се равнява на или да бъде по-малка от 1 x 10-6 (едно на милион).

210. (Нова – ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.) "Турбулентен въздушен поток" е въздушен поток, който не е еднопосочен. Турбулентен въздушен поток в чистите помещения се използва за тяхното продухване чрез комбиниране на посоките на движение на въздуха и да се гарантира поддържането на приемливо качество на въздуха.

211. (Нова – ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.) "Еднопосочен въздушен поток" е въздушен поток, който се движи само в една посока по стабилен и еднороден начин и с достатъчна скорост, така че по възпроизводим начин да е в състояние да отстранява въздушните частици от критичната зона за обработка на продукт или за провеждане на изпитване.

212. (Нова – ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.) "Съоръжение с еднопосочен въздушен поток" е ограничено съоръжение, в което се доставя филтриран еднопосочен въздушен поток (среща се и като "съоръжение с ламинарен въздушен поток").

213. (Нова – ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.) "Най-лош възможен случай" е комбинация от условия, обхващащи граничните стойности и обстоятелствата на обработване, включително когато са посочени в утвърдени процедури, при които е налице най-голяма вероятност за поява на несъответствие в процеса или продукта (спрямо идеалните условия), дори когато такива несъответствия не настъпват.

214. (Нова – ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.) "Система за вода" е система за производство, съхранение и разпространение на вода, която отговаря на конкретен клас съгласно приложима фармакопея (напр. пречистена вода и вода за инжекции).

215. (Нова – ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.) "Z-стойност" е температурната разлика, която води до десетократна промяна в D-стойността на биологичните индикатори.

**§ 2.** Тази наредба въвежда Директива на Съвета 91/412/ЕС, определяща принципите за Добрата производствена практика при производството на ветеринарномедицински продукти.

### **ЗАКЛЮЧИТЕЛНИ РАЗПОРЕДБИ**

**§ 3.** (Доп. - ДВ, бр. 6 от 2010 г.) Наредбата се издава на основание чл. 346, ал. 1 и ал. 2 ЗВД и отменя Наредба № 38 от 2002 г. за изискванията за Добра производствена практика при производството на ветеринарномедицински препарати (ДВ, бр. 102 от 2002 г.).

**§ 4.** Наредбата влиза в сила от деня на обнародването й в "Държавен вестник".

**§ 5.** (Изм. - ДВ, бр. 66 от 2011 г., в сила от 26.08.2011 г.) Изпълнението на наредбата се възлага на изпълнителния директор на БАБХ.



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

(ДВ, бр. 66 от 2011 г., в сила от 26.08.2011 г.)

........................................................................................................

§ 7. Навсякъде в текста абревиатурата "НВМС" се заменя с "БАБХ".

ЗАКЛЮЧИТЕЛНА РАЗПОРЕДБА

към Наредбата за изменение и допълнение на Наредба № 69 от 2006 г.

за изискванията за Добрата производствена практика при производство

на ветеринарномедицински продукти и активни субстанции

(ДВ, бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.)

§ 3. Наредбата влиза в сила от деня на обнародването й в "Държавен вестник", с изключение на измененията в § 2, т. 8.123 от раздел I "Производство на стерилни ветеринарномедицински продукти", глава трета "Допълнителни изисквания при производството на различни категории ветеринарномедицински продукти" от приложението към чл. 1, ал. 1, която влиза в сила от 25.08.2024 г.

 **Приложение** към чл. 1, ал. 1
 (Изм. и доп. - ДВ, бр. 6 от 2010 г.,
 доп., бр. 85 от 2010 г.,
 изм., бр. 66 от 2011 г.,
 в сила от 26.08.2011 г.,
 изм. и доп., бр. 91 от 2014 г.,
 в сила от 4.11.2014 г.,
 бр. 32 от 2017 г.,
 в сила от 21.04.2017 г.,
 бр. 48 от 2019 г.,
 в сила от 18.06.2019 г.,
 доп., бр. 104 от 2023 г.,
 в сила от 15.12.2023 г.,
 изм., бр. 18 от 2024 г.,
 в сила от 1.03.2024 г.)

|  |
| --- |
| **Глава първа**ОСНОВНИ ИЗИСКВАНИЯ ПРИ ПРОИЗВОДСТВОТО НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИ ПРОДУКТИ |

|  |
| --- |
| **Раздел I**Управление на качествотоПринципиПритежателят на лиценз за производство на ветеринарномедицинскипродукти (ВМП) трябва да ги произвежда така, че да гарантира тяхнотосъответствие с изискванията на лиценза им за употреба, да не създаватриск за животните, за които са предназначени, както и за потребителите,който произтича от недостатъчна безопасност, качество или ефикасност наВМП. Гарантирането на качеството на ВМП е отговорност на ръководнияперсонал на производственото предприятие и изисква участието наслужителите от всички нива в производството, както и на доставчиците идистрибуторите. Производителят на ВМП разработва подробна система заосигуряване на качеството, която включва изискванията за ДПП, контролана качеството и управление на риска за качеството, и стриктно следи занейното прилагане. Резултатите от прилагането на системата седокументират и периодично се контролира нейната ефективност. За всичкиелементи на системата трябва да е осигурен достатъчен компетентенперсонал, 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.(Изм. - ДВ, бр. 91 от 2014 г., в сила от 4.11.2014 г.) Основните концепции за управление на качеството, ДПП, контрол на качеството и управление на риска за качеството са взаимносвързани. Тук те са описани така, че да се подчертае тяхната взаимна връзка и изключителната им важност при производството и контрола на ВМП. |
| 1. (Изм. – ДВ, бр. 91 от 2014 г., в сила от 4.11.2014 г.) Фармацевтична система по качество.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 сегарантира, че ВМП притежават необходимото качество, съответстващо на употребата им, за която са предназначени. В този смисъл управлението на качеството включва и Добрата производствена практика. 1.2. Добрата производствена практика се прилага за всички етапи от жизнения цикъл на продукта от производството на ВМП в процес на изпитвания, технологичния трансфер и търговското производство до преустановяване на производството на продукта. Системата по качество може да включва и етапа на фармацевтичното разработване напродукта, за да се улеснят иновациите и непрекъснатото подобряване на връзката между фармацевтичното разработване и производствените дейности. 1.3. Видът и обемът на производствените дейности се вземат предвид при разработването на фармацевтична система по качество, както и при промяна на вече съществуващата. При разработването на системата трябва да се прилагатподходящи принципи и средства за управление на риска. Някои от аспектите на системата са приложими за притежателя на лиценза за производство, а други – само за отделния производствен обект, ефективността на системата по качество обикновено се демонстрира на ниво производствен обект.1.4. Системата за осигуряване на качеството при производството на ВМП трябва дагарантира, че:а) ветеринарномедицинският продукт се произвежда в условията на система по качество,която е разработена, планирана, внедрена, поддържана и постоянно подобрявана, така че да гарантира производството на продукти, отговарящи на съответните изисквания закачество;б) необходимите знания за продукта и процесите се поддържат през целия жизнен цикъл на даден продукт;в) ветеринарномедицинският продукт е разработен и внедрен по начин, съобразен сизискванията за ДПП;г) производствените и контролните операции са точно определени в писмена форма исъответстват на изискванията за ДПП;д) отговорностите на ръководния персонал са ясни и конкретни;е) са изпълнени всички мерки по контрола при производството, доставката и използването на изходни суровини и опаковъчни материали при спазване на изискванията за избор и контрол на доставчиците;ж) съществуват процеси, позволяващи управлението на дейностите, извършвани отизпълнители по договор; з) разработена е и се прилага ефективна система за наблюдение и контрол на процесите и качеството на продуктите;и) резултатите от наблюдението и контрола на продуктите и процесите се вземат предвидпри освобождаване на партидите, при проучване на отклонения в качеството и във връзкас предприемане на превантивни действия за избягване на потенциални бъдещи отклонения;к) са извършени всички необходими контролни изпитвания на междинните продукти, другиизпитвания по време на производствения процес, както и дейностите по валидиране;л) непрекъснато се подобрява, като това се улеснява чрез прилагане на мерки заподобряване, отговарящи на текущото ниво на знанията за процеса и продукта;м) се предприемат мерки за предварителна оценка на планираните промени и одобряването им преди въвеждане в съответствие със законодателството;н) след въвеждане на дадена промяна се извършва оценка на степента на постигане назаложените цели и за непредвидени неблагоприятни влияния върху качеството на ВМП;о) по време на проучване при съмнение в качеството на ВМП, както и при другиотклонения се извършва анализ на първопричините; това може да бъде постигнато чрез прилагане на принципите за управление на риска за качеството на продуктите; в случаите, когато действителните първопричини за отклонението не могат да бъдатопределени, трябва да се определят най-вероятните причини и те да бъдат отстранени; когато има съмнение или бъде определена като причина за отклонение човешка грешка, обосновано трябва да се докаже, че са взети предвид и възможнитегрешки или недостатъци в процедури, процеси или системи; набелязват се подходящикоригиращи и/или превантивни мерки, които се предприемат в съответствие сконстатациите от проучването; ефективността на действията се проследява и оценявав съответствие с принципите за управление на риска за качеството на продуктите;п) ветеринарномедицинският продукт не се доставя или продава, преди квалифициранотолице да е удостоверило, че всяка партида е произведена и контролирана в съответствиес документацията на лиценза за употреба и всички други изисквания, свързани спроизводството, контрола и освобождаването на ВМП;р) съществува система от мерки, която гарантира, че при правилно съхранение и разпространение в рамките на определения срок на годност качеството на ВМП се запазва;с) се извършват самоинспекции и/или одити по качество, чрез които се оценява ефективността и приложимостта на системата за осигуряване на качеството.1.5. Притежателят на лиценз за производство на ВМП носи отговорност за осигуряване на ефективна и разполагаща с необходимите ресурси фармацевтична система по качество и гарантира, че задълженията, отговорностите и правомощията са определени, съобщени и се прилагат в цялата организация. Лидерството и активното участие на органите на управление на производителя са от голямо значение за функционирането на системата по качество, за да се гарантира подкрепата и ангажираността към системата на персонала от всички звена на производствения обект.1.6. Органите на управление на производителя участват в периодичните прегледи насистемата по качество с цел установяване на възможностите за непрекъснато подобряване на продуктите, процесите и на самата система.1.7. Фармацевтичната система по качество се разработва и документира. Изготвя се"Наръчник по качеството" или друг подобен документ, който да съдържа описание насистемата за управление на качеството и на управленските отговорности.  |
| 2. Добра производствена практика при производство на ВМП.2.1. Добрата производствена практика е тази част от системата заосигуряване на качеството, която гарантира, че ВМП се произвежда иконтролира в съответствие с утвърдените стандарти за качество, спореднеговото предназначение и съгласно изискванията на спецификацията напродукта или лиценза за употреба. Добрата производствена практика сеотнася 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 дасе преразглеждат с оглед на натрупания опит за осигуряване на постояннопроизводство на ВМП съгласно изискванията за качество и в съответствиес техните спецификации;б) критичните етапи в производствения процес, както и наложилите сезначителни промени в него да се валидират;в) осигуряване на всички необходими условия за прилагане на ДПП, коетовключва:аа) персонал с подходяща квалификация и обучение;бб) подходящи производствени помещения с необходимата площ;вв) подходящо оборудване и поддръжката му;гг) изходни материали, опаковки и етикети според изискванията, посоченив спецификация;дд) (доп. – ДВ, бр. 91 от 2014 г., в сила от 4.11.2014 г.) наличие на утвърдени процедури и инструкции в съответствие с фармацевтичната система по качество;ее) подходящи условия за съхранение и транспорт;г) инструкциите и процедурите да са написани ясно и недвусмислено и даса приложими към конкретните условия;д) (доп. – ДВ, бр. 91 от 2014 г., в сила от 4.11.2014 г.) операторите да са обучени да извършват правилно операциите в съответствие с процедурите;е) данните от производствения процес да се вписват на ръка и/или чреззаписващи устройства по време на производството, като с тях сеудостоверява, че всички дейности съгласно процедурите и инструкциите садействително извършени и количеството и качеството на ВМП отговарят наочакваните; всички значителни отклонения се описват подробно и сепроучват причините за тяхното възникване;ж) поддържане на подробна и достъпна за използване документация запроизводството и разпространението на ВМП, която дава възможност зацялостно проследяване на дадена партида;з) предприемане на мерки за намаляване на риска за качеството на ВМПпри тяхното разпространение и търговия на едро;и) наличие на система за блокиране и изтегляне от пазара на всякапартида ВМП, показала несъответствие с изискванията за качество;к) проучване на постъпилите оплаквания за продукти, които са на пазара,на причините за отклонения в качеството, както и предприемане на меркипо отношение на продуктите с отклонение в качеството и предотвратяванена повторното възникване на такива отклонения;л)(нова – ДВ, бр. 91 от 2014 г., в сила от 4.11.2014 г.) съществените отклонения се описват подробно и се проучват с цел установяване на причините за тяхното възникване; прилагат се подходящи превантивни и коригиращи действия. |
| 3. Контрол на качеството.3.1. Контролът на качеството (КК) е тази част от ДПП, която се отнасядо вземане на проби, спецификации и изпитване, както и организацията,документацията и процедурите по освобождаването на ВМП, и гарантира, чевсички необходими изпитвания са действително извършени и че изходнитесуровини и материали няма да бъдат освободени за употреба, както и чеВМП няма да бъдат освободени за продажба, докато не е потвърдено, че сас необходимото качество.3.2. Основните изисквания на КК са:а) наличие на подходящи условия, обучен персонал и утвърдени процедуриза: вземане на проби, изследване на изходните суровини и материали,опаковъчните материали, междинните, насипните ВМП, както и крайните ВМПи когато е необходимо - наблюдение на условията на средата, съгласноизискванията на ДПП;б) (изм. – ДВ, бр. 91 от 2014 г., в сила от 4.11.2014 г.) пробите от изходните суровини, опаковъчните материали, междинните и насипните ВМП, кактои от готовите ВМП да се вземат от обучен персонал и по утвърдени методи;в) валидиране на методите за изпитване;г) всички дейности да се документират на ръка и/или от записващиприбори, които показват, че всички необходими процедури за вземане,инспектиране и изследване са действително извършени, като всичкиотклонения се описват пълно и се проучват;д) (изм. – ДВ, бр. 91 от 2014 г., в сила от 4.11.2014 г.) крайните ВМП да съдържат активни субстанции с необходимата чистота, количествен и качествен състав и да са опаковани и етикетирани съгласно лиценза за употреба;е) резултатите от проверките и изпитванията на изходните материали,междинните, насипните и крайните продукти да се документират и да сеоценяват за съответствие с утвърдените спецификации; оценката напродукта включва преглед на съответната производствена документация иоценяване на отклоненията от утвърдените процедури;ж) (доп. – ДВ, бр. 91 от 2014 г., в сила от 4.11.2014 г.) 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 съгласно раздел ХІV;з) (доп. – ДВ, бр. 91 от 2014 г., в сила от 4.11.2014 г.) 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 съгласно раздел ХІІ; 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 качествотос цел потвърждаване на пригодността на използваните производственипроцеси, на спецификациите на изходните суровини и материали и крайнияпродукт, за да се установят съществуващите тенденции и да се набележатподобрения в продукта и производствения процес. Обикновено такивапрегледи се провеждат и документират веднъж годишно, при което сеотчитат резултатите от предходните прегледи, и включват най-малкопреглед: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 иконтрола на крайния продукт;в) и проучване на всички партиди, за които има установенинесъответствия с утвърдените спецификации;г) на всички отклонения или несъответствия, свързаните с тях проучванияи ефективността на резултатите от предприетите превантивни и корективнидействия;д) на всички промени в производствените процеси или на методите заанализ;е) на заявените, разрешените и отказаните промени в лицензите заупотреба, включително и за продукти, предназначени за трети страни;ж) на резултатите от програмата за мониторинг на стабилността инеблагоприятните 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 спроизводствени процеси или оборудване;к) на изпълнението на задълженията на производителя и притежателя налиценза за употреба след пускане на продукта на пазара - за новилицензи 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 заводата, компресирани газове и др.;м) на всички споразумения по договори съгласно раздел VII загарантиране на тяхната актуалност.4.2. Когато производителят и притежателят на лиценза за употреба на ВМПса различни лица, те извършват оценка на резултатите от прегледа напродуктите и преценяват необходимостта от предприемането на превантивниили корективни действия или извършване на ревалидиране. Причините закорективните действия се документират. Приетите корективни ипревантивни действия трябва да бъдат изпълнени своевременно и поефективен начин. Трябва да са налице процедури за провеждането ипрегледа на тези действия, като ефективността на тези процедури сепроверява по време на самоинспекциите. Прегледът на качеството сеизвършва 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 различнилица, трябва да имат сключено споразумение, с което се определятотговорностите за извършване на прегледа на качеството. Квалифициранотолице, отговорно за окончателното освобождаване на партидата, заедно спритежателя на лиценза за употреба трябва да удостовери, че прегледътна качеството е извършен своевременно и коректно. |
| 5. Управление на риска за качеството.5.1. Управлението на риска за качеството е систематичен процес, койтовключва оценка, контрол, комуникация и преглед на риска за качествотона ВМП и може да се прилага както проспективно, така и ретроспективно.5.2. Системата за управление на риска за качеството трябва дагарантира, че:а) оценката на риска за качеството е основана на научни познания, опитв производствения процес и има за цел опазване здравето на хората иживотните;б) степента на предприетите мерки, прилагането и документирането напроцеса по управление на риска за качеството съответстват на степентана риска.Примери за процесите и прилагането на системите за управление на рисказа качеството са посочени в раздел ХVI. |
| **Раздел II**ПерсоналПринципиСъздаването и поддържането на ефективна система за осигуряване накачеството и спазването на изискванията за производство на ВМП зависятот персонала. В тази връзка производителят трябва да разполага сдостатъчен брой персонал с необходимата квалификация и практическиопит, който да изпълнява всички задачи, за които е отговорен. Личнитеотговорности трябва да са точно определени в писмена форма и да бъдатясни и разбираеми за всеки изпълнител. Персоналът трябва да е запознатс принципите на ДПП, с инструкциите за лична хигиена и хигиена припроизводството на ВМП и да участва в първоначално и последващо обучение. |
| 1. (Изм. – ДВ, бр. 91 от 2014 г., в сила от 4.11.2014 г.) Общи положения.1.1. Производителят трябва да разполага с достатъчен персонал с необходимата квалификация и практически опит. Органите му на управление трябва да определят и предоставят адекватни и подходящи ресурси (човешки, финансови, материални, съоръжения и техника) за въвеждането и поддържането на система за управление на качеството и непрекъснато да подобрява ефективността й. Отговорностите на всеки служител не трябва да са толкова многобройни, че да създават риск за качеството на производството.1.2. Производителят трябва да определи организационната структура и да я представи в органиграма, в която ясно да е посочена управленската йерархия и връзките между ръководителите на производствените отдели, отделите по контрол на качеството, а когато е приложимо, и ръководителя на отдела по осигуряване на качеството или екипа по качество, както и позицията на квалифицираното лице (лица).1.3. Служителите на отговорни длъжности трябва да имат длъжностни характеристики, в които са разписани конкретните им задължения, както и да притежават необходимите правомощия, за да ги изпълняват. Тези задължения могат да бъдат делегирани на назначени заместници с подходяща квалификация. Не трябва да има пропуски или необосновано припокриване на отговорностите на персонала, ангажиран с прилагането на ДПП.1.4. Производителят гарантира въвеждането на ефективна система за осигуряване на качеството за постигане на целите по качеството, както и че длъжностите, отговорностите и правомощията са определени и съгласувани и се прилагат в цялата организация. Органите на управление трябва да утвърдят политика по качеството, описваща общите цели и насоки за развитие на производителя на ВМП по отношение на качеството, както и да гарантират постоянната приложимост и ефективност на системата за управление на качеството и спазването на ДПП чрез участие в периодичните прегледи на състоянието на системата. |
| 2. (Изм. – ДВ, бр. 91 от 2014 г., в сила от 4.11.2014 г.) Ръководен персонал.2.1. Органите на управление трябва да определят ръководен персонал, който 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. В зависимост от големината на предприятието може да бъде назначен отделен ръководител по осигуряване на качеството или ръководител на екипа по качеството. Когато е налична такава длъжност, част от отговорностите по т. 2.3, 2.4 и 2.5 може да се споделят между ръководителя на контрол на качеството и ръководителя на производството, като в тези случаи трябва точно да са определени отговорностите и правомощията им.2.2. Задълженията на квалифицираното лице са определени в чл. 353 ЗВД и могат да бъдат обобщени, както следва:а) за ВМП, произведени на територията на Европейския съюз – да гарантира, че всяка партида е произведена и контролирана в съответствие с нормативните изисквания и условията на лиценза за употреба на ВМП;б) когато ВМП постъпват от трети страни, независимо дали са били произведени в Европейския съюз, квалифицираното лице трябва да гарантира, че всяка внесена партида е изследвана и контролирана в страната вносител съгласно чл. 55, параграф 1, буква "б" от Директива 2001/82/ЕО на Европейския парламент и на Съвета относно Кодекса на Общността за ветеринарните лекарствени продукти (OB 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) гарантира, че всички необходими изпитвания са проведени и свързаната с това документация е оценена;в) одобрява спецификациите, инструкциите за вземане на проби, методите за анализ и други процедури, свързани с контрола на качеството;г) одобрява и контролира възлагателните договори за лабораторни анализи;д) осигурява квалификацията и поддържането на помещенията и оборудването в отдела;е) гарантира, че необходимото валидиране е извършено;ж) гарантира, че необходимото първоначално и последващо обучение на персонала от неговото звено е проведено.2.5. Ръководителите на производството, контрола на качеството и където е приложимо, на осигуряване на качеството имат и следните общи отговорности, свързани с качеството по отношение на разработването, ефективното прилагане, мониторинга и поддържането на системата за осигуряване на качеството: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 други производители и изпълнители на възложени дейности, свързани с ДПП;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;м) участие в управленските прегледи на изпълнението на процесите, качеството на продуктите и системата за управление на качеството и насърчаване на непрекъснатото подобрение;н) осигуряване на навременна и ефективна комуникация и информиране на съответните управленски нива за проблемите, свързани с качеството. |
| 3. Обучение.3.1. Производителят осигурява обучение на персонала, който имазадължения в производствените зони или в контролните лаборатории(включително техническия персонал, персонала по поддръжката ихигиената), и на персонала, чиито дейности могат да въздействат върхукачеството на ВМП.3.2. На постъпилите на работа служители се провежда първоначалнотеоретическо и практическо обучение по изискванията на ДПП и инструктажза точното изпълнение на възложените им задължения. Провежда сепоследващо обучение, като неговата практическа ефективност периодичносе оценява. Програмите за обучение се одобряват от ръководителя напроизводството или от ръководителя на контрола на качеството.Документите и резултатите от проведените обучения се съхраняват вдосието на съответния служител.3.3. Персоналът, който работи в зони, които са рискови по отношение назамърсяване, например чисти зони или зони с високоактивни, токсични,инфекциозни или сенсибилизиращи материали, подлежи на специалнообучение.3.4. Посетители или необучен персонал се допускат по изключение впроизводствените зони и в зоните за контрол на качеството следполучаване на предварителни указания относно хигиенните изисквания иподходящо предпазно облекло. Посетителите се придружават от човек отперсонала, който следи действията им.3.5. Концепцията за осигуряване на качеството и всички мерки за нейнотоподобряване и прилагане трябва да бъдат правилно разбрани и дискутиранипо време на всички семинари за обучение. |
| 4. Хигиена на персонала.4.1. В зависимост от характера на производството се разработват иизпълняват подробни хигиенни програми, които периодично се обновяват иадаптират към нуждите на предприятието. Те трябва да включват процедуриотносно здравословното състояние, хигиенните практики и облеклото наперсонала. Тези процедури трябва да бъдат правилно разбрани и стриктноспазвани от персонала, който има задължения в производствените зони илив зоните за контрол на качеството. Хигиенните програми трябва да бъдатподкрепяни от ръководството на предприятието и дискутирани по време наобученията.4.2. При назначаване на персонала се прави медицински преглед.Отговорност на производителя е разработването на инструкции относноизискванията за здравословното състояние на персонала, който имаотношение към качеството на продуктите. След медицинския преглед,когато е необходимо, се извършват периодични прегледи във връзка сработния процес и личното здраве.4.3. В зоните за производство не се допуска присъствието на болен отинфекциозно заболяване или с открити рани по тялото.4.4. Всеки, който влиза в производствената зона, трябва да носи защитнооблекло, съобразено с производствените операции, които се извършват там.4.5. Не се допуска хранене, пиене, дъвчене на дъвки или пушене, както исъхранение на храна, напитки, цигари или лични лекарствени продукти впроизводствените и складовите помещения. Строго са забранени всичкидейности в производствените зони или в друга зона, които нарушаватхигиенните норми и могат да окажат неблагоприятно влияние върхукачеството на ВМП.4.6. Не се допуска пряк контакт между ръцете на оператора инеопакования продукт, както и всяка част от оборудването, която влиза вконтакт с продуктите.4.7. Персоналът се инструктира за ползване на устройствата за измиванена ръцете.4.8. Всички специфични изисквания за производството на различнитекатегории ВМП са описани в глава трета. |
| 5. (Нова – ДВ, бр. 91 от 2014 г., в сила от 4.11.2014 г.) КонсултантиКонсултантите трябва да притежават подходящо образование, обучение и опит, за да са в състояние да изпълняват ангажиментите, за които са наети. Консултантските услуги се документират, като се посочват името, адресът, квалификацията и видовете услуги, предоставяни от консултантите. |
| **Раздел III**Помещения и оборудванеПринципиПомещенията и оборудването трябва да са разположени, проектирани,конструирани, приспособени и поддържани така, че да са подходящи запроизводствените операции, за които са предназначени. Тяхнотопроектиране и оборудване трябва да сведат до минимум риска от грешки,да позволяват ефективно почистване и поддържане с цел недопускане накръстосано замърсяване, събиране на прах и друго замърсяване и да бъдевъзможно предотвратяването на всички неблагоприятни ефекти върхукачеството на ВМП. |
| Помещения1. Общи положения:1.1. Помещенията трябва да са разположени в пространството така, чезаедно с останалите мерки да предпазват производството и да сведат доминимум риска от замърсяване на материалите или продукта.1.2. Ремонтните и поддържащите дейности на помещенията и оборудванетотрябва да се извършват по подходящ начин, така че да не представляватопасност за качеството на продукта; те трябва да бъдат почиствани, апри необходимост и дезинфекцирани в съответствие с подробни писменипроцедури.1.3. Осветлението, температурата, влажността и вентилацията трябва даса подходящи за съответното производство; да не влияят пряко иликосвено на качеството на продукта по време на тяхното производство исъхранение, както и на правилното функциониране на оборудването.1.4. Помещенията трябва да са проектирани и оборудвани по начин, койтоосигурява максимална защита срещу достъпа на насекоми и животни.1.5. Трябва да се предприемат мерки за недопускане влизането ипреминаването през зоните за производство, съхранение и контрол накачеството на неупълномощен персонал, както и ползването им от лица,които не работят в тях. |
| 2. Производствени помещения:2.1. (Изм. – ДВ, бр. 32 от 2017 г., в сила от 21.04.2017 г.) Кръстосаното замърсяване на всички продукти трябва да се предотврати посредством правилно проектиране и функциониране на производствените съоръжения. Мерките за предотвратяване на кръстосано замърсяване трябва да са пропорционални на рисковете. За оценка и контрол на рисковете трябва да се прилагат принципите на управление на риска за качеството. В зависимост от степента на риска производството и/или опаковането може да се наложи да се извършват в обособени помещения и с посветено оборудване с оглед контролиране на риска, произтичащ от някои ВМП. Обособените помещения са необходими за производство, когато даден ВМП представлява риск поради следните причини: 2.1.1. Рискът не може да бъде контролиран посредством оперативни и/или технически мерки. 2.1.2. Научните данни от токсикологичната оценка не позволяват рискът да бъде контролиран (напр. алергенен потенциал на някои материали, водещи до свръхчувствителност, като бета-лактамни антибиотици). 2.1.3. Съответните допустими стойности от остатъчни количества в резултат на токсикологичната оценка не могат да бъдат добре определени посредством валидиран аналитичен метод.2.2. Помещенията трябва да са разположени по начин, който следвапоследователността на технологичния процес, и да са в съответствие снеобходимата степен на чистота.2.3. Работните помещения, както и помещенията за съхранение по време напроизводствения процес трябва да позволяват последователно и подходящоразполагане на оборудването и материалите, за да се избегне рискът отсмесване на различни ВМП или техните компоненти, да се избегнекръстосано замърсяване и да се намали рискът от пропуски или грешки приизвършване на производствените или контролните дейности.2.4. Когато изходните суровини и първичните опаковъчни материали,междинните или насипните ВМП не са защитени от въздействията насредата, е необходимо вътрешните повърхности на помещенията запроизводство (стени, подове и тавани) да са гладки и да нямат пукнатинии неуплътнени отвори или да отделят частици. Повърхностите трябва дапозволяват лесно и ефективно почистване и когато е необходимо,дезинфекция.2.5. Тръбопроводите, вентилационните отвори, осветителните тела идругите помощни съоръжения се проектират и изпълняват по начин, койтопредотвратява създаването на трудни за почистване места, ако евъзможно, обслужването и поддържането на тези съоръжения се извършваизвън производствените зони.2.6. Отводнителните съоръжения трябва да са с достатъчни размери и даса снабдени с предпазни сифони и отводи; в производствените помещениясе избягва изграждането на отворени канали, но ако е необходимо, тетрябва да са плитки с цел лесното им почистване и дезинфекция.2.7. Производствените помещения трябва да бъдат ефективно вентилирани ида разполагат с оборудване за контрол на температурата на въздуха, акогато е необходимо - и за влажност и филтрация, подходящи за самитепродукти, за производствените операции и средата.2.8. Претеглянето на изходните суровини трябва да се извършва в отделнопомещение, 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 сухипродукти, се предприемат всички необходими мерки за улесняване напочистването и избягване на кръстосано замърсяване.2.10. Помещенията за опаковане на ВМП трябва да са проектирани иизпълнени по начин, който не допуска смесване на продукти иликръстосано замърсяване.2.11. Производствените помещения трябва да са добре осветени, особенокогато в тях се извършва визуален контрол.2.12. В производствените помещения контрол по време на производственияпроцес може да се извършва само когато това не създава риск запроизводството. |
| 3. Складови помещения:3.1. Складовете трябва да разполагат с площ, която позволява разделносъхранение на различните категории материали и продукти - изходнисуровини и опаковъчни материали, междинни, насипни и крайни ВМП, ВМП вкарантина, освободени ВМП и такива, които са отхвърлени или изтеглениот пазара.3.2. Складовете трябва да са проектирани и изпълнени или преустроени поначин, който осигурява подходящи условия за съхранение; складовитепомещения да са чисти, сухи и да се поддържа температура в подходящиграници; когато се изискват специални условия за съхранение (напримертемпература и влажност), те трябва да бъдат осигурени и да сепроверяват и контролират.3.3. Платформите за експедиране и получаване трябва да осигуряватзащита от атмосферното влияние на материалите и продуктите; зоните заполучаване трябва да са проектирани и оборудвани по начин, койтопозволява почистване на транспортните опаковки на постъпващи материалипреди тяхното складиране.3.4. Когато карантинирането на суровини и продукти се извършва вотделни складови помещения, те трябва да бъдат ясно обозначени идостъпът до тях да е ограничен само за упълномощен персонал; всеки другначин на съхранение на изходни суровини и продукти под карантина трябвада гарантира същата сигурност.3.5. Вземане на проби от изходните суровини и материали се извършва вотделно обособена зона. Ако пробовземането се осъществява в зоната засъхранение, то трябва да се извършва по начин, който не позволявазамърсяване и кръстосано замърсяване.3.6. Отхвърлени, върнати или изтеглени от пазара материали или продуктисе съхраняват в обособени зони.3.7. Силно действащи материали или продукти се съхраняват в обезопасенизони, в които са взети всички мерки по отношение на сигурността.3.8. Печатните опаковъчни материали се считат за критични по отношениена съответствието им с ВМП и трябва да се осигури безопасното исигурното им съхранение. |
| 4. Помещения за контрол на качеството (КК).4.1. Лабораториите за КК трябва да са разположени отделно отпомещенията за производство; това е изключително важно за лабораториитеза 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 ипостроени по начин, който осигурява необходимите условия заосъществяване на операциите в тях, да разполагат с достатъчна площ, зада се избегне евентуалното смесване и кръстосано замърсяване, както и сдостатъчно място за съхранение на проби и документация.4.3. За чувствителните уреди и апарати, за които е противопоказно даработят 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 прилагатспециални изисквания. |
| 5. Спомагателни помещения.5.1. Помещенията за почивка и освежаване на персонала трябва да саотделени от останалите помещения.5.2. Помещенията за смяна на облеклото, измиване и поддържане натоалета трябва да са леснодостъпни за персонала, достатъчно на брой заработещите, които ги използват; тоалетните не трябва да бъдат прякосвързани с производствените или складовите помещения.5.3. Работилниците за поддръжка трябва да бъдат разположени повъзможност отделно от зоните за производство. Когато се налагасъхранение на инструменти или части от оборудването в помещенията запроизводство, е необходимо това да се осъществява в отделни помещенияили шкафове, които се използват само за тази цел.5.4. Вивариумите трябва да са отделени от останалите зони, да иматотделен 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 напредназначението му.6.2. Ремонтите и поддръжката на оборудването не трябва да създаватопасност за качеството на продуктите.6.3. Конструкцията на производственото оборудване трябва да позволявалесното и цялостно почистване; почистването трябва да се извършва всъответствие с утвърдени подробни писмени процедури; когатооборудването не се използва, трябва да се съхранява в сухо и почистеносъстояние.6.4. Пособията за измиване и почистване на оборудването се подбират иизползват по начин, който не позволява замърсяване.6.5. Оборудването трябва да се инсталира по начин, който гарантиранедопускане на грешки и замърсяване.6.6. Производственото оборудване не трябва да създава риск закачеството на продуктите; материалът, от който са изработени частите наоборудването, които са в пряк контакт с продуктите, не трябва да ереактивоспособен, т.е. да не променя химически или физически продукта;оборудването не трябва да отделя частици, които замърсяват продукта, ида абсорбира частици от продукта, които биха оказали вредно влияниевърху последващо производство на ВМП.6.7. Везните и измервателното оборудване трябва да имат подходящачувствителност и да могат да се използват в зададения диапазон наизмерване.6.8. Измерващото, тегловното, записващото и контролното оборудванепериодично се калибрират и проверяват чрез подходящи методи, за коетосе 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 напотока.6.10. Тръбопроводите за дестилирана, дейонизирана или друг вид вода седезинфекцират в съответствие с утвърдени писмени процедури, в които сеописват подробно начинът на работа, границите на микробно замърсяване имерките, които следва да се предприемат.6.11. В зоните за производство и контрол на качеството не трябва да сесъхранява повредено оборудване; то трябва своевременно да бъде изнасяноили да му бъде поставен етикет, който удостоверява, че е повредено. |
| **Раздел IV**ДокументацияПринципиДокументацията представлява важна част от системата за осигуряване накачеството и е от ключово значение за спазване на изискванията на ДПП.Различните видове документи и използваните средства следва да бъдатопределени в системата за управление на качеството. Документацията можеда се води на хартиен или електронен носител или на фотографскисредства. Целта на документирането е да установи контрол, проследяванеи записване на всички дейности, които пряко или косвено влияят върхукачеството на продуктите. Системата за управление на качеството трябвада включва подробни инструкции, които позволяват точното разбиране наизискванията, и да осигурява достатъчно записи за различните процеси иоценка на данни, за да гарантира постоянното прилагане на изискванията.За управление и водене на записи за съответствие с изискванията на ДППсе използват два основни вида документи - инструкции (указания,изисквания) и записи/доклади. Трябва да се прилага добра практика заводене на документите в зависимост от вида им и да се извършва контрол,за да се гарантира точност, пълнота, наличност и четливост надокументите. Инструкциите трябва да бъдат без грешки и да сапредоставени 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 напроизводителя.1.2. Спецификации.Спецификациите съдържат подробно описание на изискванията, на коитотрябва да отговарят ВМП или материалите, използвани или получени повреме 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 иматериали, оборудването и компютризираните системи (когато има такива)и подробно уточняват производствените процеси, опаковането, вземанетона проби и изпитването им. Контролът по време на производствения процеси технологията, която се прилага, трябва да са в съответствие съсспецификации (когато е възможно) и да са определени критерии заприемане.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 определениоперации.1.6. Технически споразумения.Това са споразумения между възложителя и изпълнителя за възложенитедейности по договор.1.7. Записи.Записите съдържат доказателства за извършени действия, които показватсъответствието с инструкциите, напр. дейности, събития, проучвания,както и историята на всяка произведена партида ВМП, включително инейното разпространение. Записите съдържат необработени данни, коитопо-късно се използват за изготвяне на други документи. При електроннитезаписи определени лица, работещи с тях, трябва да посочат кои данни щесе използват в необработен вид. Всички данни, на които се основаватрешенията за качеството на продуктите, трябва да се посочат катонеобработени данни.1.8. Аналитични сертификати.Аналитичните сертификати предоставят обобщени данни на резултатите отизпитванията на пробите на даден продукт или на изходните суровини иматериали заедно с оценката за съответствие със съответнатаспецификация.Алтернативно сертифицирането може да се основава, изцяло или отчасти,на данни, получени от прилагане на аналитичен технологичен процес засъответната партида, параметри или показатели съгласно регистрационнотодосие 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 катосъдържание и формат и да се спазват. Изискванията се прилагат по един исъщи начин за всички видове документи. Комплексните системи трябва дабъдат ясни и разбираеми, добре документирани, валидирани иконтролирани. Някои документи (инструкции и/или записи) могат дасъдържат някои от елементите на електронен, а други на хартиен носител.Взаимовръзките и мерките за контрол на основните документи, официалнитекопия, управлението на данни и записи трябва да са определени както засмесената, така и за еднородната система за документиране. Трябва да сеизвършва 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 периодна съхранението им.2.2. Документите трябва внимателно да бъдат изготвяни, попълвани,преглеждани и разпределяни и да са в съответствие със спецификацията напродукта, производствения регламент, лиценза за производство и лицензаза употреба. При изготвянето на работни документи от основнитедокументи не трябва да бъдат допускани грешки.2.3. Инструкциите трябва да бъдат одобрени, датирани и подписани отупълномощено за тази цел лице. Инструкциите трябва да са идентифициранипо уникален начин и с ясно и недвусмислено съдържание. Датата навлизане в сила на инструкцията трябва да бъде ясно посочена.2.4. Инструкциите трябва да са достъпни за работа и да могат лесно дасе проверяват. Стилът и езикът, на които се записват инструкциите,трябва да бъдат разбираеми. Стандартните оперативни процедури иработните инструкции трябва да бъдат написани в разпоредителен стил.2.5. Документите, които се отнасят към Системата за управление накачеството, 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 имапредвидено 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 всякаоперация, така че всички важни етапи, свързани с производството нададен продукт, да бъдат лесно проследими.3.3. Всяка поправка върху нанесени данни трябва да има дата и подпис наотговорното лице, което я е извършило; поправката следва да се нанасяпо начин, който позволява прочитането на оригиналната информация.Когато е необходимо, се дава пояснение за причините, наложилинанасянето на поправката. |
| 4. Съхраняване на документи.4.1. Трябва да бъде ясно посочено кой документ за коя производственадейност се отнася и къде се намира. Необходимо е наличието на системаза контрол на съхранението и защитата на документите, за да сегарантира тяхната цялост през периода на съхранението им. Когато енеобходимо, системата се валидира.4.2. Партидната документация се съхранява най-малко 1 година следизтичане срока на годност на партидата или най-малко 5 години следсертифицирането на партидата от квалифицираното лице в зависимост оттова кой от двата периода е по-дълъг. За лекарствени продукти в процесна проучване партидната документация се съхранява най-малко 5 годинислед приключването или официалното прекратяване на последното клиничноизпитване, в което партидата е била включена. В зависимост отспецификата на произвежданите ВМП може да се определи и по-дълъг периодза съхранение на документацията.4.3. За други видове документи периодът на съхранение зависи отспецификата на дейностите, за които се отнасят. Документацията скритично значение, като необработени записи (напр. данни за валидиранеили стабилност), когато е част от регистрационното досие на ВМП, трябвада се съхранява до изтичане на валидността на лиценза за употреба.Възможно е някои документи (напр. необработени данни, придружаващидокладите от валидиране или изпитвания за стабилност) да бъдат замененис нови, когато са изготвени такива. Основанието за заменянето трябва дабъде документирано и да са взети под внимание изискванията засъхранение на партидна документация (напр. необработените данни,придружаващи данните от процес на валидиране, трябва да се съхраняватнай-малко за същия период както записите за всички партиди, използванив процеса на валидиране).Системата за управление на качеството трябва да опише всички документи,които се изискват, за да се гарантира качеството на продукта ибезопасността на хората и животните. |
| 5. Спецификации.Производителят трябва да разполага с подходящи утвърдени и датираниспецификации за изходните суровини и опаковъчните материали, както и закрайния продукт. |
| 6. Спецификации за изходните суровини и опаковъчните материали.Спецификациите за изходните суровини и първичните или напечатанитеопаковъчни материали трябва да включват или да съдържат препращане към:а) описание на материалите, което включва:аа) наименование и вътрешен код за справка;бб) препратка към фармакопейна монография, ако има такава;вв) одобрен доставчик на изходните суровини и опаковъчните материали,както и наименование и седалище на производителя, когато той е различенот доставчика;гг) образец на печатните материали;б) указания за вземане на проби и изпитване;в) качествени и количествени изисквания със съответните граници наприемане;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 припроизводството на междинни и насипни продукти или спецификации вслучаите, когато тези продукти се пускат на пазара. Спецификациитетрябва да са сходни със спецификациите за изходните суровини или закрайния продукт. |
| 8. Спецификации за крайни продукти.Спецификациите за крайни продукти трябва да включват или да съдържатпрепращане 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 заприемане;е) условия на съхранение и предпазни мерки при обработване, когато товае необходимо;ж) срок на годност. |
| 9. Производствена рецепта и производствени инструкции.Производителят трябва да разполага с утвърдени производствена рецепта ипроизводствени инструкции за всеки произвеждан от него продукт с точноопределен размер на партидата.9.1. Производствената рецепта съдържа:а) наименование на продукта и вътрешен код, свързан със спецификациятаму;б) описание на фармацевтичната форма, концентрация на продукта иразмера на партидата;в) списък на всички изходни суровини и материали, които ще сеизползват, с точното им обозначение и количество; трябва да бъдатпосочени и изходните материали, които могат да отпаднат по време напроизводствения процес;г) данни за очакваното количество от крайния продукт в допустимитеграници, а когато е необходимо, и съответните количества от междиннитепродукти.9.2. Производствените инструкции съдържат:а) описание на местоположението на производствените процеси иоборудването, което се използва;б) метода, по който се извършва подготовката на основното оборудване(напр. почистване, сглобяване, калибриране, стерилизиране), илипрепратка към документ, в който е посочен този метод;в) изисквания за проверки на оборудването и работното място за липсатана предишни продукти, документи и материали, които не са необходими запланирания производствен процес, и проверки за почистване наоборудването и готовността му за работа;г) подробни указания, които описват последователно всичкипроизводствени процеси (напр. проверка на материалите, предварителнообработване, последователност на прибавяне на материалите, време насмесване, температура);д) указания за всеки вид контролно изпитване по време на процеса напроизводство, както и неговите граници;е) изискванията за съхранение на насипните продукти, които включватвида на опаковката, нейното етикетиране, условия на съхранение - когатое необходимо;ж) всички специални предпазни мерки, които трябва да се спазват. |
| 10. Инструкции за опаковане.Производителят трябва да разполага с утвърдени инструкции за опакованена всеки продукт, за всеки вид и размери на опаковки, които включватили да съдържат препращане към:а) наименование на продукта, партидния номер на насипната форма или накрайния продукт;б) описание на фармацевтичната форма и концентрация на продукта;в) големина на опаковката по отношение на броя, масата или количествотона продукта в крайната опаковка;г) пълен списък на всички опаковъчни материали, необходими за партидасъс стандартна големина, включително количеството, размера и вида наопаковъчните материали, както и вътрешен код или препращане към номерна спецификация за всеки опаковъчен материал;д) образец или копие от отпечатана опаковка, на която е посоченоточното място за поставяне на партидния номер и срокът на годност напродукта - когато е възможно;е) изисквания за проверки на оборудването и работното място за липсатана предишни продукти, документи и материали, които не са необходими запланираните опаковъчни операции, и проверки за почистване наоборудването и готовността му за работа;ж) специални предпазни мерки, които се прилагат преди започване напроцеса на опаковане и включват проверка на помещението, оборудването ипочистването на опаковъчната линия;з) пълно и точно описание на опаковъчните операции, включващо и всичкизначими спомагателни операции и необходимото оборудване;и) подробно описание на всички контролни изпитвания по време наопаковъчния процес с указания за вземане на проби и допустими граници. |
| 11. Партидна производствена документация.Партидната документация (партидното досие) трябва да се изготвя завсяка произвеждана партида и да се основава на съответната част отутвърдената производствена рецепта и производствени инструкции, както ида 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 отпроизводствения процес, и името на лицето, което е извършило контрол натези етапи;г) партидния номер и/или номера на аналитичния протокол, както иколичеството от измерените изходни суровини и материали (включителнопартидния номер и количеството на върнатите или преработените суровинии материали);д) описание на всички важни производствени операции и специализиранотооборудване, което се използва;е) записите от контрола по време на производствения процес и инициалитена 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 отпроизводствената рецепта и производствените инструкции;и) писмено одобрение от лицето, отговорно за производствените операции.Когато валидиран производствен процес е непрекъснато наблюдаван иконтролиран, автоматично генерираните доклади могат да бъдат ограниченидо представяне на кратки обобщения за съответствие или доклади заизключения/отклонения от спецификацията. |
| 12. Партидна опаковъчна документация.Партидната опаковъчна документация трябва да се изготвя за всякапартида или част от партида, която се произвежда. Тя трябва да сеосновава 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 отопаковъчния процес, както и името на лицето, което е извършило контролна тези етапи;г) записи от проверките за идентичност и съответствие с опаковъчнитеинструкции, които включват и резултатите от контрола по време напроцеса;д) подробности за проведените опаковъчни операции, включително исправка за оборудването и използваните опаковъчни линии;е) мостри от използваните печатни опаковъчни материали, включителнопартидния номер, дата на изтичане на срока на годност и другадопълнителна информация - когато е възможно;ж) подробни бележки за всякакви по-значими проблеми или необичайнислучаи, като се посочват писмените разрешения за всяко отклонение отопаковъчните инструкции;з) данни за количеството и идентификационния номер на всички печатниопаковъчни материали, които са употребени, унищожени или върнати насклад, количеството на използваните насипни продукти и количествата наполучения продукт с цел осигуряване на точното им съответствие; когатое въведен постоянен контрол по време на опаковането посредствомелектронни 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 изаписи за получаване на всички доставени изходни материали (в т.ч.насипен, междинен и краен продукт), първични, външни опаковки и печатниопаковъчни материали.13.1.1. Записите за получаване включват:а) наименование на материала от документа за доставка и вида наопаковката (контейнера);б) фирмено наименование и/или код на материала - ако то е различно оттова 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 писменипроцедури за вътрешното етикетиране, карантиниране и съхранение наизходните, опаковъчните и други суровини и материали.13.2. Вземане на проби.Производителят трябва да разполага с утвърдени писмени процедури завземане на проби, в които се посочват методите и оборудването, което сеизползва, количеството на взетата проба и предпазните мерки заизбягване на замърсяването на материала или влошаване на качеството му.13.3. Изпитвания.Производителят трябва да разполага с утвърдени писмени процедури заизпитване на материалите и продуктите в различните етапи напроизводство, в които са описани и методите и оборудването, което сеизползва. Резултатите от проведените изпитвания се записват в протокол.13.4. Други.13.4.1. Производителят трябва да разполага с утвърдени писменипроцедури за освобождаване и връщане или отказване на материали ипродукти, както и за пускане на пазара на крайния продукт отквалифицираното лице. Цялата документация трябва да бъде наразположение на квалифицираното лице. Трябва да се прилага система,която да отразява наблюденията и промените в данните с критичнозначение.13.4.2. За разпространението на всяка партида продукт се водят записи сцел осигуряване изтеглянето на партидата от пазара, ако е необходимо.13.4.3. Производителят трябва да разполага с утвърдени писменипроцедури, протоколи, доклади и свързаните с това записи за предприетидействия 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, обученияпо ДПП и технически въпроси, облекло и хигиена, както и проверка наефективността 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 прегледна качеството на продукта);о) одити на доставчиците.13.4.4. За основните производствени процеси и проверка на съоръжениятапроизводителят трябва да разполага с ясни процедури.13.4.5. Трябва да се водят дневници за основните или критичнианалитични изпитвания, производствено оборудване и производствени зони.В тези дневници се записва в хронологичен ред всяко използване напроизводствените зони, оборудване/метод, калибриране, поддръжка,почистване или ремонтни дейности. В тях се посочват датите и данни залицата, извършили тези операции.13.4.6. Трябва да се поддържа опис на всички документи в рамките насистемата за управление на качеството. |
| **Раздел V**ПроизводствоПринципиПроизводствените операции следват ясно определени процедури. Те сеизготвят съгласно принципите на ДПП по начин, който гарантирапроизводството на ВМП с необходимото качество и в съответствие слицензите 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 ипродуктите (напр. получаване и карантиниране, вземане на проби,съхранение, етикетиране, освобождаване, обработване, опаковане иразпределение), се извършват съгласно утвърдените писмени процедури иинструкции, а когато е необходимо, се документират.1.3. Всички доставени материали се проверяват, за да се удостовери, чепратката съответства на заявката. Опаковките се почистват принеобходимост и се етикетират с необходимите данни.1.4. Повреждането на опаковките и всички други проблеми, които могат даокажат отрицателно въздействие върху качеството на материалите, сепроучват, протоколират и докладват в отдел КК.1.5. Материалите и крайните продукти, които постъпват, се поставят подкарантина веднага след получаването или производството им, докато небъдат освободени за употреба или продажба.1.6. Междинните и насипните продукти, които са доставени от доставчикили друг производител, се третират и обработват при получаването имкато изходни суровини и материали.1.7. Всички суровини, материали и продукти се съхраняват при условията,определени от производителя им, и при спазване изискванията за разделносъхранение по партиди и видове и за правилно движение в склада.1.8. Необходимо е да се извършва проверка на произведеното ипланираното количество продукт от съответната партида, за да сеустанови, че няма отклонение от допустимите граници.1.9. Не се извършват производствени операции с различни продуктиедновременно или последователно в едно и също помещение, ако товасъздава опасност за смесване и кръстосано замърсяване.1.10. На всеки етап от производствения процес трябва да се осигурятнеобходимите условия за предотвратяване на микробно и друго замърсяванекакто на изходните материали, така и на междинните и насипните продукти.1.11. При работа със сухи материали и междинни продукти се предприематвсички необходими мерки, за да се избегне отделянето и разнасянето напрах. Предприемат се и допълнителни мерки при работа със силно активниили сенсибилизиращи материали.1.12. По всяко време на производствения процес върху всички суровини иматериали, опаковки с насипни продукти, на основните части отоборудването, а когато е необходимо, и в производствените помещения,трябва да се поставят етикети или друга идентификация, коитообозначават продукта или материала, който се произвежда, неговатаконцентрация (където е необходимо) и партидния номер. Когато енеобходимо, може да бъде означен и производственият етап.1.13. Етикетите върху опаковките, оборудването и помещенията трябва даса четливи, недвусмислени и с приетото в производството оформление.Желателно е в допълнение на текста самите етикети да бъдат оцветени вцвят, който показва състоянието (например карантина, одобрено,отхвърлено, чисто).1.14. Преди започване на производство трябва да се провери дали всичкитръбопроводи или други части от оборудването, които се използват запренасяне на продуктите от едно работно място до друго, са свързаниправилно.1.15. Всяко отклонение от утвърдените производствени процедури илиинструкции трябва да се избягва винаги когато това е възможно. Аковъзникнат отклонения, те се одобряват писмено от компетентно лице, акогато е необходимо, и от отдел КК.1.16. Достъпът до производствените помещения е само за упълномощенияперсонал.1.17. (Отм. – ДВ, бр. 32 от 2017 г., в сила от 21.04.2017 г.). |

|  |
| --- |
| 2. Предотвратяване на кръстосаното замърсяване в производството.2.1. (Изм. – ДВ, бр. 32 от 2017 г., в сила от 21.04.2017 г.) Производството на нелекарствени продукти трябва да се избягва в зони и с оборудване, предназначено за производството на лекарствени продукти, но когато е обосновано, това може да се разреши при положение, че се прилагат мерки за предотвратяване на кръстосано замърсяване, както е посочено в раздел III. Производството и/или съхранението на промишлени отрови, като пестициди (с изключение на тези, които се използват за производството на лекарствени продукти) и хербициди, не трябва да се разрешава в зони, използвани за производство и/или съхранение на ВМП.2.2. (Изм. – ДВ, бр. 32 от 2017 г., в сила от 21.04.2017 г.) Не трябва да се допуска замърсяване на изходен материал или продукт с друг материал или продукт. Трябва да се оцени рискът от случайно кръстосано замърсяване в резултат на неконтролирана поява на прах, газове, изпарения, аерозоли, генетични материали или организми от активни субстанции, други изходни суровини и продукти в процес на производство, от остатъци по оборудването или дрехите на операторите. Степента на риска варира от естеството на замърсителя и продукта, който е замърсен. Продукти, при които кръстосаното замърсяване е най-критично, са такива, които се прилагат инжективно и които се приемат в продължение на дълъг период. Въпреки това при всички продукти замърсяването излага на риск безопасността на пациентите в зависимост от естеството и степента на замърсяването.2.3. (Нова – ДВ, бр. 32 от 2017 г., в сила от 21.04.2017 г.) Кръстосаното замърсяване може да се предотврати чрез мерките за проектиране на помещенията и оборудването, описани в раздел III. Това трябва да бъде подкрепено от начина, по който е проектиран и разработен самият процес, както и от прилагането на адекватни технически или организационни мерки, включително ефективни и възпроизводими процеси на почистване, с цел контролиране на риска от кръстосано замърсяване.2.4. (Нова – ДВ, бр. 32 от 2017 г., в сила от 21.04.2017 г.) За оценяване и контрол на рисковете от кръстосаното замърсяване на произвежданите продукти трябва да се прилага процес на управление на риска, който включва оценка на активността и токсикологична оценка. Тези оценки се извършват съгласно "Насоки за определяне на здравно обосновани експозиционни граници, които се прилагат при идентификацията на риска при производството на различни лекарствени продукти в споделени съоръжения", публикувани в том 4, част III – документи, свързани с ДПП, от европейското законодателство за фармацевтични продукти (Eudralex). Под внимание трябва да се вземат също и фактори, като проектирането и използването на съоръженията/оборудването, потокът на персонала и материалите, микробиологичният контрол, физико-химичните характеристики на активните субстанции, характеристиките на процеса, процесите на почистване и аналитичните възможности, съотносими с установените граници, както са определени при изпитванията на продукта. Резултатите от процеса на управление на риска за качеството трябва да бъдат основа при определянето на необходимостта и степента, до която помещенията и оборудването се посвещават за определен продукт или група продукти. Това може да включва посвещаване на отделни части от оборудването, които са в контакт с продукта, или посвещаване на цялото производствено съоръжение. Когато е обосновано, се приема производствените дейности да могат да бъдат обособени в ограничени самостоятелни зони за производство в рамките на цялото съоръжение, в което се произвеждат различни продукти. 2.5. (Нова – ДВ, бр. 32 от 2017 г., в сила от 21.04.2017 г.) Резултатите от процеса на управление на риска за качеството служат за основа при определяне на обхвата на техническите и организационните мерки, необходими за контрол на риска от кръстосано замърсяване. Това включва, но не се ограничава само до: 2.5.1. Технически мерки:2.5.1.1. Обособени производствени съоръжения (помещения и оборудване). 2.5.1.2. Самостоятелни производствени зони с отделно производствено оборудване и отделна система за отопление, вентилация и климатизация (HVAC). Може да се наложи и изолиране на определени съоръжения от тези, които се използват в други зони. 2.5.1.3. Планирането на производствения процес и проектирането на помещенията и оборудването да са такива, че да се сведат до минимум възможностите за кръстосано замърсяване по време на работа, поддръжка и почистване. 2.5.1.4. Използване на "затворени системи" за обработка и пренос на материали/продукти между оборудването. 2.5.1.5. Използване на физически прегради, включително изолатори, като ограничаващи замърсяването мерки. 2.5.1.6. Контролирано отстраняване на прах в близост до източника на замърсяване, например чрез локално изсмукване. 2.5.1.7. Посвещаване само за определен продукт (група продукти) на оборудване, компоненти от оборудване, които са в контакт с продукта, или компоненти, които са трудни за почистване (напр. филтри), както и на инструменти за поддръжка. 2.5.1.8. Използване на технологии за еднократна употреба; 2.5.1.9. Използване на оборудване, което е проектирано да се почиства по-лесно. 2.5.1.10. Подходящо използване на въздушни шлюзове и диференциално налягане за предотвратяване на замърсяване по въздушен път в обособена зона.2.5.1.11. Минимизиране на риска от замърсяване поради рециркулация или повторно навлизане на непречистен или недостатъчно пречистен въздух. 2.5.1.12. Използване на системи с доказана ефективност за автоматично почистване на място. 2.5.1.13. Обособяване на отделни зони за измиване, сушене и съхранение на оборудването в общите миялни помещения. 2.5.2. Организационни мерки:2.5.2.1. Посвещаване на цялото производствено съоръжение или на отделно оборудване за производство на кампаниен принцип (разделяне във времето) с последващо валидирано почистване.2.5.2.2. Съхранение на специфичното предпазно облекло в самите зони, където се обработват продукти с висок риск от кръстосано замърсяване. 2.5.2.3. Проверката на степента на почистването след всяко кампанийно производство следва да се използва за потвърждаване на ефективността на подхода за управление на риска за качеството при продукти, за които се счита, че са високорискови. 2.5.2.4. В зависимост от риска от замърсяване да се извършва проверка на чистотата на повърхности, които не са в контакт с продукта, както и мониторинг на въздуха в производствената зона и/или прилежащите зони с оглед демонстриране на ефективността на мерките за контрол срещу въздушно замърсяване или замърсяване вследствие на механичен пренос. 2.5.2.5. Специфични мерки за боравене с отпадъци, замърсена вода от миенето и замърсено облекло. 2.5.2.6. Описване на разпиляване, инциденти или отклонения от процедурите. 2.5.2.7. Самите методи за почистване на помещения и оборудване да не водят до риск от кръстосано замърсяване. 2.5.2.8. Водене на подробни записи на процесите по почистването за гарантиране изпълнение на почистването съобразно утвърдените процедури, както и поставяне на обозначения за хигиенния статус на оборудването и производствените зони. 2.5.2.9. Използване на общите помещения за миене на кампаниен принцип.2.5.2.10. Надзор върху поведението на служителите по време на работа за гарантиране ефективността на обучението и съответствието с изискванията за контрол съгласно утвърдените процедури.2.6. (Предишна т. 2.3 – ДВ, бр. 32 от 2017 г., в сила от 21.04.2017 г.) 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 провеждав съответствие с утвърдени процедури. Резултатите и заключенията отвалидирането трябва да се документират.3.2. При въвеждане на нова производствена рецепта или метод напроизводство трябва да се докаже, че те са подходящи за прилагане вустановения производствен процес. За този процес, извършван сопределено оборудване и материали, трябва да се докаже, че качествотона произвеждания продукт е постоянно в съответствие с изискванията.3.3. Всички значими промени в производствения процес, включителнопромени в оборудването или материалите, които могат да повлияят накачеството на продукта и/или възпроизводимостта на процеса, трябва дабъдат валидирани.3.4. Производствените процеси и процедури трябва периодично да бъдатподлагани на критично повторно валидиране, за да е сигурно, че те сазапазили своята способност за постигане на предвидените резултати. |
| 4. Изходни суровини и материали.4.1. (Изм. – ДВ, бр. 32 от 2017 г., в сила от 21.04.2017 г.) Изборът, квалификацията, одобрението и поддържането на доставчиците на изходни материали, както и закупуването и приемането им трябва да бъдат документирани като част от системата по качество. Нивото на надзор трябва да бъде пропорционално на рисковете за отделните материали, като се вземат предвид произходът им, производственият процес, сложността на веригата на доставка и крайното включване на материала във ВМП. Трябва да се поддържа съответната документация, доказваща одобрението на всеки доставчик/материал. Персоналът, участващ в тези дейности, трябва да притежава актуални познания за доставчиците, веригата на доставка и съответните рискове. Когато е възможно, изходните материали трябва да се закупуват директно от производителя им. 4.2. (Изм. – ДВ, бр. 32 от 2017 г., в сила от 21.04.2017 г.) Изискванията за качество, заложени от производителя за изходните материали, трябва да бъдат обсъдени и съгласувани с доставчиците. Съответните аспекти на производството на изходните материали, както и изискванията за контролните изпитвания, боравенето, етикетирането, опаковането и разпространението им, жалбите и процедурите за тяхното неодобряване и изтеглянето им от пазара трябва да бъдат документирани под формата на официално споразумение или спецификация по отношение на качеството. 4.3. (Изм. – ДВ, бр. 32 от 2017 г., в сила от 21.04.2017 г.) За одобряване и поддържане на доставчиците на активни субстанции и помощни вещества се изисква следното: 4.3.1. Активни субстанции:Трябва да има проследимост на веригата на доставка, както и да се извършва официална оценка и периодична проверка на свързаните рискове по отношение на веригата от изходните материали за производство на активни субстанции до крайните ВМП. Предприемат се мерки за намаляване на рисковете за качеството на активните субстанции. Записите за веригата на доставка и за проследяването на всяка активна субстанция (включително изходните материали за производство на активни субстанции) трябва да бъдат налични и съхранявани от производителите/вносителите на ВМП.На производителите и дистрибуторите на активни субстанции трябва да се провеждат одити за потвърждение, че отговарят на изискванията на съответните добри производствени и добри дистрибуторски практики. Притежателят на лиценз за производство на ВМП може да провери това съответствие или самостоятелно, или посредством орган, действащ от негово име съгласно сключен договор. Притежателят на лиценз за производство на ВМП определя необходимостта от извършване на такива одити на базата на оценка на риска. Одитите трябва да са с подходяща продължителност и обхват, за да се гарантира, че е направена пълна и ясна оценка на добрите производствени практики, като особено внимание се обръща на потенциалното кръстосано замърсяване от други налични материали в обекта. Докладът трябва да отразява в пълна степен извършеното и констатираното по време на одита, като всички установени несъответствия трябва да са ясно идентифицирани. Всички необходими корективни и превантивни мерки трябва да бъдат приложени. Следващи одити се извършват през интервали, определени в процеса на управление на риска за качеството с цел да се гарантира поддържането на стандартите и използването на одобрена верига на доставки. 4.3.2. Помощни вещества:Помощните вещества и техните доставки трябва да се контролират по подходящ начин на базата на резултатите от управлението на риска за качеството. 4.3.3. При всяка доставка на изходен материал контейнерите трябва да се проверяват за цялост на опаковката, а когато се налага – включително и за печат, както и за съответствието между заявката за доставка, доставените количества и съответствието на етикетите на доставчика и одобрения производител с информацията за доставчика, налична при производителя на ВМП. Проверките при получаване на всяка доставка трябва да се документират.4.4. Когато пратката материали се състои от различни партиди, всякапартида се разглежда като отделен обект при вземането на проби,изпитването и освобождаването на партидата.4.5. Изходните материали в складовите помещения трябва да саетикетирани по подходящ начин съгласно изискванията по т. 1.13.Етикетите съдържат най-малко следната информация:а) наименование на изходния материал или суровина, а когато енеобходимо - и вътрешен код;б) партиден номер при получаване на материала и суровината;в) статуса на изходните суровини и материали (карантина, в процeс наизпитване, освободен, отхвърлен);г) срок на годност или дата, след която е необходимо да се извършиповторен анализ.4.6. При използване на напълно компютризирана система за проследяванена складовата наличност и освобождаване на суровините и материалите заупотреба поставянето на цялата посочена информация върху етикета не езадължителна.4.7. Трябва да има подходяща процедура или мерки за гарантиранеидентичността на съдържанието на всяка опаковка изходни суровини иматериали. 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 саосвободени от отдел КК и са в срок на годност.4.9. Изходните суровини и материали се отпускат само от определените затова лица, като това става въз основа на писмени процедури, за да сеосигури отпускането на точно необходимата суровина или материал, точноизмерени и в чисти етикетирани опаковки.4.10. Всеки раздаден материал или суровина и тяхната маса или обемтрябва да бъдат проверени и резултатите от проверката да седокументират.4.11. Раздадените за всяка партида суровини и материали трябва да сесъхраняват заедно и да са с ясно обозначение на предназначението им. 4.12. (Нова – ДВ, бр. 32 от 2017 г., в сила от 21.04.2017 г.) Производителите на ВМП носят отговорност за извършване на изпитвания на изходните материали съгласно методите и спецификациите, посочени в документацията за издаване на лиценз за употреба на съответните ВМП. Те могат да използват част или пълния резултат от изпитванията, проведени от одобрения производител на изходния материал, но трябва да извършат най-малко тест за идентичност на всяка партида съгласно глава трета, раздел VII. 4.13. (Нова – ДВ, бр. 32 от 2017 г., в сила от 21.04.2017 г.) Обосновката за възлагане на тестването на подизпълнител трябва да бъде мотивирана и документирана и да са изпълнени следните изисквания: 4.13.1. Специално внимание трябва да се обръща на контрола на разпространението (транспорт, търговия на едро, складиране и доставка) с оглед запазване качеството на изходните материали и да се гарантира, че резултатите от тестовете продължават да са валидни за доставения материал. 4.13.2. Производителят на лекарствени продукти трябва да извършва одити (самостоятелно или чрез трети страни) на обекта/ите, където се провеждат тестовете (включително вземането на проби) на изходните материали, през интервали, определени на базата на оценка на риска, с оглед осигуряването на съответствие с ДПП и със спецификациите и методите за изпитване, описани в лиценза за употреба на ВМП. 4.13.3. Сертификатът за анализ, издаден от производителя/доставчика на изходен материал, трябва да бъде подписан от определено лице, притежаващо подходящата квалификация и опит. Подписът гарантира, че всяка партида е проверена за съответствие с договорената спецификация на продукта, освен ако такива гаранции не са осигурени отделно. 4.13.4. Производителят на ВМП трябва да притежава опит в работата с производителя (доставчика) на изходния материал, включително да е извършвал оценка на предишни партиди и да е получавал съответстващи резултати, преди да пристъпи към редуциране на тестовете, които сам извършва. Трябва да се вземат под внимание всички значителни промени в производствените процеси или в изпитванията.4.13.5. През интервали, определени на базата на оценка на риска, производителят на ВМП трябва да извършва самостоятелно или чрез одобрена лаборатория по договор пълен анализ на изходните материали за сравняване на получените резултати със сертификата за анализа от производителя или доставчика на изходния материал с оглед гарантиране надеждността на одобрения производител/доставчик. Ако при анализи се установи несъответствие, трябва да се проведе разследване и да се вземат съответни мерки. Докато тези мерки не бъдат изпълнени, сертификатът за анализ от производителя или доставчика на изходния материал не може да бъде приеман. |
| 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 иняма наличие на изходни материали и суровини, продукти, остатъци отпродукти или документи, които не са необходими за предстоящите операции.5.2. Междинните и насипните продукти се съхраняват при подходящиусловия.5.3. Критичните процеси се валидират.5.4. Всички необходими контролни изпитвания по време на производственияпроцес и контрола на средата се изпълняват и документират.5.5. Всяко значимо отклонение от очакваното получено количество сезаписва и проучва. |
| 6. Опаковъчни материали.6.1. За доставката, контрола и дейностите с първичните опаковъчни ипечатни материали се прилагат изискванията за изходните суровини иматериали.6.2. Печатните материали се съхраняват по начин, който изключва достъпана неупълномощен персонал до тях. Материали със скъсани етикети инеправилни надписи трябва да се съхраняват и пренасят в отделнизатворени контейнери, за да се предотврати смесването им с годнитематериали. Опаковъчните материали се пускат за употреба само отупълномощени лица при спазване на предварително одобрена идокументирана процедура.6.3. На всяка пратка или партида печатни или първични опаковъчниматериали се поставя специфичен код или идентификационен знак.6.4. Всички етикети или други печатни опаковъчни материали, които не саактуални или са негодни за употреба, се унищожават и за това се съставяпротокол. |
| 7. Опаковъчни операции.7.1. Необходимо е да се вземат всички мерки за предотвратяване накръстосано замърсяване, смесване или подмяна. Не се допуска опакованена различни продукти в непосредствена близост, освен ако не сафизически разделени.7.2. Преди започване на опаковъчните операции работната зона,опаковъчните линии, печатните машини и другото оборудване се проверяватдали са чисти и да няма наличие на други продукти, материали илидокументи, използвани преди това, които не са необходими запредстоящите опаковъчни операции. Чистотата на опаковъчната линия сепроверява чрез предварителен въпросник за извършването им.7.3. На всяка опаковъчна линия или място за опаковане се обозначаватнаименованието и партидният номер на продукта, който се опакова.7.4. При доставянето на насипни продукти и опаковъчни материали впомещението 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 предварителнода са почистени. Вземат се мерки за избягване и отстраняване на всичкиизточници на замърсяване (напр. стъклени отломки и метални частици).7.6. Етикетирането се извършва непосредствено след пълненето изатварянето на опаковката. Ако това не е възможно, се вземат мерки, зада се избегне смесване или неправилно етикетиране.7.7. Правилното изпълнение на всяка операция по надписване (напр. кодовномер, срок на годност), която се извършва в процеса на опаковането илислед това, трябва да се проверява и документира. Ръчното поставяне наобозначенията 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 сепоставят извън опаковъчната линия. Обикновено се предпочитат етикетитена 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 материалтрябва 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 опаковъчниматериали, 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 специалнаинспекция, изпитване и одобряване от упълномощения за това персонал. Запредприетите действия трябва да се изготви подробна документация.7.13. Всяко значително или необичайно противоречие между количестватана насипния продукт и опаковъчните материали и броя на произведенияпродукт трябва да бъде проучено и пресметнато преди освобождаването.7.14. След приключване на опаковъчните операции неизползванитеопаковъчни материали, върху които е нанесен партиден номер, сеунищожават, за което се изготвя протокол. Трябва да има писменапроцедура за връщане в склада на опаковъчните материали, върху които нее нанесен партиден номер. |
| 8. Крайни продукти.8.1. Крайните продукти трябва да се съхраняват в условия на карантинапреди тяхното окончателно освобождаване за продажба при условията,установени от производителя.8.2. Оценката на крайния продукт и документацията, която е необходимаза пускането му на пазара, са описани в раздел VI "Контрол накачеството".8.3. След освобождаване крайните продукти се съхраняват като складованаличност при условия, определени от производителя. |
| 9. Отхвърлени, възстановени и върнати продукти.9.1. Всички отхвърлени продукти и материали се обозначават ясно катотакива и се съхраняват отделно от другите в затворени помещения. Те севръщат на доставчика, преработват се, когато е възможно, или сеунищожават. Всяко от тези действия се одобрява и документира отупълномощено за това лице.9.2. Преработване на отхвърлените продукти се допуска само катоизключение. То може да се разреши единствено ако не се отразява накачеството на крайния продукт, отговаря на изискванията наспецификацията и се извършва в съответствие с определената и одобренапроцедура след оценка на евентуалните рискове. Цялата документация отпреработката се съхранява.9.3. Предварително се одобрява възстановяването на цялата или част отпроизведената преди това партида, която отговаря на изискванията закачество, в партида от същия продукт на определен етап отпроизводството. Това възстановяване се извършва в съответствие сопределена процедура, след оценка на евентуалните рискове, включителнои 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, сесъгласува с отдел КК.9.5. Върнатите от пазара продукти, след контрол от производителя, сеунищожават, освен ако е установено, че тяхното качество езадоволително. Тогава те могат да бъдат пуснати отново за продажба,преетикетирани или възстановени в следваща партида само след като бъдатоценени от отдел КК в съответствие с писмена процедура. При тази оценкасе взема предвид естеството на продукта, необходимостта от специалниусловия за съхранение, както и всички обстоятелства, възникнали следекспедирането му. Когато възникнат някои съмнения за качеството напродукта, той не може да се счита за подходящ за повторно експедиране иизползване, освен ако не е възможно химическо преработване завъзстановяване на активната субстанция. Всички предприети действия седокументират.9.6. (Нова – ДВ, бр. 32 от 2017 г., в сила от 21.04.2017 г.) Производителят на ВМП трябва да докладва на притежателя на лиценза за употреба на ВМП за всички обстоятелства, свързани с производствените дейности, които могат да доведат до непредвидени ограничения в доставките на даден продукт. Това трябва да се извършва своевременно, за да се даде възможност на притежателя на лиценза за употреба да информира регулаторните органи за тези ограничения. |
| **Раздел VI**Контрол на качествотоПринципиКонтролът на качеството (КК) е ангажиран с организацията,документацията, спецификациите и вземането на проби, свързани сосигуряване провеждането на необходимите контролни изпитвания, коитогарантират, че изходните суровини и материали няма да бъдат използванив производството, а готовите продукти няма да бъдат освободени запродажба, без да притежават необходимото качество. Контролът накачеството не може да бъде ограничен само до извършването на определенилабораторни изследвания, а трябва да включва и вземането на всичкирешения, имащи пряко или косвено значение за качеството на крайнияпродукт.Независимостта на КК от производството е от съществено значение заефективното функциониране и правилното изпълнение на основните задачипо осигуряване на качеството. |
| 1. Общи положения.1.1. Всеки производител трябва да разполага със звено за КК. Това звеное независимо от другите звена и се ръководи от лице с подходящиквалификация и опит. Звеното трябва да разполага с една или няколколаборатории за КК, които са с подходящо оборудване и необходимияперсонал за осигуряване ефективно изпълнение на всички задължения законтрол върху качеството на произвежданите продукти.1.2. Основните задължения на ръководителя на звеното за КК са посоченив раздел II. Звеното за КК има и други задължения, които се състоят вразработване, валидиране и прилагане на всички процедури за контрол накачеството, съхранение на проби от материали и ВМП, осигуряване направилното етикетиране на опаковките с материали и ВМП, наблюдениевърху стабилността на ВМП, участие в проучването на рекламациите,свързани с качеството на ВМП, и др. Всички тези дейности се извършват всъответствие 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 напроизводство, преглед на производствената и на опаковъчнатадокументация, установяване на съответствие със спецификацията накрайната опаковка в завършен вид).1.4. Персоналът на звеното за КК трябва да има достъп допроизводствените помещения за вземане на проби и извършване напроучвания, когато е необходимо. |
| 2. (Изм. – ДВ, бр. 91 от 2014 г., в сила от 4.11.2014 г.) 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. Лабораторното оборудване не трябва безпричинно да се премества от една зона с повишен риск в друга с оглед предотвратяване на кръстосано замърсяване. Микробиологичните лаборатории трябва да са организирани така, че да се сведе до минимум рискът от кръстосано замърсяване.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. (Изм. – ДВ, бр. 91 от 2014 г., в сила от 4.11.2014 г.) 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 и за извършване на анализ, както и записи (включително аналитични работни протоколи и/или лабораторни дневници);в) процедури и записи от калибриране на апаратурата и поддържане на оборудването;г) процедури за проучване на лабораторни резултати, показващи отклонение от спецификациите или от установените тенденции;д) аналитични протоколи и/или сертификати;е) данни за наблюдението на средата – когато такива се изискват;ж) протоколи за валидиране на методите за анализ – когато това е необходимо.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 (например 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. Всички данни, които се отклоняват от тенденциите или от спецификациите, трябва да се проучват.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. (Изм. – ДВ, бр. 91 от 2014 г., в сила от 4.11.2014 г.) 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). Плановете за вземане на проби трябва да са обосновани и да се изготвят съгласно принципите за управление на риска.4.3. Всеки контейнер с проба носи етикет, обозначаващ съдържанието, партидния номер, датата на вземане на пробата и контейнера, от който е взета. С взетите проби трябва да се работи по начин, който предотвратява смесването им и неблагоприятното им повлияване от условията на средата. |
| 5. (Изм. – ДВ, бр. 91 от 2014 г., в сила от 4.11.2014 г.) Изпитвания.5.1. Аналитичните методи се валидират. Лаборатория, в която не е извършено първоначалното валидиране на използван аналитичен метод, трябва да потвърди пригодността на този метод. Всички изпитвания, посочени в лиценза за употреба или в регистрационната документация на продукта, 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;и) данни за използваното оборудване.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 и контролират в съответствие с утвърдени процедури, като се спазват изискванията за качеството им. Контролирането им трябва да е съобразено с тяхното предназначение и наличните данни за стабилност.5.6. Референтните стандарти трябва да съответстват на тяхното предназначение. Трябва да са сертифицирани и статусът им да бъде ясно определен и документиран. Предпочита се използването на първични референтни стандарти (сертифицирани сравнителни материали), произхождащи от официално признат източник. Използването на вторични стандарти се разрешава, когато документирано може да се проследи връзката им с първичните референтни стандарти. Тези стандарти трябва да се използват по предназначение съгласно данните в съответните монографии, освен ако не са определени други условия от страна на БАБХ.5.7. Лабораторните реактиви, разтворите, референтните стандарти и хранителните среди трябва да са означени с датата на приготвянето и подписа на лицето, което ги е приготвило. Върху етикета на реактивите и хранителните 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.5.8. Когато е необходимо, върху опаковката трябва да се посочва датата на получаването на вещества, които се използват при изпитванията (например 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.5.9. Хранителните среди трябва да се изготвят в съответствие с изискванията на производителя им, освен ако не е научно обоснован друг начин. Разтежната способност на всички хранителни среди трябва да бъде потвърдена преди използването им. 5.10. Използваните микробиологични среди и щамове трябва да се деконтаминират в съответствие с процедура и да се унищожат по начин, който не допуска кръстосано замърсяване и задържане на остатъци от тях. Срокът на годност на изготвените среди трябва да бъде посочен и научнообоснован.5.11. 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 относностабилността 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 втърговска опаковка.6.2. Целта на програмата за мониторинг на стабилността е да сенаблюдава продуктът по време на срока на годност и да се определи, чепродуктът е и може да се очаква, че ще остане в границите на описанитев неговата спецификация параметри, ако се спазват записаните на етикетаму условия за съхранение.6.3. Програмата за мониторинг се отнася главно за ВМП, които сепредлагат за употреба в пазарна опаковка, но в програмата може да севключват и насипни продукти, например, когато насипният ВМП сесъхранява за дълъг период от време, преди да бъде опакован и/илипрехвърлен от мястото на производство в мястото на пакетиране. В тезислучаи се изследва влиянието на факторите на средата върху стабилносттана пакетирания продукт. Същото се отнася и за междинните продукти,които се съхраняват за продължителен период от време. По отношениестабилността на възстановените продукти, за които са проведенипроучвания по време на получаването им, не се налага прилагане напрограма за стабилност. При необходимост може да се приложи такавапрограма.6.4. Програмата за мониторинг на стабилността се изготвя в писмен видсъгласно изискванията, предвидени в раздел IV, а резултатите се вписватв протокол. Използваното оборудване за програмата за мониторинг настабилността (напр. камери за стабилност) трябва да бъде квалифициранои поддържано съгласно принципите, описани в раздел III от тази глава ираздел XIII от глава трета.6.5. Протоколът от програмата за стабилност трябва да включва периодадо изтичане на срока на годност на продукта и да съдържа най-малко:а) номер на партидата, за всяка концентрация и различните размери насъответните партиди;б) използваните физични, химични, микробиологични и биологични методиза 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 осигуренистандартизирани условия съгласно Международната конференция захармонизиране на техническите изисквания за регистрация налекарствените продукти (ICH) за дългосрочно изпитване, в съответствие сданните, посочени върху етикета;з) други приложими параметри, които са специфични за съответния ВМП.6.6. Протоколът от програмата за мониторинг на стабилността може дабъде различен от този за проучване на първоначалната дългосрочнастабилност, представен в досието на продукта, при условие че това еобосновано 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 замониторинг на стабилността трябва да позволяват осигуряване надостатъчно данни за анализ на тенденциите.В програмата за стабилност трябва да бъде включена за мониторинг понеедна партида от произведен през годината продукт за всяка неговаконцентрация и за всеки вид първична опаковка. За продуктите, за коитомониторинговата програма за стабилност изисква провеждане на изпитваниявърху животни и няма други алтернативни методи, а са налице валидираниметоди, честотата на изпитванията трябва да се съобрази съссъотношението 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 могатда бъдат включени и допълнителни партиди (напр. изпитвания застабилност трябва да бъдат провеждани след значителни промени илиотклонения в производствените процеси или опаковката). За всякаповторно обработена, преработена или възстановена партида ВМП трябва дасе прецени дали да бъде включена в програмата.6.9. Резултатите от провеждания мониторинг на стабилността трябва да сана разположение на ръководния персонал, включително и наквалифицираното лице. Когато програмата за стабилност се провежда намясто, различно от мястото на производство на насипния или крайнияпродукт, трябва да има писмено споразумение между заинтересованитестрани. Резултатите от проведения мониторинг трябва да са наразположение в производствения обект за проверка от контролните органина БАБХ.6.10. Всички отклонения от данните в спецификациите или негативнитенденции трябва да се проучват. Потвърдените резултати за отклоненияили негативни тенденции се докладват на контролните органи на БАБХ.6.11. Възможното влияние върху партидите, които са на пазара, трябва дасе проучи в съответствие с раздел VIII и след консултации с контролнитеоргани на БАБХ.6.12. Обобщенията от всички получени и събрани данни, включително имеждинните заключения от програмата, трябва да се документират исъхраняват. Обобщенията трябва периодично да се актуализират. |
| 7. (Нова – ДВ, бр. 32 от 2017 г., в сила от 21.04.2017 г.) Технически трансфер на методите за изпитване.7.1. Преди трансфер на метод за изпитване трансфериращата страна трябва да потвърди, че методът за изпитване е в съответствие с посоченото в документацията за издаване на лиценза за употреба на ВМП или в друга утвърдена техническа документация. Първоначалното валидиране на метода за изпитване трябва да бъде проверено, за да се гарантира съответствието на проведеното валидиране с актуалните насоки, публикувани от Международната организация за хармонизиране на техническите изисквания за регистрация на ветеринарни лекарствени продукти (International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products (VICH)). Извършва се документиран критичен анализ, за да се установи дали е необходимо да бъде проведено допълнително валидиране преди започване на процеса на технически трансфер. 7.2. Трансферът на методите за изпитване от една лаборатория (трансферираща лаборатория) в друга (получаваща лаборатория) трябва да бъде описан в подробен протокол. 7.3. Протоколът за трансфер трябва да включва най-малко следните параметри:7.3.1. Описание на изпитването, което трябва да бъде извършено, и съответния/те метод/и за изпитване, които са обект на трансфера; 7.3.2. Посочване на изискванията при необходимост от допълнително обучение. 7.3.3. Описание на стандартите и пробите, които трябва да се изследват.7.3.4. Посочване на условията за транспортиране и съхранение на подлежащите на изпитване продукти/материали.7.3.5. Критерии за приемане, които трябва да се основават на актуалните данни от валидирането на методите за изпитване и да са в съответствие с насоките, публикувани от VICH. 7.4. Всички отклонения от протокола се проучват преди приключване на процеса на технически трансфер. Докладът от извършен технически трансфер трябва да включва сравнителни резултати от трансферния процес, както и данни за допълнително ревалидиране на метод за изпитване, когато това е необходимо. 7.5. При трансфер на някои специфични методи за изпитване (напр. спектроскопия в близката инфрачервена област) следва да се вземат предвид насоките, публикувани и в други европейски ръководства. |
| **Раздел VII** (Изм. – ДВ, бр. 91 от 2014 г., в сила от 4.11.2014 г.)Възложени дейности ПринципиВсяка дейност, свързана с Добрата производствена практика, осъществяването на която се възлага на външен изпълнител, трябва да бъде точно определена, одобрена и контролирана, за да не се допусне отклонение в даден процес или в качеството на ВМП. Задълженията на всяка от страните се уреждат с договор. Системата за управление на качеството на възложителя трябва да посочва начина, по който квалифицираното лице, отговорно за освобождаване на партидите, ще изпълнява своите задължения и отговорности. |
| 1. Общи положения.1.1. За всички възложени дейности се сключва писмен договор, в който се посочват свързаните с тях ВМП и операции, както и техническите изисквания, имащи отношение към тези дейности.1.2. Ангажиментите, произтичащи от договора за възложена дейност, включително промените в техническите и други споразумения, трябва да съответстват на нормативноустановените изисквания и на лиценза за употреба на съответния ВМП, когато това е приложимо.1.3. Когато притежателят на лиценза за употреба на ВМП и неговият производител не са едно и също лице, отношенията между тях трябва да бъдат уредени в съответствие с изискванията на наредбата. |
| 2. Възложител 2.1. Фармацевтичната система по качество на възложителя трябва да предвижда извършването на преглед и контрол на всички възложени дейности. Отговорност на възложителя е да осигури необходимите механизми за осъществяване на този контрол. Механизмите за контрол трябва да се основават на принципите за управление на риска за качеството, като се има предвид следното:2.1.1. Преди възлагане на дадена дейност отговорност на възложителя е да се увери, че изпълнителят притежава законово право, качества и компетентност да изпълнява възложените му дейности. Възложителят гарантира чрез договора с изпълнителя, че принципите на ДПП се спазват.2.1.2. Възложителят предоставя на изпълнителя цялата информация, която е необходима за изпълнението на дейностите по договора, в съответствие с нормативните изисквания и лиценза за употреба на съответния ВМП. Възложителят гарантира, че изпълнителят е запознат с естеството на ВМП и възможните рискове при работа с този продукт за помещенията, оборудването, персонала, материалите и други продукти. 2.1.3. Възложителят трябва да следи и преглежда работата на изпълнителя, както и да контролира въвеждането на необходими подобрения. 2.2. Възложителят носи отговорност за прегледа и оценката на документацията и резултатите, свързани с възложените дейности. Възложителят трябва да гарантира чрез собствени проверки или на базата на потвърждение, получено от квалифицираното лице на изпълнителя, че всички продукти и материали, които му се предоставят от изпълнителя, са произведени в съответствие с ДПП и лиценза за употреба на съответния продукт. |
| 3. Изпълнител3.1. Изпълнителят е длъжен да изпълнява задълженията си по договора по начин, който удовлетворява възложителя, като разполага с необходимите помещения, оборудване, знания, опит и компетентен персонал. 3.2. Изпълнителят трябва да гарантира, че продуктите, материалите и информацията, които му се предоставят от възложителя, са подходящи за предназначението си. 3.3. Изпълнителят няма право да възлага на трети страни каквато и да е част от дейностите, които са му възложени по договора, без предварителна оценка и одобрение от страна на възложителя. Споразуменията между изпълнителя и третите страни трябва да гарантират, че информацията и данните, включително тези, свързани с процедурата по одобряване на третата страна, се предоставят при условията, посочени в договора между възложителя и изпълнителя.3.4. Извън предвидените в договора условия изпълнителят няма право да въвежда промени без съгласието на възложителя с оглед недопускане неблагоприятно повлияване върху качеството на извършваните дейности по възлагателния договор. 3.5. Всички възложени дейности, извършвани от изпълнителя, включително договорът с възложителя, са обект на проверки от страна на БАБХ, за което изпълнителят трябва да е информиран. |
| 4. Договор4.1. Между възложителя и изпълнителя се сключва договор, чрез който се определят отговорностите на страните и начините за комуникация, свързани с възложените дейности. Техническата страна на договора се изготвя от компетентни лица, които имат необходимите познания в съответните области, свързани с възложените дейности, както и познания по Добра производствена практика. Всички условия по договора трябва да са в съответствие с нормативните изисквания и с лиценза за употреба на ВМП, като се одобряват и от двете страни. 4.2. В договора се посочват задълженията и отговорностите на страните за всеки етап от възложената дейност, като управление на данните, технологичен трансфер, доставчици, наемане на трети страни за подизпълнители, качество на материалите и закупуването им, изпитване и освобождаване на материали, контрол на производството и контрол на качеството (включително контрол по време на производството, вземане на проби и извършване на анализи). 4.3. Производствената, аналитичната и търговската документация, свързана с възложените дейности, както и референтните проби се съхраняват от възложителя или от друго лице по начин, осигуряващ достъпа на възложителя до тях. Документацията, необходима за оценка на качеството на продуктите, в случай на оплаквания, съмнение за отклонение в качеството или при съмнение за фалшифициран продукт трябва да е достъпна за възложителя и да е описана в съответните процедури.4.4. Договорът трябва да позволява на възложителя да провежда одити на възложените дейности, извършвани от изпълнителя или от одобрените подизпълнители. |
| **Раздел VIII**(Изм. – ДВ, бр. 48 от 2019 г., в сила от 18.06.2019 г.)Рекламации, дефекти в качеството и изтегляне на продуктиПринципиС цел опазване на общественото здраве и здравето на животните трябва да бъде въведена система и подходящи процедури за записване, оценяване, проучване и преглед на рекламациите, включително потенциалните дефекти в качеството на ветеринарномедицинските продукти, за да бъде възможно тяхното ефективно и бързо изтегляне от пазара. Принципите за управление на риска за качеството трябва да се прилагат по отношение на разследването и оценката на дефекти в качеството, при процеса на вземане на решения за коригиращи и превантивни действия за изтегляне на продукти, както и при действия, свързани с намаляване на риска. Насоките за тези принципи са представени в глава 1, раздел I.Заинтересованите компетентни органи трябва да бъдат своевременно уведомени в случаите на установено несъответствие с изискването за качество (дефект при производството на продукта, влошаване качеството на продукта, фалшификация, несъответствие с лиценза за употреба или със спецификацията на продукта или други сериозни проблеми с качеството на продукта) на ВМП, което може да доведе до изтеглянето му от пазара или до ограничаване на доставките.Не се изисква уведомяване на компетентните органи в случаите, когато се установи несъответствие в качеството на продукт на пазара с лиценза за употреба, при условие че степента на несъответствието отговаря на ограниченията, посочени в раздел XIV, относно управлението на непланираните отклонения.При възлагане на дейности на външни изпълнители в договора трябва да се разпишат отговорностите на производителя, притежателя на лиценза за употреба и/или възложителя и всяка трета страна във връзка с оценяването, вземането на решение и разпространението на информация, както и за прилагането на мерки за намаляване на риска, свързани с продукта, показал дефект в качеството. Изискванията за договорите са представени в раздел VII. В договорите също така трябва да се посочва начинът за установяване на контакт с лицата от всички страни, които имат отношение с управлението на дефекти в качеството и изтегляне на продукти от пазара.1. Персонал и организация.1.1. Производителят определя длъжностно лице/а за управление на рекламациите, проучване на дефекти в качеството, вземане на решения за мерките, които да се предприемат при управление на всеки потенциален риск, свързан с тези теми, включително изтеглянето на продукта от пазара. Това длъжностно лице/а трябва да е преминало подходящо обучение, да притежава необходимия опит и да бъде независимо от звеното за продажби и маркетинг. Ако определеното длъжностно лице не е квалифицираното лице, участвало в сертифицирането на съответната партида/и, то трябва своевременно и официално да уведомява квалифицираното лице за всички проучвания, предприети мерки за намаляване на риска и действия по изтегляне на продукта от пазара.1.2. Производителят трябва да осигури достатъчно обучен персонал и ресурси за обработка, оценка, проучване и преглед на рекламации и дефекти в качеството, както и за прилагане на действия за намаляване на риска. Също така трябва да разполага с достатъчно обучен персонал и ресурси за управление на взаимодействията с компетентните органи.1.3. Производителят може да вземе решение за създаване и използване на интердисциплинарни екипи, които включват подходящо обучен персонал за управление на качеството.1.4. В случаи, при които получаването и обработката на рекламации и дефекти в качеството се управлява централизирано в рамките на дадена компания (организация), ролите и отговорностите на съответните заинтересовани страни трябва да бъдат точно определени и документирани. Централизираното управление не трябва да води до забавяне на проучване и последващото управление на проблема.2. Процедури за управление и проучване на рекламации, отнасящи се до предполагаеми дефекти в качеството.2.1. Действията и мерките, които се предприемат при получаване на рекламации, свързани с възможни дефекти в качество на ВМП, както и изтегляне от пазара, трябва да бъдат разписани в утвърдени писмени процедури – добавя се "писмени". Всички оплаквания трябва да бъдат документирани, проучени и оценени, за да се установи дали се отнасят до потенциален дефект в качеството, или до друга причина.2.2. Специално внимание трябва да се обърне на установяването дали рекламацията, или съмнението за дефект в качество са свързани с фалшифициране на продукта.2.3. Не всички получени рекламации се отнасят за действителни дефекти в качеството. В тази връзка рекламациите, които не сочат потенциален дефект в качеството, трябва да бъдат документирани и съобщени на съответната група или лице, отговорно за проучването и управлението на рекламации от такъв вид, например при настъпили предполагаеми неблагоприятни реакции.2.4. Производителят трябва да изготви и утвърди процедури, които да улесняват искането за проучване на качеството на дадена партида ВМП, с цел подпомагане проверките относно предполагаемата неблагоприятна реакция.2.5. Производителят трябва да разполага с писмени процедури за провеждане на проучването за установяване на дефект в качеството, които да включват най-малко следното:а) описание на докладвания дефект в качеството;б) определяне на степента на дефекта в качеството; проверката или изпитването на референтни и/или музейни мостри се счита като част от този процес, а в някои случаи е необходим преглед на партидната документация, сертифицирането на партидата и на документацията за дистрибуция на партидата (особено за термолабилните продукти);в) необходимост от изискване на мостра или връщане на дефектния продукт от страна на подателя на рекламацията, а при предоставяне на мостра, необходимостта от провеждане на подходящо оценяване;г) оценка на риска въз основа на тежестта и степента на дефекта в качеството;д) процес на вземане на решения за необходимостта от предприемане на потенциални действия за намаляване на риска в търговската мрежа, например изтегляне на партидата или продукта или прилагане на други мерки;е) оценка на въздействието, което изтеглянето на продукта от пазара може да окаже върху наличността на ВМП, във връзка със здравеопазването на животните, както и необходимостта от уведомяване на съответните органи за това въздействие;ж) вътрешна и външна комуникация, която е нужна за предоставяне на информацията, свързана с дефекта в качеството на продукта, и резултатите от проведеното проучване;з) установяване на потенциалната основна причина/и за дефекта в качеството;и) необходимостта от определяне и прилагане на подходящи коригиращи и превантивни действия във връзка с проблема и оценка на ефективността на предприетите мерки.  |
| 3. Проучване и вземане на решения.3.1. Информацията от всички рекламации, свързани с възможни дефекти в качеството, трябва да бъде документирана, включително и оригиналните данни. Валидността и обхватът на всички докладвани дефекти в качеството трябва да бъдат документирани и оценени в съответствие с принципите за управление на риска, за да се подпомогне вземането на решения относно степента на разследване и прилагане на необходимите мерки и действия.3.2. При установяване или съмнение за наличие на дефект в качеството на продукта в дадена партида трябва да се извършва проверка и на други партиди от този продукт, а в някои случаи и на други продукти, за да се определи дали и те са засегнати. Особено внимание при тези проверки се обръща на партидите, които може да съдържат части или компоненти от партидата с установен дефект в качеството.3.3. Проучванията на дефекти в качеството трябва да включват преглед на предишни доклади за дефекти в качеството или всякаква друга, свързана с това, информация за специфични или повтарящи се проблеми, изискващи внимание и евентуални последващи действия.3.4. Решенията, които се вземат по време на проучването на дефект в качеството, трябва да отразяват нивото на риска, породен от дефекта, както и сериозността на всяко несъответствие с лиценза за употреба, спецификацията на продукта или с изискванията за Добрата производствена практика. Решенията трябва да бъдат взети своевременно, за да се гарантира, че безопасността на животните се запазва по начин, който е съизмерим с нивото на риска.3.5. В ранните етапи на проучването невинаги е на разположение изчерпателна информация за естеството и степента на дефекта в качеството. В такива случаи е необходимо процесът на вземане на решения да гарантира, че предприетите действия за намаляване на риска са подходящите към този момент. Всички решения и мерки, взети в резултат на установения дефект в качеството, трябва да бъдат документирани.3.6. Производителят трябва своевременно да информира притежателя на лиценза за употреба или негов упълномощен представител, както и засегнатите компетентни органи за установения дефект в качеството в случаите, когато мерките за намаляване на риска от този дефект налагат да се предприемат действия за изтегляне на продукта от пазара или до необичайни ограничения в доставките му.4. Анализ на основните причини и предприемане на коригиращи и превантивни действия.4.1. При проучването на дефектите в качеството трябва да се прилага подходящо ниво на анализ на основните причини. В случаите, в които не може да се определи реалната причина за дефекта в качеството, трябва да се идентифицира най-вероятната причина, като усилията и вниманието се насочат към нея.4.2. Когато има съмнения или се установи, че причината за дефекта в качеството е човешка грешка, трябва официално да се обоснове и да се предприемат мерки, които гарантират, че процесът, процедурите или системните грешки и проблеми, ако има такива, не се пренебрегват. 4.3. Необходимо е да се определят и предприемат подходящи коригиращи и превантивни мерки при установяване на дефект в качеството. Ефективността на тези мерки трябва да бъде наблюдавана и оценявана.4.4. Трябва да се прави преглед на записите за дефекти в качеството и редовно да се извършват анализи на тенденциите за индикации за специфични или повтарящи се проблеми, които изискват внимание.5. Изтегляне на продукти от пазара и други действия за намаляване на риска.5.1. Производителят трябва да разполага с писмени процедури за предприемане на действия по изтегляне на продукт от пазара или други действия за намаляване на риска. Трябва редовно да се прави преглед на процедурите и да се актуализират, когато е необходимо.5.2. След пускането на даден ВМП на пазара всяко негово връщане в резултат на установен дефект в качеството му трябва да се разглежда и управлява като изтегляне от пазара. Тази разпоредба не се прилага при връщането или вземането на мостри от продукта от търговската мрежа с цел провеждане на разследване или докладване на дефект в качеството.5.3. Действията по изтегляне на продукти от пазара се организират по начин, който позволява да започнат незабавно и по всяко време. В някои случаи може да се наложи предприемане на действия по изтегляне на продукта още преди да е установена основната причина и степента на дефекта в качеството с цел защита здравето на животните.5.4. Документацията за разпространението на партиди/продукти трябва да е лесно достъпна за лицата, отговорни за изтеглянето на продукти от пазара, и да съдържа информация за търговците на едро и преките им клиенти, включително адрес, телефон и/или факс, в работно и извънработно време, номерата на партидите и доставените количества, както и информация за изнесените ВМП и мостри.5.5. След провеждане на консултация със съответните компетентни органи трябва да се вземе решение до какво ниво изтеглянето на продукта да обхване търговската мрежа, като се има предвид потенциалният риск за животните и въздействието от предложеното изтегляне на продукта. Компетентните органи също трябва да бъдат информирани писмено и в случаите, когато не се предлага изтеглянето на партида с дефект в качеството на продуктите поради изтекъл срок на годност на партидата (например продукти с кратък срок на годност).5.6. Всички заинтересовани компетентни органи трябва да бъдат предварително писмено информирани в случаите, когато предстои изтегляне на даден ВМП от пазара. При сериозен риск за здравето на животните, както и с цел намаляване на риска, могат да се предприемат спешни действия за изтегляне на продукта от пазара още преди уведомяването на компетентните органи. Когато е възможно, трябва да се направят опити за предварително съгласуване на действията по изтегляне на продукта със съответните компетентни органи.5.7. Необходимо е да се направи оценка на въздействието на предложеното изтегляне на продукта върху различните пазари. В случай че изтеглянето на продукта може да окаже различен ефект върху различните пазари, е необходимо да се разработят подходящи специфични мерки за намаляване на риска при всеки отделен пазар, които да бъдат съгласувани със съответните компетентни органи. Решенията за изтегляне от пазара трябва да са съобразени с терапевтичните цели за употребата на продукта и риска от неговия недостиг на съответния пазар, на който няма лицензиран за употреба алтернативен продукт. Всяко решение да не се предприемат действия за намаляване на риска, които обикновено биха били необходими, трябва да бъде предварително съгласувано с компетентния орган.5.8. Изтеглените продукти трябва да бъдат обозначени и да се съхраняват отделно в зона с ограничен достъп, докато бъде взето решение за тяхното направление. За всички изтеглени партиди трябва да бъде направено официално разпореждане, а предприетите действия да се документират. Обосновката за всяко решение за преработване на изтеглените продукти трябва да се документира и да се обсъди със съответния компетентен орган. Също така вземането на решение трябва да е съобразено с оставащия срок на годност за всяка партида, която ще бъде преработена и пусната на пазара.5.9. 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/партиди.5.10. Ефективността на процедурите за изтегляне на продукти трябва да се оценява периодично, за да се потвърди тяхната приложимост. Оценяването трябва да обхваща случаите на изтегляне в рамките на работното и извънработното време, както и да включва препоръки за евентуално прилагане на действия за симулирано изтегляне на продукти от пазара. Оценката на ефективността трябва да бъде обоснована и документирана.5.11. Освен изтеглянето на продукти от пазара могат да се прилагат и други действия за намаляване на риска в контекста на управлението на риск, възникнал от дефект в качеството. Такива действия могат да включват предупредителни съобщения до ветеринарните специалистите във връзка с употребата на продукти с потенциален дефект в качеството. Решения за такива действия трябва да се вземат след разглеждане на всеки случай поотделно и след обсъждане със съответните компетентни органи.  |
| **Раздел IX**СамоинспекцииПринципиСамоинспекциите се извършват за контролиране прилагането и спазванетона изискванията на ДПП в производствения процес и за предприемане нанеобходимите коригиращи мерки. |
| 1. Въпросите, свързани с персонала, помещенията, оборудването,документацията, производството, контрола на качеството,разпространението, дейностите, свързани с оплаквания и изтегляне напродукти от пазара, както и самоинспекциите се проверяват периодично попредварително разработена програма, за да се потвърди съответствието имс принципите за осигуряване на качеството. |
| 2. Самоинспекциите трябва да се провеждат по независим и задълбоченначин 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 трябвада се отразят наблюденията по време на самоинспекцията, а когато енеобходимо - и предложения за корективни мерки. Резултатите отпредприетите корективни мерки също трябва да се документират. |
| **Глава втора**ДОБРА ПРОИЗВОДСТВЕНА ПРАКТИКА ПРИ ПРОИЗВОДСТВО НА АКТИВНИ СУБСТАНЦИИ |
| ВъведениеЦелта на тази глава е да представи насоките по отношение на Добратапроизводствена практика при производството на активни субстанции всъответствие с подходяща система за управление на качеството, даспомогне за осигуряване на съответствието на активните субстанции сизискванията за качество и чистота, за които се претендира или сепредполага, че притежават.В тази глава терминът "производство" включва всички дейности, свързанис получаване на материали, изработване, опаковане, преопаковане,етикетиране, преетикетиране, контрол на качеството, освобождаване,съхранение и разпространение на активните субстанции и съответнитесредства за контрол.Тази глава не обхваща безопасността на персонала, ангажиран впроизводството и опазването на околната среда. Контролът в товаотношение е задължение на производителя.Тази глава не определя изискванията при издаване на лиценз за употребаи не променя изискванията на фармакопеята, не влияе върху възможносттана БАБХ да установява специфични изисквания по отношение на активнитесубстанции, свързани с лиценза за производство или лиценза за употреба.Всички изисквания и задължения в регистрационното досие на ВМП трябвада бъдат изпълнени. |
| 1. Обхват.Тази глава се отнася за производството на активни субстанции за влаганевъв ВМП, за производството на стерилни активни субстанции само доетапа, непосредствено предхождащ стерилизацията на активната субстанция.Стерилизацията и асептичното производство на стерилни активнисубстанции не са обект на тази глава, но трябва да бъдат извършвани всъответствие с изискванията на раздел I от глава трета.При производство на ектопаразитициди за ветеринарномедицинска употребамогат 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 Директива2002/98/ЕС на Европейския парламент и на Съвета, установяваща стандартиза качество и безопасност за събиране, тестуване, преработване,складиране и разпределение на човешка кръв и кръвни компоненти (ОВ L 33от 2003 г.), но включва активни субстанции, които са произведени приизползването на кръв или плазма, като изходни суровини.Тази глава не се прилага за опаковани насипни ВМП.Производителят трябва да посочи и документира основната причина, порадикоято започва производството на активна субстанция. За синтетичнипроцеси това е етапът, в който изходните материали - активнисубстанции, се включват към процеса. За други процеси (напр.ферментация, добиване, пречистване) трябва да се изготвя обосновка завсеки отделен случай.Таблица 1 указва етапите, в които изходният материал - активнатасубстанция, обикновено се въвежда в процеса. От този момент нататък сеприлагат изискванията за ДПП, описани в тази глава, за съответнитеетапи на производство на междинен продукт и/или активна субстанция.Това включва и валидирането на критичните етапи на производственияпроцес, които могат да въздействат на качеството на активнатасубстанция. Когато производителят реши да валидира даден етап отпроцеса, 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 показаниетапи трябва да бъдат завършени. Стриктното прилагане на изискваниятаза ДПП при производството на активни субстанции трябва да нараства сразвитието на процеса от началните към крайните етапи, пречистването иопаковането. Физическите процеси върху активните субстанции, напр.гранулиране, обвиване или физически манипулации във връзка с размера начастиците (смилане, микронизиране), трябва да се извършват най-малкосъгласно изискванията на тази глава.Тази глава не се прилага за етапите, предшестващи включването наизходните суровини за производство на активната субстанция.Таблица 1. Прилагане на изискванията на тази глава при производствотона активни субстанции |
|

|  |  |
| --- | --- |
| Тип производство  | Прилагане на тази глава за етапите (оцветени в сиво), използвани при този тип производство  |
| Химическопроизводство     | Производствона изходнияматериал заактивнисубстанции  | Включване на изходнияматериал в процеса    | Производствона междиненпродукт/и    | Изолиране ипречистване    | Физическаобработка иопаковане   |
| Активнисубстанции,получени отживотинскиизточници  | Събиране наоргани,течности илитъкани   | Раздробяване, смесванеи/или първоначалнаобработка    | Включване наизходнияматериал впроцеса  | Изолиране ипречистване  | Физическаобработка иопаковане  |
| Активнисубстанции,екстрахирани отрастителниизточници  | Събиране нарастения     | Раздробяване ипървоначалнаекстракция/и    | Включване наизходнияматериал впроцеса   | Изолиране ипречистване   | Физическаобработка иопаковане   |
| Билковиекстракти,използваникато активни субстанции  | Събиране нарастения    | Раздробяване ипървоначална екстракция    |       | По-нататъшнаекстракция  | Физическаобработка иопаковане  |
| Активнисубстанции, състоящи се от раздробени или стрити на прахбилки  | Събиране нарастения и/илиотглеждане иприбиране нареколтата | Нарязване/раздробяване       |         |      | Физическаобработка иопаковане   |
| Биотехнология:Ферментация/клетъчно култивиране  | Създаване наглавнаклетъчнабанка иработна клетъчна банка  | Поддържане на работнатаклетъчна банка    | Клетъчнакултура и/илиферментация    | Изолиране ипречистване    | Физическаобработка иопаковане    |
| „Класическа“ферментация за производство на активни субстанции   | Създаване наклетъчнабанка    | Поддържанена клетъчнатабанка    | Включване наклетките въвферментацията    | Изолация ипречистване    | Физическаобработка иопаковане |

  |



|  |
| --- |
| 1. Управление на качеството.Принципи1.1. Качеството трябва да е отговорност на всички лица, свързани спроизводството.1.2. Всеки производител трябва да създаде, документира и прилагаефективна система за управление на качеството, която включва активнотоучастие на ръководния персонал и съответния производствен персонал.1.3. Системата за управление на качеството обхваща организационнатаструктура, процедурите, процесите и ресурсите, както и дейностите,необходими за осигуряване на съответствието на активните субстанции съсспецификациите за качество и чистота. Всички дейности, свързани скачеството, трябва да бъдат дефинирани и документирани.1.4. Трябва да се създаде звено по качеството, което да е независимо отпроизводството и да изпълнява задълженията и на осигуряване накачеството (ОК), и на контрол на качеството (КК). Тази дейност може дасе организира в отделни звена "Осигуряване на качеството" и "Контрол накачеството" или задълженията да се изпълняват от един служител илигрупа служители в зависимост от размера и структурата на организацията.1.5. Лицето, упълномощено да освобождава междинни продукти и активнисубстанции, трябва да бъде точно определено.1.6. Всички дейности, свързани с качеството, трябва да бъдатдокументирани в момента, в който се извършват.1.7. Всяко отклонение от установените процедури трябва да бъдедокументирано и обяснено. Критичните отклонения трябва да бъдатразследвани и заключенията от тях да бъдат документирани.1.8. Не могат да бъдат освобождавани или използвани суровини иматериали, 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 междиннипродукти, чакащи заключението от изпитването).1.9. Трябва да бъдат разработени процедури за своевременно уведомяванена отговорните ръководни лица за резултатите от извършенисамоинспекции, сериозни несъответствия с изискванията на ДПП, дефектина продуктите и свързаните с тях дейности (напр. оплаквания, свързани скачеството, изтегляния, регулативни действия).1.10. За пълно постигане на целите за качество трябва да бъде създаденасистема за качество в съответствие с изискванията за ДПП, контрола накачеството и управление на риска за качеството, която да се прилагаправилно. |
| 2. Управление на риска за качеството.2.1. Управлението на риска за качеството е систематичен процес заоценка, контрол, комуникация и преглед на рисковете за качеството наактивната субстанция. Управлението на риска може да се прилага кактопроспективно, така и ретроспективно.2.2. Системата за управление на риска за качеството трябва дагарантира, че:а) оценката на риска за качеството се основава на научни познания, опитс производствения процес и да е насочена към защита здравето на хоратаи животните във връзка с използването на активната субстанция;б) степента на предприетите мерки, прилагането и документирането напроцеса по управление на риска за качеството са съпоставими съсстепента на риска. |
| 3. Задължения на звеното, отговорно за качеството.3.1. Звеното, отговорно за качеството, трябва да бъде ангажирано свсички дейности, свързани с качеството.3.2. Звеното трябва да преглежда и одобрява всички документи, имащиотношение към качеството.3.3. Основните отговорности на независимото звено по качеството нетрябва да бъдат делегирани. Тези отговорности трябва да са в писменаформа 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 извънконтрола 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 лабораторнитеанализи за всички критични етапи на процеса преди освобождаването наактивни субстанции за продажба;г) гарантиране, че при наличие на критични отклонения е проведеноразследване и са предприети мерки за тяхното отстраняване;д) одобряване на всички спецификации и основни производствениинструкции;е) одобряване на всички процедури, свързани с качеството на междиннитепродукти и на активните субстанции;ж) гарантиране, че се извършват самоинспекции;з) одобряване на производителите на междинни продукти и активнисубстанции при възлагателни договори;и) одобряване на промените, които е възможно да повлияят върхукачеството 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 проведеноразследване и са предприети коригиращи мерки;м) гарантиране, че се прилагат ефективни системи за поддръжка икалибриране на критичното оборудване;н) гарантиране, че са извършени необходимите изпитвания на материалитеи резултатите от тях са докладвани;о) гарантиране наличието на данни за стабилност, потвърдени приповторно изпитване или при изтичане срока на годност, както и условиятана 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 писменаформа и да включват най-малко следните дейности:а) изготвяне, преразглеждане, одобряване и разпространение наинструкциите за производство на междинни продукти и активни субстанциисъгласно писмени процедури;б) производство на активни субстанции, а когато е необходимо - и намеждинни продукти, в съответствие с одобрените инструкции;в) преглед на всички документи при производството на партидата игарантиране, че те са надлежно попълнени и подписани;г) гарантиране, че всички отклонения при производството са докладвани иоценени и че критичните отклонения са разследвани и заключенията садокументирани;д) проверка, че производственото оборудване е чисто, а когато енеобходимо - и дезинфекцирано;е) проверка за извършване на необходимото калибриране, документиране исъхранение на записите;ж) проверка за поддържането на помещенията и оборудването съгласноизискванията и за своевременното изготвяне на протоколи и водене надневници;з) гарантиране, че протоколите от валидирането и докладите сапрегледани и одобрени;и) оценяване на предложени промени в продукт, процес или оборудване;к) проверка за квалифицирането на новата и съответно на модифициранатаапаратура и оборудване. |
| 5. Самоинспекции.5.1. За да се удостовери, че производството на активни субстанции е всъответствие с изискванията за ДПП, трябва периодично да бъдатпровеждани самоинспекции съгласно утвърден график.5.2. Данните от самоинспекцията и съответните корективни мерки трябвада бъдат документирани и доведени до знанието на отговорните длъжностнилица в производственото предприятие. Одобрените корективни мерки трябвада бъдат проведени своевременно и ефективно. |
| 6. Преглед на качеството на продукта.6.1. Необходимо е да се провеждат редовни прегледи на качеството наактивните субстанции с цел потвърждаване постоянството и стабилносттана процеса. Прегледите трябва да се извършват и документират всякагодина и да включват най-малко преглед на:а) критичния контрол по време на производствения процес (in-process) ирезултатите от критичните тестове на активни субстанции;б) всички партиди, които не са в съответствие с утвърденитеспецификации;в) всички критични отклонения или несъответствия и на свързаните с тяхразследвания;г) всички промени, свързани с процесите или методите за анализ;д) резултатите от програмата за мониторинг на стабилността;е) всички изтеглени партиди и оплаквания, свързани с качеството;ж) адекватността на корективните мерки.6.2. Резултатите от прегледа трябва да се оценят и да се изготвизаключение за необходимостта от предприемане на корективни мерки илиревалидиране. Причините за корективните мерки трябва да бъдатдокументирани. Одобрените корективни мерки трябва да бъдат проведенисвоевременно 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 намеждинни продукти и активни субстанции.7.1.2. Отговорностите на персонала, зает в производството на междиннипродукти и активни субстанции, трябва да бъдат точно определени вписмена форма.7.1.3. Периодично трябва да се провежда обучение на персонала отквалифицирани експерти, което да включва най-малко изискванията за ДППи конкретните отговорности на служителите, свързани с изпълнението нафункциите им. Данните от проведените обучения трябва да се записват исъхраняват. 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 доброздравословно състояние.7.2.2. Персоналът трябва да носи чисто облекло, подходящо заизвършваните производствени дейности, в които участва. Облеклото трябвапериодично да се сменя. Когато е необходимо, персоналът трябва да носидопълнително защитно облекло на главата, лицето и ръцете, за да сепредпазят междинните продукти и активните субстанции от замърсяване.7.2.3. Персоналът трябва да избягва директния контакт с междиннитепродукти или активните субстанции.7.2.4. Пушенето, храненето, пиенето, дъвченето и съхранението на хранатрябва да бъде ограничено в точно определени и ясно обозначени за целтаместа, отделени от производствените зони.7.2.5. Лице от персонала, което страда от заразно заболяване или имаотворени рани по откритите части на тялото, не трябва да извършвадейности, при които може да се наруши качеството на активнатасубстанция. Когато се установи, че лице от персонала е с очевиднозаболяване или има открити рани по тялото, установени чрез медицинскипреглед или от лице от ръководството на предприятието, не трябва дабъде допускано да извършва дейности, при които здравословното мусъстояние да се отрази негативно върху качеството на активнатасубстанция, до момента, в който състоянието му се подобри илимедицинско лице удостовери, че работата му не би застрашила сигурносттаили качеството на активната субстанция.7.3. Консултанти.7.3.1. Консултантите по производството и контрола на междиннитепродукти или активни субстанции трябва да притежават подходящообразование, обучение и опит, за да могат да дават консултации поопределената 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 междиннипродукти и активни субстанции, трябва да бъдат разположени, проектирании изградени по начин, който да улеснява почистването, поддръжката ипроизводствените дейности, в съответствие с вида и етапа напроизводство. Оборудването трябва да бъде конструирано по начин, койтонамалява до минимум риска от замърсяване. Когато за междинните продуктиили активните субстанции има одобрени микробиологични спецификации,оборудването трябва да бъде проектирано така, че да ограничаваизлагането на продуктите на нежелано микробиологично замърсяване.8.1.2. Сградите и помещенията трябва да разполагат с достатъчнопространство за подходящото разполагане на оборудването и материалите,за да се предотврати смесване и замърсяване.8.1.3. В случай че оборудването (напр. затворена или ограниченасистема) осигурява адекватна защита на материала, то може да бъдеинсталирано извън производствените помещения.8.1.4. Потокът материали и персонал, преминаващ през сградата илипомещенията, трябва да бъде планиран така, че да се избегнат смесванияили замърсяване.8.1.5. Трябва да има определени зони или други системи за контрол наследните дейности:а) получаване, идентификация, вземане на проби и поставяне подкарантина на входящите суровини и материали, които ще бъдат освободениили отхвърлени;б) поставяне под карантина на междинните продукти и активнитесубстанции преди тяхното освобождаване или отхвърляне;в) вземане на проби от междинни продукти и активни субстанции;г) съхранение на отхвърлените материали до момента на вземане наокончателно 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, кактои тоалетни за персонала. Тези помещения трябва да бъдат снабдени стопла и студена вода, сапун или препарат за измиване, устройство заизсушаване на ръцете или кърпи за еднократна употреба. Санитарнитепомещения трябва да бъдат отделени от производствените помещения и даса леснодостъпни. При необходимост трябва да бъдат осигурени ипомещения за вземане на душ и/или смяна на облеклото.8.1.7. Лабораторните зони трябва да бъдат отделени от производственитезони. Някои лаборатории, по-специално тези за контрол по време напроизводствения процес (in-process), могат да бъдат разположени впроизводствените зони, при условие че производствените дейности невлияят неблагоприятно върху прецизността на лабораторните измервания, илабораторията и дейностите, извършвани в нея, не влияят неблагоприятнона производствения процес на междинни продукти и активни субстанции.8.2. Производствени средства.8.2.1. Всички производствени средства, които могат да повлияят накачеството на продукта (напр. пара, газ, сгъстен въздух, отопление,вентилация и климатични инсталации), трябва да бъдат квалифицирани иконтролирани по подходящ начин и в случай на отклонения от определенитестойности се предприемат съответните мерки. Необходимо е да има наличничертежи на системите на тези средства.8.2.2. При необходимост трябва да се осигурят адекватни системи завентилация и филтриране на въздуха. Тези системи трябва да сапроектирани и изградени така, че да се намалят до минимум рисковете отзамърсяване и кръстосано замърсяване и да включват оборудване законтрол 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 активнитесубстанции са изложени на въздействие от околната среда.8.2.3. Когато въздухът в производствените зони е циркулационен, трябвада се вземат съответните мерки за контрол на риска от замърсяване икръстосано замърсяване.8.2.4. Постоянно инсталираните тръбопроводи трябва да бъдатидентифицирани по подходящ начин. Това може да бъде постигнато чрезидентификация с индивидуални линии, документация, системи за компютъренконтрол или други средства. Тръбопроводите трябва да бъдат разположенитака, че да се избегнат рисковете от замърсяване на междинните продуктиили активните субстанции.8.2.5. Канализационните тръби трябва да са с подходящ размер и да бъдатснабдени с въздушен отвор или подходящо устройство, за да бъдепредотвратено обратно изтичане.8.3. Вода.8.3.1. Трябва да бъде доказано, че водата, използвана припроизводството на активни субстанции, е подходяща за тази цел.8.3.2. В случай че не е посочено друго, водата трябва да съответстванай-малко на изискванията на Световната здравна организация (СЗО) закачество на питейната вода.8.3.3. Когато питейната вода не е с необходимото качество запроизводство на активни субстанции и има по-строги химични и/илимикробиологични изисквания за качество на водата, трябва да бъдатутвърдени спецификации за физико-химични свойства, общо микробно число,нежелани организми и/или ендотоксини.8.3.4. В случаите, при които водата, използвана в производственитепроцеси, се подлага на допълнително обработване от производителя, за дасе постигне определено качество, процесът на обработка трябва да бъдевалидиран 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 стериленлекарствен продукт, водата, използвана в етапа на финално изолиране ипречистване, трябва да бъде наблюдавана и контролирана за общо микробночисло, нежелани организми и ендотоксини.8.4. Специално предназначени помещения и мощности.8.4.1. За производството на силно сенсибилизиращи субстанции (напр. пеницилини и цефалоспорини) трябва да бъдат осигурени специалнопредназначени, ограничени и отделени производствени зони, коитовключват съоръжения за обработка на въздуха и/или оборудване за тозипроизводствен процес.8.4.2. Специални производствени зони трябва да бъдат осигурени и вслучаите, когато се работи с материал от инфекциозно естество, силнофармакологично активен или токсичен материал (напр. някои стероиди илицитотоксични антиканцерогенни агенти), освен в случаите, когатопроизводителят е изготвил и прилага утвърдени и валидирани процедури започистване и/или инактивиране.8.4.3. Трябва да се прилагат подходящи мерки за предотвратяване накръстосаното замърсяване при движението на персонал, материали и др. отедна зона в друга.8.4.4. Производствени дейности (вкл. претегляне, смилане или опаковане)на високотоксични нефармацевтични материали (напр. хербициди илипестициди) не трябва да се извършват в сградите и/или с оборудването,предназначено за производството на активни субстанции. Обработката исъхранението на високотоксичните нефармацевтични материали трябва да сеизвършват извън помещенията за производство и съхранение на активнисубстанции.8.5. Осветление.Във всички зони трябва да бъде осигурено подходящо осветление заулесняване почистването, поддръжката и същинските операции.8.6. Канализация и отпадъци.8.6.1. Каналните води, сметта и останалите отпадъци (твърди, течни илигазообразни странични продукти от производството) във и от сградите иплощите в непосредствена близост до производствените помещения трябвада бъдат своевременно отстранени по сигурен и хигиеничен начин.Контейнерите и/или тръбопроводите за отпадъчни материали трябва дабъдат ясно обозначени.8.7. Хигиенизиране и поддръжка.8.7.1. Сградите, използвани за производство на междинни продукти иактивни субстанции, трябва да се поддържат в добро хигиенно състояние исвоевременно да се ремонтират.8.7.2. Трябва да бъдат установени писмени процедури, с които севъзлагат отговорностите за хигиенизиране и се посочват графиците започистване, начините, оборудването и материалите, които се използват започистване на помещенията и оборудването.8.7.3. При необходимост трябва да бъдат разработени писмени процедури иза използването на подходящи родентициди, инсектициди, фунгициди,фумиганти и почистващи и дезинфекциращи продукти, за да се предотвратизамърсяването на оборудването, суровините, материалите за опаковане иетикетиране, междинните продукти и активните субстанции. |
| 9. Производствено оборудване.9.1. Дизайн и конструкция.9.1.1. Оборудването, използвано за производство на междинни продукти иактивни субстанции, трябва да бъде с подходящ дизайн и размери и да епоставено 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 активнитесубстанции, да не променят качеството им извън границите, посочени всъответните спецификации.9.1.3. Производственото оборудване трябва да бъде използвано само заоперациите, за които е предназначено.9.1.4. Главното оборудване (напр. реактори и контейнери за съхранение)и постоянно инсталираните производствени линии за производство намеждинни продукти и активни субстанции трябва да бъдат обозначени поподходящ начин.9.1.5. Всички вещества, свързани с работата на оборудването (напр.смазочни вещества, затоплящи течности или охладители) не трябва да иматконтакт с междинните продукти или активните субстанции, за да недоведат до промени в качеството им извън границите, посочени всъответните спецификации. Всички отклонения трябва да бъдат оценявани,за да се гарантира недопускането на неблагоприятни влияния върхуматериала. Препоръчва се използването на смазочни вещества и масла скачества като тези, предвидени за хранителни цели.9.1.6. Когато е необходимо, трябва да се използва затворено илиизолирано оборудване. Когато се използва открито оборудване илиоборудването се отваря, трябва да бъдат взети допълнителни предпазнимерки за намаляване риска от замърсяване.9.1.7. Трябва да бъдат поддържани актуални схеми на оборудването икритичните инсталации (напр. контролно-измервателните уреди и системи).9.2. Почистване и поддръжка на оборудването.9.2.1. Трябва да бъдат разработени и утвърдени графици и процедури,включващи възлагане на отговорностите за профилактична поддръжка наоборудването.9.2.2. Трябва да бъдат утвърдени писмени процедури за почистване наоборудването и последващото му пускане за производство на междиннипродукти и активни субстанции. Процедурите за почистване наоборудването трябва да бъдат детайлно разписани, за да бъде даденавъзможност на операторите да почистват всякакъв тип оборудване повъзпроизводим 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 напочистващите 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 предиизползването му;ж) проверка за чистота на оборудването непосредствено преди използване;з) определяне на максималното време между края на процеса ипочистването на оборудването.9.2.3. Оборудването и приборите трябва да бъдат почиствани,съхранявани, а когато е необходимо - и дезинфекцирани илистерилизирани, за да се предпазят от замърсяване или наличие наматериал от предишно производство, който може да промени качеството намеждинните продукти или активните субстанции, определено от съответнитеспецификации.9.2.4. Когато оборудването е предназначено за непрекъснато производствоили производство на последователни партиди от един и същ междиненпродукт или активна субстанция на кампаниен принцип, то трябва да бъдепочиствано на подходящи интервали, за да се предотврати натрупванетоили преносът на замърсители (напр. разпадни субстанции или нежеланониво на микроорганизми).9.2.5. Оборудването, което не е предназначено само за определен видпроизводство, трябва да се почиства между производствата на различнитепродукти, за да се предотврати кръстосано замърсяване.9.2.6. Трябва да се определят и прилагат критерии за приемане наостатъчните материали, за избор на процедури за почистване и заизползване на почистващи агенти.9.2.7. Оборудването трябва да бъде идентифицирано с подходящи средствапо 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 постандарти. Когато има сертифицирани стандарти, стандартът закалибриране на оборудването трябва да съответства на тях.9.3.3. Документацията от калибриранията трябва да бъде съхранявана.9.3.4. Статусът на калибриране на критичното оборудване трябва да бъдеизвестен и да може да бъде удостоверен.9.3.5. Не трябва да се използва оборудване, чието калибриране несъответства на стандарта.9.3.6. Отклоненията от одобрените стандарти за калибриране накритичното оборудване трябва да бъдат разследвани, за да се преценидали могат да повлияят на качеството на междинните продукти и/илиактивните субстанции, произведени с това оборудване, след последнотокалибриране.9.4. Компютризирани системи.9.4.1. Компютризираните системи, свързани с ДПП, трябва да бъдатвалидирани. Обхватът на валидирането зависи от вида, сложността икритичността на приложение на компютърните системи.9.4.2. Трябва да бъдат извършени подходящи инсталационни и операционни квалификации, които да докажат пригодността на компютърния хардуер исофтуер за изпълнение на определените задачи.9.4.3. Когато закупеният софтуер е бил квалифициран, за него не сеприлага същото ниво на изпитване. Когато съществуващата система не ебила валидирана по време на инсталирането й, може да бъде извършеноретроспективно валидиране при наличие на необходимата документация.9.4.4. Компютризираните системи трябва да разполагат с достатъчно нивона защита за недопускане на нерегламентиран достъп или промени вданните. Необходимо е извършването на проверки за недопускане напропуски в данните (напр. при изключване на системата и незапаметяванена 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 извършвасъгласно писмени процедури.9.4.6. Когато се въвеждат на ръка данни с критично значение, енеобходима допълнителна проверка на точността им от втори оператор илиот самата система.9.4.7. Инциденти, свързани с компютризираните системи, които могат даповлияят на качеството на междинните продукти или активните субстанции,на сигурността на записите или на резултатите от тестовете, трябва дабъдат документирани и разследвани.9.4.8. Промените в компютризираните системи трябва да бъдат извършванисъгласно утвърдена процедура и трябва да бъдат одобрени, документирании тествани. За всички промени се водят записи, вкл. и за изменения иподобрения, направени в хардуера, софтуера и други критични елементи насистемата. Тези записи трябва да доказват, че системата се поддържа и евалидирана.9.4.9. Когато авария или грешка в системата може да доведе донеобратима загуба на данни, трябва да бъде осигурена система завъзстановяване или архивиране на данните (напр. резервно копиране).Трябва да се прилага система за гарантиране сигурността на данните въввсички компютризирани системи.9.4.10. Данните могат да бъдат записвани и чрез друго средство катодопълнение към компютърната система. |
| 10. Документация и записи.10.1. Система за документиране и спецификации.10.1.1. Всички документи, свързани с производството на междиннипродукти и на активни субстанции, трябва да бъдат изготвени,прегледани, одобрени и разпространени съгласно писмени процедури. Тезидокументи трябва да бъдат на хартиен или електронен носител.10.1.2. Издаването, прегледът, заменянето и изтеглянето на всичкидокументи трябва да бъде контролирано чрез поддържане на архив наизвършените промени.10.1.3. Трябва да бъде утвърдена процедура за съхранение на документи(напр. доклади от внедряване, доклади за технически трансфери, докладиот валидиране на процеси, доклади за обучения, производствени доклади,партидни досиета, доклади от извършван контрол и доклади заразпространение). Срокът на съхранение на документите трябва да бъдеточно определен.10.1.4. Всички документи от производството, контрола иразпространението на дадена партида се съхраняват най-малко една годинаслед изтичане на срока й на годност. Документите за партида активнасубстанция, на която е проведено повторно изпитване, се съхраняватнай-малко три години, след като партидата е била разпространена.10.1.5. Попълването на документите трябва да се извършва по незаличимначин и на определени за това места веднага след извършване насъответните дейности, като в документите се идентифицира лицето, коетое извършило дейността. Коригирането на изготвени вече записи трябва дабъде извършвано така, че да се чете и първоначалният текст, като сепосочва датата на поправката и инициалите на лицето, което я еизвършило.10.1.6. По време на съхранение оригинали или копия на документи тетрябва да се намират постоянно на местата, където са се извършвалидейностите, описани в тях. Допуска се достъпът до документите да сеосъществява по електронен или друг начин и от друго място.10.1.7. Спецификации, инструкции, процедури и записи могат да сесъхраняват в оригинал или като фотокопия, микрофилм, микрофиш или другиточни копия на оригиналните записи. Когато се използва електронен архивили техники с умален мащаб (напр. микрофилми), е необходимо подходящооборудване за изтегляне на данните с възможност да се отпечатва копиена 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 етикетиране. Може да бъдатутвърдени спецификации и за някои други материали (напр. средства заподпомагане на процеса, уплътнители или материали, използвани по времена производството на междинни продукти и активни субстанции), коитомогат да повлияят критично върху качеството. Трябва да бъдат утвърденикритерии за контрол по време на производствения процес (in-process).10.1.9. Когато в документите се използват електронни подписи, те трябвада бъдат удостоверени и защитени по подходящ начин.10.2. Почистване на оборудването и документиране.10.2.1. Записите за използването, почистването, дезинфекцията и/илистерилизацията и поддръжката на основното оборудване трябва да съдържатдатата, часа, наименование на продукта и партидния номер на всякапроизведена с него партида, както и име на лицето, извършилопочистването и поддръжката.10.2.2. Когато оборудването е определено за производство на определенвид междинен продукт или активна субстанция, не са необходими отделнизаписи, ако при производството на партидите междинни продукти илиактивни субстанции се спазва последователност, която може да бъдепроследена. В този случай записите от почистването, поддръжката иизползването на оборудването могат да са част от партиднатадокументация или се съхраняват отделно.10.3. Данни за суровините, междинните продукти, материалите заопаковане и етикетиране на активните субстанции.10.3.1. Записите трябва да включват:а) наименованието на производителя, идентичност и количество на всякадоставка от партида суровини, междинни продукти или материали заопаковане и етикетиране на активните субстанции; наименованието надоставчика, контролния му номер или друг идентификационен номер;номера, издаден при получаване на доставката, и датата на получаванетой;б) резултатите от проведените тестове или изпитвания заедно снаправените заключения;в) данните за проследяване използването на материалите (напр. влаганетоим в производството);г) резултатите от проведените изпитвания и от прегледа на материалитеза опаковане и етикетиране на активните субстанции за съответствие сутвърдените спецификации;д) окончателното решение за отхвърляне на суровини, междинни продуктиили материали за опаковане и етикетиране на активни субстанции.10.3.2. Трябва да се поддържат каталози от мостри на одобрени етикетиза сравняване с отпечатваните етикети.10.4. Основни производствени инструкции.10.4.1. За гарантиране на еднакво качество при производството на всичкипартиди е необходимо да се изготвят основни производствени инструкцииза всеки междинен продукт и активна субстанция, които са датирани иподписани от определен служител. Инструкциите трябва да бъдат проверениот служител от звеното, отговорно за качеството, който удостоверяваизвършването на проверката с дата и подпис.10.4.2. Основните производствени инструкции съдържат:а) наименованието на междинния продукт или активната субстанция, коитосе произвеждат, както и референтен код за справка с идентификационниядокумент - ако това е необходимо;б) пълен списък на изходните суровини и междинните продукти, обозначенисъс специфични наименования или кодове, за да могат да се идентифициратконкретни качествени характеристики;в) точен запис на количеството или съотношението на всяка суровина илимеждинен продукт, който ще се ползва, вкл. мерната единица; когатоколичеството не е строго определено, трябва да се посочат изчислениятаза размера на всяка партида или параметрите на съответния производственпроцес; когато е необходимо, се включват и отклоненията в количеството;г) посочване на мястото на производство и основното производственооборудване, 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 производственияпроцес (in-process) със съответните критерии - когато е необходимо;гг) периодите от време за изпълнение на отделните производствени етапии/или пълния процес - когато е необходимо;дд) очакван добив на съответните производствени етапи или в определенимоменти;е) специални указания или предпазни мерки, които трябва да се спазватили препращане към тях - когато е възможно;ж) указания за съхранение на междинния продукт или активнатасубстанция, материалите за опаковане и етикетиране, за гарантиране нагодността им за употреба и специални условия на съхранение съссъответните времеви ограничения, ако има такива.10.5. Партидна производствена документация.10.5.1. Партидна производствена документация се изготвя за всекимеждинен продукт или активна субстанция и съдържа информацията,свързана с производството и контрола на всяка партида. Партиднатапроизводствена документация трябва да бъде проверена преди издаване, зада се гарантира правилната версия и че копието на съответната основнапроизводствена инструкция е коректно и четливо. Когато документ отпартидната производствена документация е изготвен като отделна част отосновния документ, този документ трябва да съдържа препращане къмактуалната основна производствена инструкция, която се използва.10.5.2. Документацията трябва да бъде обозначена с уникален партиденили идентификационен номер, датирана и подписана при издаване. Принепрекъснато производство продуктовият код заедно с датата и часа можеда служи като уникален идентификационен номер до определяне наокончателен номер.10.5.3. Документацията относно данните от изпълнението на всяка важнастъпка в производствения процес на партидата (производствени иконтролни 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 илидруги 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 проверяващивсяка 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 активнасубстанция;к) представителен етикет на активната субстанция или междинния продукт,ако е освободен за продажба;л) всяко констатирано отклонение, неговото развитие, проведеноразследване (ако е необходимо) или препращане към това разследване, акосе съхранява отделно;м) резултати от тестовете преди освобождаване.10.5.4. Трябва да бъдат изготвени и спазвани писмените процедури заразследване на критични отклонения или несъответствия съсспецификацията при партида междинен продукт или активна субстанция.Разследването трябва да обхваща и други партиди, които е възможно да сасвързани с конкретното отклонение или несъответствие.10.6. Документация от лабораторен контрол.10.6.1. Записите от лабораторния контрол трябва да включват пълнитеданни, получени от всички проведени изпитвания, за да се гарантира, чепродуктите отговарят на установените спецификации и стандарти, вкл.проучвания и анализи, както следва:а) описание на пробите за анализ, вкл. името на материала илиизточника, партиден номер или друг отличителен код, дата на вземане напробата, а когато е необходимо - и количеството и датата на получаванена 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 еописано в метода; данни или препращане към подготовката и анализиранетона референтни стандарти, реактиви и стандартни разтвори;г) пълен запис на необработените данни, получени по време на всякоизпитване, като допълнение към диаграми, схеми и спектри отлабораторното оборудване, съответно обозначени, за да идентифициратконкретния изследван материал и партида;д) запис на всички изчисления, свързани с изпитването, включващи мерниединици, коефициенти на превръщане и коефициенти на еквивалентност;е) резултатите от проведените изпитвания и сравнение с установенитекритерии за приемане;ж) подпис на лицето, което е извършило всяко изпитване, и датата, накоято изпитването е извършено;з) дата и подпис на второ лице, удостоверяващ, че оригиналните данни сапрегледани 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, уредиза 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 запреглед и одобрение на партидната производствена документация и даннитеот лабораторния контрол, вкл. опаковане и етикетиране, за да сегарантира, че междинният продукт или активната субстанция съответстватна утвърдените спецификации, преди партидата да бъде освободена.10.7.2. Партидната производствена документация и данните отлабораторния контрол на критични етапи от производствения процес трябвада бъдат прегледани и одобрени от звеното, отговорно за качеството,преди партидата активна субстанция да бъде освободена илиразпространена. Производствената документация и данните от лабораторнияконтрол на некритични производствени етапи може да бъдат прегледани отквалифициран персонал от производственото или друго звено, следвайкипроцедурите, одобрени от звеното, отговорно за качеството.10.7.3. Всички отклонения, разследвания и доклади във връзка сотклонения от спецификациите трябва да бъдат преглеждани като част отпрегледа на партидната производствена документация предиосвобождаването на партидата.10.7.4. Звеното, отговорно за качеството, може да делегира напроизводственото звено отговорността и правото за освобождаване намеждинни продукти с изключение на тези, които са извън контрола напроизводителя. |
| 11. Управление на суровините и материалите.11.1. Общ контрол.11.1.1. Трябва да бъдат изготвени и изпълнявани писмени процедури заприемане, идентифициране, поставяне под карантина, съхранение,управление, вземане на проби, изпитване и одобряване или отхвърляне насуровините и материалите.11.1.2. Производителите на междинни продукти и/или активни субстанциитрябва да имат система за оценяване на доставчиците на суровини иматериали с критично значение.11.1.3. Материалите и суровините трябва да бъдат закупувани по одобренаспецификация от доставчици, одобрени от звеното, отговорно закачеството.11.1.4. Когато доставчикът на суровини и материали с критично значениене е техен производител, името и адресът на производителя трябва дабъдат известни на производителя на междинен продукт и/или активнасубстанция.11.1.5. Промяната на доставчика на критични суровини и материали трябвада се извършва съгласно т. 17.11.2. Получаване и поставяне под карантина.11.2.1. При получаване и преди приемане всеки контейнер или групаконтейнери с материали или суровини трябва да бъдат визуално проверениза коректно етикетиране (вкл. сравняване на наименованието, използваноот доставчика, и това от самия производител, ако се различават) заповреди, счупени пломби и следи от подправяне или контаминация.Материалите и суровините трябва да останат под карантина, докато севземат пробите, приключи изпитването и съответно бъдат освободени заупотреба.11.2.2. Преди входящите суровини и материали да бъдат смесени с тези вналичност (напр. разтворители или наличности в силози), трябва да бъдатидентифицирани като съответстващи, да бъдат изследвани - ако енеобходимо, и освободени. Трябва да има утвърдени процедури запредотвратяване поставянето на входящи материали погрешка при веченалични такива.11.2.3. Когато за доставка на насипни суровини не се използватспециално предназначени контейнери, трябва да са налице гаранции заотсъствието на кръстосано замърсяване. За гаранция се счита наличиетона 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 поподходящ начин.11.2.5. Всеки контейнер или група контейнери (партиди) суровини иматериали трябва да бъде отделен и идентифициран с отличителен код,партиден номер или номер на получаване. Той трябва да бъде ползван прирегистриране разположението на всяка партида. Трябва да има наличнасистема за идентифициране статуса на всяка партида.11.3. Вземане на проби и изпитване на входящите производствени суровинии материали.11.3.1. Трябва да бъде извършено най-малко едно изпитване за доказванена идентичността на всяка партида суровини и материали с изключение наматериалите и суровините, описани в т. 11.3.3. Вместо изпитване може дасе ползва сертификат за анализ на доставчика, при условие чепроизводителят разполага със система за оценяване на доставчици.11.3.2. Одобряването на доставчик трябва да включва оценка, която даванеобходимите доказателства (например история на качеството), чепроизводителят може постоянно да осигурява материали, съответстващи наспецификациите. Трябва да се проведат пълни анализи на най-малко трипартиди, преди да се редуцират вътрешните (за предприятието) анализи.Въпреки това като минимално изискване е необходимо да се извършва презопределени интервали пълен анализ, а резултатите да бъдат сравнявани стези от сертификата за анализ. Надеждността на сертификатите за анализтрябва да бъде проверявана редовно през определени интервали.11.3.3. Помощни материали, опасни или силнотоксични суровини, другиспециални материали или материали, прехвърлени в друго звено в рамкитена контрола на предприятието, не е необходимо да бъдат изпитвани, акоима сертификат за анализ от производителя, който показва, че тезисуровини и материали съответстват на утвърдените спецификации.Визуалната проверка на контейнерите, етикетите и записът на партиднитеномера спомагат за установяването на идентичността на тези суровини иматериали. Липсата на проверка на място на суровините и материалитетрябва да бъде обоснована и документирана.11.3.4. Взетите проби трябва да са представителни за партидата суровинаили материал, от която са взети. Методите за вземане на проби трябва даопределят броя на контейнерите, от които трябва да се вземат пробите,от коя част от тях и количеството на пробата. Броят на контейнерите, откоито трябва да се вземе проба, както и размерът на пробата сеопределят съгласно плана за вземане на проби, който е съобразен скритичността на суровината или материала, тяхната променливост, историяна качеството на доставчика и количеството, необходимо за анализ.11.3.5. Вземането на проба трябва да бъде извършвано на определени зацелта места и в съответствие с утвърдени процедури, за да сепредотврати 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 бъдатотваряни 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 исъхранявани така, че да се предотврати тяхното разваляне, замърсяване икръстосано замърсяване.11.4.2. Суровините, съхранявани в бурета от пресован картон, торби иликутии, не трябва да бъдат съхранявани на пода, а на място, което еудобно и видимо.11.4.3. Материалите и суровините трябва да бъдат съхранявани приусловия и за период от време, които да не повлияват неблагоприятнокачеството им. Трябва да се контролира спазването на принципанай-старите наличности от материали и суровини да бъдат използванипърви.11.4.4. Някои материали и суровини, поставени в подходящи контейнери,могат да се съхраняват на открито, при условие че идентификационните иметикети остават четливи и контейнерите се почистват преди отваряне иупотреба.11.4.5. Отхвърлените материали и суровини трябва да бъдатидентифицирани и контролирани чрез система за карантиниране, чиято целе 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 иливлага). |
| 12. Производство и контрол на производствения процес.12.1. Производствени операции.12.1.1. Изходните суровини за производство на междинни продукти иактивни субстанции трябва да бъдат претегляни или оразмерявани приподходящи условия, които не повлияват на годността им за употреба.Пособията за претегляне и измерване трябва да бъдат с подходяща зацелта точност.12.1.2. Когато суровината е отделена за по-нататъшна употреба припроизводствените операции, тя трябва да се получава в подходящконтейнер, 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 илиразделяне, трябва да бъдат определени или подложени на съответнияконтрол. Преди употреба производственият персонал трябва да потвърди,че и суровините и материалите са същите, които са специфицирани впартидната документация на предвидения за производство междинен продуктили активна субстанция.12.1.4. Други критични дейности също трябва да бъдат определени илиподложени на съответния контрол.12.1.5. Реалните добиви на определени етапи от производствения процестрябва да бъдат сравнени със съответните очаквани добиви. Очакванитедобиви в съответните им рамки трябва да бъдат установени на базата напредишни лабораторни или производствени данни или данни отекспериментално производство. Отклонения в добива, свързани с критичниетапи от производството, трябва да бъдат разследвани, за да се определиевентуалният или действителният им ефект върху качеството насъответните партиди.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 отоборудването трябва да е отбелязан или върху отделните елементи, иличрез подходящ документ, компютърна контролна система или други средства.12.1.8. Суровините и материалите, които ще се подлагат на преработкаили повторна обработка, трябва да бъдат надлежно контролирани, за да сепредотврати неразрешена употреба.12.2. Времеви ограничения.12.2.1. Ако в основната производствена инструкция са посочени времевиограничения, те трябва да бъдат спазвани, за да се осигури качествотона междинния продукт или активната субстанция. Отклоненията трябва дабъдат документирани и оценявани. Не е необходимо да се определятвремеви ограничения, когато е необходимо достигането на точноопределена стойност (напр. достигане на определено рН, хидрогениране,сушене до определени в спецификация параметри), тъй като завършванетона реакциите или производствените етапи са в зависимост от вземането напроби за контрол по време на производствения процес и изследването им.12.2.2. Междинните продукти, за които е необходимо по-нататъшнопреработване, трябва да се съхраняват при подходящи условия, за да сегарантира 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 нанапредъка и контрол на процеса в производствените етапи, на които седължи променливостта в качествените характеристики на междиннитепродукти и активните субстанции. Междинният контрол по време напроизводствения процес и критериите за одобрението му трябва да сеопределят на базата на информация, получена на етапа на разработване напродукта, или стари данни.12.3.2. Критерият за приемане, видът и обхватът на изпитването зависятот типа на междинния продукт или активната субстанция, която сепроизвежда, реакцията или производствения етап, както и от степента навлияние на съответния процес върху качеството на продукта. Степента наконтрол на производствения процес може да е по-ниска в по-ранните етапина производство, а в по-късните етапи (например изолиране ипречистване) - по-висока.12.3.3. Критичният контрол по време на производствения процес(in-process) и мониторингът на критичните процеси, вкл. контролнитеточки 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 отпроизводствения персонал, а процесът да се регулира без предварителноодобрение от звеното, отговорно за качеството, когато корекциите сеизвършват в определени рамки, одобрени от това звено. Всички анализи ирезултати трябва да бъдат подробно документирани като част отпартидната документация.12.3.5. Методите за вземане на проби при контрола по време напроизводствения процес (in-process) от материали, междинни продукти иактивни субстанции трябва да бъдат описани в процедури. Плановете ипроцедурите за вземане на проби трябва да бъдат базирани нанаучнообосновани практики.12.3.6. Вземането на проби при междинния контрол трябва да се извършвасъгласно утвърдени процедури за предотвратяване замърсяването наматериала, от който се взема проба, други междинни продукти или активнисубстанции.12.3.7. Разследвания за отклонение от спецификациите, установени прианализи от междинния контрол, не са необходими, когато те са извършенис цел мониторинг и/или регулиране на процеса.12.4. Смесване на партиди междинни продукти или активни субстанции.12.4.1. Смесването е процес на комбиниране на суровини в рамките наедна и съща спецификация с цел постигане на хомогенен междинен продуктили активна субстанция. Смесването на части от единични партиди повреме на производствения процес (напр. събиране на няколкоцентрофугирани количества от една кристализационна партида) иликомбиниране на части от няколко партиди за по-нататъшна преработка несе счита за смесване, а за част от производствения процес.12.4.2. Партиди, които не отговарят на спецификациите, не могат дабъдат смесвани с други партиди, за да не се допусне несъответствие съсспецификацията. Всяка партида, която участва в смесването, трябва да епроизведена по установен процес, да е изследвана индивидуално и даотговаря на съответните спецификации.12.4.3. Допустимите операции на смесване включват, но не се ограничаватдо:а) смесване на малки партиди, за да се увеличи размерът на партидата;б) смесване на остатъци (напр. относително малки количества изолиранматериал) от партиди от един и същ междинен продукт или активнасубстанция с цел да се получи една партида.12.4.4. Процесите на смесване трябва да бъдат контролирани идокументирани, а смесената партида да бъде изследвана, за да сегарантира, че отговаря на установените спецификации.12.4.5. Партидната документация на процеса на смесване трябва дапозволява проследимост на всяка партида, включена в сместа.12.4.6. Когато физичните свойства на активната субстанция са откритично значение (напр. активни субстанции, предназначени заприложение в твърди перорални фармацевтични форми или суспензии),операциите по смесването трябва да бъдат валидирани по отношениехомогенността на комбинираната партида. Валидирането трябва да включваизследване на критични характеристики (напр. разпределение на частицитепо големина, обем на плътност и плътност след слягане), които могат дасе повлияят от процеса на смесване.12.4.7. Когато смесването може да повлияе неблагоприятно върхустабилността, трябва да се проведе изпитване за стабилност на крайнатасмесена партида.12.4.8. Срокът на годност или датата за повторен анализ на смесенатапартида трябва да се определя от датата на производство на най-старитеелементи или партида в сместа.12.5. Контрол на замърсяването.12.5.1. Остатъчните материали могат да се ползват в следващи партиди отсъщия междинен продукт или активна субстанция, ако е налице надежденконтрол - напр. остатъци, полепнали по стените на микрогранулатор(дискова дробилка), остатъчен слой влажни кристали, останали в барабанана центрофуга след изпразване и непълно изтичане на течности, иликристали от съд за преработване при прехвърляне на материала къмследващ етап от производствения процес. Такова пренасяне на материалине трябва да води до пренос на разпадни продукти или микробнозамърсяване, което да се отрази неблагоприятно върху установения профилна примесите в активната субстанция.12.5.2. Производствените операции трябва да се извършват по начин,който не допуска замърсяване на междинните продукти или активнитесубстанции с други материали.12.5.3. При допълнителна обработка на активните субстанции следпречистването им трябва да се вземат мерки за избягване на тяхнотозамърсяване. |
| 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 сопаковъчните материали и етикети.13.1.2. Материалите за опаковане и етикетиране трябва да отговарят наутвърдени спецификации. Тези от тях, които не отговарят наспецификациите, трябва да бъдат отхвърлени.13.1.3. Трябва да се поддържа документация за всяка доставка на етикетии опаковъчни материали с данни за получаване, изпитване или проверка иданни дали материалът е одобрен или отхвърлен.13.2. Опаковъчни материали.13.2.1. Контейнерите трябва да осигуряват адекватна защита намеждинните продукти или активните субстанции срещу разваляне илизамърсяване по време на транспортирането и съхранението им.13.2.2. Контейнерите трябва да са чисти и ако се изисква от естествотона междинния продукт или активната субстанция - дезинфекцирани, за дасе гарантира годността им за съответната употреба. Контейнерите нетрябва да са реактивни, кумулативни или абсорбиращи, за да не променяткачеството на междинния продукт или активната субстанция извънустановените граници.13.2.3. Когато контейнерите се използват повторно, те трябва да сепочистват в съответствие с разписани процедури и всички предишниобозначения 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 еограничен само за упълномощен персонал.13.3.2. Трябва да се прилагат процедури за уравняване на количестватаотпуснати, използвани и върнати етикети, както и за оценка нанесъответствия между броя етикетирани контейнери и броя отпуснатиетикети. 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 предотвратявагрешки (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 приопаковъчните операции трябва да бъдат контролирани, за да се гарантира,че цялата отпечатана информация отговаря на партидната производственадокументация.13.3.6. Етикетите, отпечатани за дадена партида, трябва да бъдатвнимателно проверени за точна идентификация и съответствие съсспецификациите в партидната производствена документация. Резултатите отпроверката трябва да се документират.13.3.7. В партидната документация трябва да бъде включен отпечатанетикет, представителен за използваните за съответната партида.13.4. Опаковане и етикетиране.13.4.1. Трябва да бъдат разработени писмени процедури за гарантиранеизползването на подходящи опаковъчни материали и етикети.13.4.2. Операциите по етикетиране трябва да са организирани така, че дасе избегнат възможни грешки. Операциите, извършвани с различни междиннипродукти или активни субстанции, трябва да са физически илипространствено разделени.13.4.3. Етикетите върху контейнерите с междинни продукти или активнисубстанции трябва да съдържат наименованието или идентификационния код,партидния номер на продукта и условията за съхранение, когато тазиинформация е с критично значение за осигуряване на качеството намеждинния продукт или на активната субстанция.13.4.4. Когато междинният продукт или активната субстанция сапредназначени за прехвърляне извън контрола на системата за управлениена материалите, на етикета трябва да бъдат обозначени наименованието иадресът на управление на производителя, количеството на съдържанието,специалните условия за транспортиране, както и всички други специалниизисквания. Когато междинните продукти или активните субстанции иматсрок на годност, той трябва да е указан на етикета и в сертификата заанализ. За междинни продукти или активни субстанции, на които еизвършвано повторно изпитване, датата на повторното изпитване трябва дае обозначена на етикета и/или в сертификата за анализ.13.4.5. Помещенията и съоръженията за опаковане и етикетиране трябва дабъдат инспектирани непосредствено преди започване на дейността, за дасе гарантира, че всички материали, които не са необходими запредстоящата опаковъчна операция, са премахнати. Тази проверка трябвада е документирана в партидната производствена документация, дневникана съответното оборудване или друга система за документиране.13.4.6. Опакованите и етикетирани междинни продукти или активнисубстанции трябва да бъдат проверени, за да се гарантира, чеконтейнерите и опаковките в партидата са с правилен етикет. Тазипроверка трябва да бъде част от опаковъчните операции. Резултатите оттази проверка трябва да се записват в партидната документация илидокументите от проведения контрол.13.4.7. Контейнерите с междинен продукт или активни субстанции, коитоса транспортирани извън границите на контрол на производителя, трябвада бъдат пломбирани така, че ако пломбата е повредена или липсва,получателят да бъде осведомен, че е възможно съдържанието да епроменено. |
| 14. Съхранение и разпространение.14.1. Процедури за съхранение.14.1.1. Производителят трябва да разполага с помещения за съхранение навсички материали при подходящи условия (напр. контролирана температураи влажност - когато е необходимо). Данните за спазването на тезиусловия трябва да се документират, когато условията са с критичнозначение за поддържането на характеристиките на материалите.14.1.2. Когато не е осигурена алтернативна система за предотвратяванена неумишлено или неупълномощено използване на карантинирани,отхвърлени, върнати или изтеглени материали, трябва да се осигурятотделни помещения за тяхното временно съхранение, докато се вземерешение за бъдещето им.14.2. Процедури за разпространение.14.2.1. Междинните продукти и активните субстанции трябва да бъдатосвобождавани за разпространение към трети лица, след като са билиосвободени от звеното, отговорно за качеството. Активни субстанции имеждинни продукти могат да бъдат прехвърляни под карантина към другозвено в рамките на контрола на производителя само ако за това имаразрешение от звеното, отговорно за качеството, и ако са налицесъответен контрол и документация.14.2.2. Активните субстанции и междинните продукти трябва да бъдаттранспортирани по начин, който да не влияе неблагоприятно на тяхнотокачество.14.2.3. Специалните условия за транспортиране или съхранение наактивните субстанции или междинните продукти трябва да бъдат указанивърху етикета.14.2.4. Производителят трябва да гарантира, че изпълнителят по договораза превоз на активна субстанция или междинен продукт е запознат испазва съответните условия за транспортиране и съхранение.14.2.5. Производителят трябва да разполага със система заразпространение, която позволява своевременно блокиране и изтегляне навсяка 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 наразположение подходящо лабораторно оборудване.15.1.2. Трябва да бъдат разработени писмени процедури за вземането напроби, извършването на изпитването, одобряването или отхвърлянето наматериали и суровини, както и записването и съхранението на лабораторниданни. 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 заизпитване трябва да бъдат научнообосновани и подходящи за целта, за дасе гарантира, че суровините, междинните продукти, активните субстанции,материалите за опаковане и етикетиране отговарят на установенитестандарти за качество и/или чистота. Спецификациите и процедурите запровеждане на изпитвания трябва да съответстват на тези впроизводствения регламент или други такива документи. Спецификациите,плановете за вземане на проби и процедурите за изпитвания, вкл. ипромените в тях, трябва да бъдат изготвяни от съответнотоорганизационно звено и проверени и одобрени от звеното, отговорно закачеството.15.1.4. Производителят трябва да разполага с утвърдени подходящиспецификации за активни субстанции в съответствие с приетите стандартии отговарящи на производствения процес. Спецификациите трябва давключват контрол на примесите (напр. органични примеси, неорганичнипримеси и остатъчни разтворители). Ако активната субстанция имаспецификация за микробна чистота, трябва да се установят граници заобщо микробно число и недопустими микроорганизми и производството да есъобразено с тях. Ако активната субстанция има спецификация заендотоксини, трябва да бъдат утвърдени и спазвани съответните граници.15.1.5. Лабораторният контрол трябва стриктно да се спазва идокументира по време на изпълнението му. Отклоненията от описанитепо-горе процедури трябва да бъдат документирани и обяснени.15.1.6. Всеки получен резултат извън спецификацията трябва да бъдепроучен и документиран съгласно писмена процедура. Тази процедуратрябва да изисква анализ на данните, оценка дали съществува значителенриск, определяне на съответните корективни действия и заключения. Всякоповторно вземане на проби и/или повторен анализ трябва да се извършвасъгласно писмена процедура.15.1.7. Реактивите и стандартните разтвори трябва да бъдат изготвяни иетикетирани в съответствие с писмени процедури. На етикетите нареактивите за лабораторен анализ или стандартни разтвори трябва да сепоставят съответните дати за краен срок на употреба като "годен до...".15.1.8. Производителят на активни субстанции трябва да разполага спървични референтни (еталонни) стандарти. Източникът на всеки първиченреферентен стандарт трябва да бъде документиран. Трябва да се поддържати документират данните за съхранението и използването на всеки първиченреферентен стандарт в съответствие с препоръките на доставчика.Първичните референтни стандарти, получени от официално признатизточник, се използват, без да бъдат тествани, ако са съхраняванисъгласно препоръките на доставчика.15.1.9. Когато няма първичен референтен стандарт от официално признатизточник, трябва да се установи "вътрешен първичен стандарт". Трябва дасе извършат съответните изпитвания и проверки, за да се установипълната идентичност и чистота на първичния референтен стандарт.Извършените изпитвания трябва да бъдат документирани.15.1.10. Трябва да бъдат изготвени, идентифицирани, проверени, одобрении съхранявани вторични референтни стандарти. Годността на всяка партида(група) вторични референтни стандарти трябва да се определи предипървоначалното им използване чрез сравнение с първичен референтенстандарт. Всяка група вторични референтни стандарти трябва периодичнода се подлага на повторна квалификация съгласно утвърдена писменапроцедура.15.2. Изпитване на междинни продукти и активни субстанции.15.2.1. За всяка партида междинен продукт или активна субстанция трябвада бъдат провеждани съответните лабораторни изпитвания, за да сеопредели съответствието им със спецификациите.15.2.2. Профил на примесите, описващ идентифицираните инеидентифицираните примеси, налични в типична партида, произведена отспецифичен контролиран производствен процес, трябва да бъде установяванза всяка активна фармацевтична субстанция. Профилът на примесите трябвада включва идентичността или някакво качествено аналитично указание(напр. време на задържане), границите на всеки наблюдаван примес икласификация на всеки идентифициран такъв (напр. неорганичен,органичен, разтворител). Профилът на примесите обикновено зависи отпроизводствения процес и произхода на фармакологичноактивнатасубстанция. За фармакологичноактивна субстанция от растителен илиживотински произход такъв профил не се изисква. Биотехнологичнитесъображения са разгледани в Ръководство Q6B на ICH.15.2.3. Трябва да бъде изготвен профил на примесите за всяка активнасубстанция, който включва идентифицираните и неидентифициранитепримеси, налични в типична партида, произведена при точно контролиранпроизводствен процес. Профилът на примесите трябва да включваидентичността или качествен аналитичен показател (например време назадържане), обхвата на всеки наблюдаван примес и класификация на всекиидентифициран такъв (например неорганичен, органичен, разтворител).Профилът на примесите обикновено зависи от производствения процес ипроизхода на активната субстанция. За активни субстанции от растителенили 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 подходящиинтервали с установени в практиката профили на примеси или с предишниданни с цел да се открият промени в активната субстанция, произтичащиот изменения в изходните суровини, операционните параметри наоборудването или производствения процес.15.2.5. Необходимо е да се провеждат съответните микробиологичниизпитвания на всяка партида междинен продукт или активна субстанция вслучаите, когато има определено микробиологично качество.15.3. Валидиране на аналитичните процедури.Валидирането на аналитичните процедури се извършва съгласноизискванията по т. 16.15.4. Сертификати за анализ.15.4.1. За всяка партида междинен продукт или активна субстанция трябвада бъдат издавани съответни сертификати за анализ, ако такива бъдатизискани.15.4.2. Сертификатът за анализ трябва да съдържа наименованието намеждинния продукт или активната субстанция, при необходимост - икатегоризацията, номера на партидата и датата на освобождаване. Замеждинни продукти или активни субстанции с определен срок на годностдатата на изтичане на срока трябва да бъде указана на етикета и всертификата за анализ. За междинни продукти или активни субстанции, накоито е извършвано повторно изпитване, датата на повторното изпитванетрябва да е обозначена на етикета и/или в сертификата за анализ.15.4.3. В сертификата трябва да е вписано всяко изпитване, проведеносъгласно основните или клиентски изисквания, вкл. границите на приеманеи получените числени резултати (ако резултатите от изпитването са вчисла).15.4.4. Сертификатите трябва да съдържат дата и подпис на упълномощенолице от звеното, отговорно за качеството, и да посочват наименованието,адреса на управление и телефонния номер на производителя. Когатоанализът е направен от лице, извършващо преопаковане или преработване,в сертификата за анализ трябва да са посочени името, адресът ителефонният му номер, както и данни за наименованието на първоначалнияпроизводител.15.4.5. Когато се издават нови сертификати от името напреопаковащи/преработващи лица или посредници, в тях трябва да епосочено наименованието, адресът и телефонният номер на лабораторията,извършила анализа. Сертификатите трябва да съдържат наименованието иадреса на управление на първоначалния производител и препращане къморигиналния сертификат на партидата. Към тези сертификати се прилага икопие на оригиналния сертификат.15.5. Мониторинг на стабилността на активните субстанции.15.5.1. Трябва да бъде разработена и документирана програма замониторинг на стабилността на активните субстанции. Резултатите от тазипрограма трябва да се използват за потвърждаване на пригодността наусловията за съхранение и датите за повторно изпитване или срока нагодност.15.5.2. Процедурите за провеждане на изпитванията за стабилност трябвада са валидирани.15.5.3. Пробите за изпитванията за стабилност трябва да бъдатсъхранявани 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 бъдатопаковани в торби от същия материал и в по-малки бурета, направени отсъщия или сходен материал като тези, в които се продават активнитесубстанции.15.5.4. Първите три от партидите, произведени за пазара, би следвало дабъдат включени в програмата за мониторинг на стабилността, запотвърждаване датата за повторен анализ или срока на годност. Когатоданни от предходни изследвания показват, че активната субстанция сеочаква да остане стабилна за поне две години, могат да се ползватпо-малко от три партиди.15.5.5. Впоследствие най-малко една партида годишно от произведенитеактивни субстанции (освен ако в конкретната година не е произведенанито една партида) трябва да бъде включена в програмата за мониторингна стабилността и изследвана веднъж в годината, за да се потвърдистабилността.15.5.6. При активни субстанции с кратък срок на годност изследваниятатрябва да се извършват по-често. Например за биотехнологични,биологични и други активни субстанции със срок на годност една годинаили по-малко трябва да се вземат проби за стабилност и да се изследватвсеки месец през първите три месеца и на тримесечни интервали следтова. Когато съществуват данни, потвърждаващи, че стабилността наактивната субстанция не е изложена на риск, могат да се редуциратинтервалите на провеждане на специфичните изпитвания за стабилност(напр. на 9 месеца).15.5.7. Когато е възможно, условията за съхранение, свързани съсстабилността, 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 извънконтрола на системата за управление на материалите на производителя и еопределен срокът на годност или датата за повторно изпитване, трябва даима информация за стабилността (напр. публикувани данни и резултати отизследвания).15.6.2. Срокът на годност или датата за повторно изследване нафармакологичноактивната субстанция трябва да се базира на оценката наданни, получени от изследвания за стабилност. Обичайна практика е да сеползва дата за повторно изследване, а не дата на изтичане на срока нагодност.15.6.3. Предварителните срокове на годност или дати за повторноизследване на активни субстанции могат да се базират на експерименталнопроизведени партиди, ако:а) в производство на експерименталните партиди са използвани методи ипроцедури, които симулират крайния процес, който ще се използва впроизводство 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 целда бъдат използвани за възможно бъдещо изпитване на качеството напартидите активна субстанция, а не за целите на бъдещо изследване настабилността.15.7.2. Идентифицирани музейни мостри от всяка партида активнасубстанция трябва да бъдат съхранявани една година след датата наизтичане на срока на годност на партидата, определен от производителя,или три години след нейното разпространение. За активни субстанции сдата за повторно изследване подобни музейни мостри се съхраняват тригодини 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 ееквивалентна или по-защитена от търговската опаковка. Мострите трябвада са в количества, достатъчни за провеждане най-малко на два пълнианализа, а когато няма фармакопейна монография - два пълни анализа поспецификация. |
| 16. Валидиране.16.1. Политика на валидиране.16.1.1. Необходимо е да се документира цялостната политика напредприятието за валидирането, целите и подхода към валидирането, вкл.валидирането на производствените процеси, процедурите за почистване,методите за анализ, процедурите за контрол по време на производственияпроцес, компютризираните системи и персоналът, отговорен заразработване, преглед, одобряване и документиране на всеки етап отвалидирането.16.1.2. Критичните параметри/характеристики трябва да бъдатидентифицирани по време на етапа на разработване или на базата напредишни данни. Трябва да бъдат определени и границите, необходими завъзпроизводимите операции. Критичните параметри/характеристики трябвада включват:а) определяне на активната субстанция от гледна точка на критичнитепродуктови характеристики;б) идентифициране на параметрите на производствения процес, които могатда окажат влияние върху критичните качествени характеристики наактивната субстанция;в) определяне границите на всеки критичен параметър на производственияпроцес, който ще се използва при рутинно производство и контрол напроцеса.16.1.3. Валидирането трябва да обхваща операциите, определени катокритични за качеството и чистотата на активната субстанция.16.2. Валидационна документация.16.2.1. Трябва да се утвърди писмен протокол за валидиране, който даопределя начина на валидиране на съответния процес. Протоколът трябвада бъде прегледан и одобрен от звеното, отговорно за качеството, идруги съответни звена.16.2.2. Протоколът за валидиране трябва да определя критичнитепроизводствени стъпки и критериите за приемане, както и видавалидиране, който ще се проведе (ретроспективно, бъдещо, паралелно), иброя повторения на процеса.16.2.3. Трябва да се изготвя доклад от валидирането с препратки къмвалидационния протокол, с обобщение на получените резултати, коментариза наблюдаваните отклонения и съответните заключения, вкл. и препоръкиза промени с цел коригиране на недостатъците.16.2.4. Всякакви отклонения от валидационния протокол трябва да бъдатдокументирани със съответните обяснения.16.3. Квалификация.16.3.1. Преди започване на дейностите по валидиране на процеса трябвада се извърши съответната квалификация на критичното оборудване ипомощните системи. Квалификацията се извършва най-често чрез провежданена следните дейности заедно или поотделно:а) квалификация на дизайна: документирано потвърждение, че предложениятдизайн на съоръженията, оборудването или системите е подходящ запланираната цел;б) инсталационна квалификация: документирано потвърждение, чеоборудването или системите са инсталирани или модифицирани всъответствие с одобрения дизайн, препоръките на производителя и/илиизискванията на потребителя;в) операционна квалификация: документирано потвърждение, чеоборудването или системите във вида, в който са инсталирани илимодифицирани, функционират в предварително определените (очаквани)граници;г) квалификация на поведението: документирано потвърждение на това, чеоборудването и помощните системи, взети заедно, могат да функциониратефективно и възпроизводимо съгласно одобрените производствени методи испецификации.16.4. Подходи за валидиране на процеса.16.4.1. Валидирането на процеса е документирано доказателство, чепроцесът, прилаган в установените параметри, може да функционираефективно и възпроизводимо, за да се произведе междинен продукт илиактивна субстанция в съответствие с определените спецификации икачествени характеристики.16.4.2. Съществуват три подхода за валидиране. Бъдещото (проспективно)валидиране е предпочитан подход, но има изключения, при които могат дасе използват другите подходи.16.4.3. Бъдещото валидиране обикновено се прилага за всички процеси,свързани с активни субстанции. Бъдещото валидиране, извършено запроцес, свързан с активна субстанция, трябва да е приключено предитърговското разпространение на крайния ВМП, произведен от тази активнасубстанция.16.4.4. Паралелното валидиране може да бъде проведено, когато няманалични данни от идентични производствени дейности, тъй като сапроизведени ограничен брой партиди от тази активна субстанция илипартидите активна субстанция се произвеждат рядко или се произвеждатпосредством валидиран процес, който е бил променен. Преди завършванетона паралелното валидиране партидите могат да бъдат освободени иизползвани в краен ВМП за търговско предлагане въз основа нарезултатите от проведен пълен мониторинг и изпитване на партидитеактивна субстанция.16.4.5. Изключение може да бъде направено при ретроспективно валидиранена добре установени процеси, които са били използвани и не са довели дозначителни промени в качеството на фармакологичноактивната субстанция,в резултат на промени в изходните суровини, оборудването, системите,съоръженията или производствения процес. Този метод на валидиране можеда бъде прилаган, когато:а) критичните качествени характеристики и параметри на процеса саидентифицирани;б) са установени подходящи критерии за контрол по време напроизводствения процес (in-process);в) не са установени значителни проблеми в процеса/продукта, които могатда се дължат на причини, различни от грешка на оператора илиоборудването и не са свързани с пригодността на оборудването;г) са установени профили на примесите за съществуващите активнисубстанции.16.4.6. Партидите, избрани за ретроспективно валидиране, трябва да сапредставителни за всички партиди, произведени през периода на преглед,вкл. и за тези, които не са отговорили на спецификациите. Избранитепартиди трябва да са достатъчно на брой, за да демонстриратпостоянството на процеса. За осигуряване на данни за ретроспективнотовалидиране 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 зависиот сложността на самия процес или обхвата и значимостта на предвиденитепромени в него. За бъдещото (проспективно) и паралелното валидиране енеобходимо да се ползват като база три последователни производственипартиди, но може да има ситуации, в които да са необходими допълнителниповторения, за да се докаже постоянството на процеса (напр. сложнипроцеси или процеси с удължено време за приключване). Заретроспективното валидиране трябва да се проучат данните от десет дотридесет последователни партиди, за да се направи оценка напостоянството на процеса, но могат да се изследват и по-малко партиди,ако това е обосновано.16.5.2. Критичните за процеса параметри трябва да бъдат контролирани повреме на валидирането на процеса. Не е необходимо да се включватпараметри на процеса, които не са свързани с качеството, като някоипроменливи параметри, контролирани с цел да се намали потреблението наенергия или на оборудване.16.5.3. Валидирането на процеса трябва да потвърждава, че профилът напримесите за всяка активна субстанция е в утвърдените граници. Профилътна примесите трябва да е по-добър или сравним с данни от предишниизпитвания и където е подходящо - с профила, определен по време наразработка на процеса или на партиди, използвани за основни клинични итоксикологични изследвания.16.6. Периодичен преглед на валидираните системи.16.6.1. Системите и процесите трябва периодично да бъдат оценявани, зада се гарантира, че те функционират по правилен начин. Когато не санаправени значителни промени в системата или процеса и прегледът накачеството потвърждава, че системата или процесът произвежда постоянноматериал, отговарящ на спецификациите, не е необходимо ревалидиране.16.7. Валидиране на почистването.16.7.1. Процедурите по почистване трябва да бъдат валидирани. Като цяловалидирането на почистването трябва да бъде насочено към етапите напроизводство, при които замърсяването или пренасянето на материалитеносят най-голям риск за качеството на активните субстанции. Напримерпри началните производствени процеси може да не е необходимовалидирането на процедурите за почистване на оборудването, акоостатъците се отстраняват при последващите етапи на пречистване.16.7.2. Валидирането на процедурите за почистване трябва да отразявадействителната схема на използване на оборудването. Ако с едно и същооборудване се произвеждат различни активни субстанции или междиннипродукти и то се почиства чрез един и същ процес, за валидиране напочистването може да бъде избран представителен междинен продукт илиактивна субстанция. Този избор трябва да се основава на разтворимосттаи трудността на почистване, както и на изчисление на границите заостатъци, основани на сила на действие, токсичност и стабилност.16.7.3. Протоколът от валидиране на почистването трябва да описваоборудването, което ще се почиства, процедурите, материалите,приемливите нива на почистване, параметрите, които трябва да сенаблюдават и контролират, както и методите за анализ. В протоколатрябва да е вписан и видът на пробите, които ще се вземат, начинът навземане и етикетиране.16.7.4. Вземането на проби трябва да включва натриване, изплакване илидруги методи (напр. директно извличане), за да се открият разтворимитеи неразтворимите остатъци. Използваните методи за вземане на пробитрябва да позволяват количествено измерване на нивата на остатъците поповърхността на оборудването след почистването му. Вземането на пробичрез натривка може да е неподходящо, когато контактните повърхности напродукта не са леснодостъпни поради дизайна на оборудването и/илитехнологични ограничения (напр. вътрешни повърхности на маркучи,трансферни тръби, резервоари на реактори с малки отвори или за работа стоксични материали и малки сложни уреди, като микрогранулатори имикрофлуидизатори).16.7.5. Трябва да се използват валидирани методи за анализ, които садостатъчно чувствителни, за да откриват остатъци или замърсители. |
| Границите на откриване за всеки аналитичен метод трябва да садостатъчно чувствителни, за да се открие установеното приемливо ниво наостатъка или замърсителя. Трябва да се установи постижимото ниво навъзстановяване на метода. Границите за остатъците трябва да сапрактически приложими, постижими, удостоверими и базирани нанай-вредния остатък. Границите се определят на базата на най-малкопознатото фармакологично, токсикологично или физиологично действие наактивната субстанция или на нейния най-вреден компонент.16.7.6. Проучванията на почистването и дезинфекцията на оборудванетотрябва да се отнасят до микробиологичното и ендотоксинното замърсяванеза процесите, при които е необходимо да се намали общото микробно числоили ендотоксините в активната субстанция, или други процеси, за коитоподобно замърсяване може да е от значение (напр. нестерилни активнисубстанции, използвани за производството на стерилни продукти).16.7.7. След валидирането процедурите за почистване трябва да бъдатнаблюдавани на определени интервали, за да се гарантира тяхнатаефективност, когато се използват при рутинно производство. Когато евъзможно, чистотата на оборудването може да бъде контролирана чрезаналитично изпитване и визуален преглед. Визуалният преглед позволявада се открият големи замърсявания, концентрирани на малки площи, коитобиха 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 акометодът е включен в съответната фармакопея или друг признат референтенстандарт. Въпреки това приложимостта на всички методи за анализ трябвада бъде потвърдена при реални условия и документирана.16.8.2. Методите трябва да бъдат валидирани, за да са в съответствие суказанията на ICH за валидиране на аналитични методи. Степента навалидирането трябва да отразява целта на анализа и етапа напроизводствения процес на активната субстанция.16.8.3. Преди да се започне валидирането на методите за анализ, трябвада бъде извършено квалифициране на съответното аналитично оборудване.16.8.4. Трябва да се водят документи с данни за всяка промяна навалидиран аналитичен метод. Тези данни трябва да включват причината заизвършване на промяната и съответните данни, които удостоверяват, чеизмененият метод дава резултати, които са по-точни и по-надеждни оттези, получени при прилагане на първоначалния метод. |
| 17. Контрол на промените.17.1. Трябва да се утвърди система за контрол на промените с целизвършване оценка на всички промени, които могат да повлияят напроизводството и контрола на междинни продукти и активни субстанции.17.2. Трябва да се изготвят и утвърдят писмени процедури заидентификация, документиране, преглед и одобрение на промени визходните суровини, спецификациите, аналитичните методи, съоръженията,системите за поддръжка, оборудването (вкл. компютърния хардуер),етапите на производство, материалите за опаковане, етикетите икомпютърния софтуер.17.3. Всички предложения за промени, свързани с ДПП, трябва да бъдатизготвени, прегледани и одобрени от съответните организационни звена, аслед това - и от звеното, отговорно за качеството.17.4. Трябва да бъде оценено потенциалното влияние на предложенитепромени върху качеството на междинния продукт или активната субстанция.Наличието на процедура за класифициране може да помогне при определяненивото на изследване, валидиране и документиране, необходими заобосноваване на промените във валидиран процес. Промените могат дабъдат класифицирани (напр. като малки или големи) в зависимост отестеството и степента им, както и от въздействието им върху процеса.Чрез научнообоснована оценка трябва да се определи какви допълнителниизпитвания и валидационни изследвания са подходящи, за да се докаженеобходимостта от промяна във валидиран процес.17.5. Когато се извършват одобрените промени, трябва да се предприематмерки, които гарантират, че всички засегнати от тези промени документиса преразгледани.17.6. След извършване на промяната трябва да се направи оценка напървите партиди, произведени или изследвани съгласно нея.17.7. Трябва да се направи оценка на потенциалната възможносткритичните промени да повлияят върху установените дати за повторноизпитване или срока на годност. При необходимост пробите от междиннияпродукт или активната субстанция, произведена при условията наизменения процес, могат да бъдат включени в програма за ускоренастабилност и/или да бъдат добавени към програмата за мониторинг настабилността.17.8. Производителите на съответната фармацевтична форма ВМП трябва дабъдат уведомени за промени в установените производствени процедури ипроцедурите за контрол на процеса, които могат да повлияят накачеството 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 наутвърдените спецификации, трябва да бъдат идентифицирани катонеотговарящи и да бъдат поставени под карантина. Тези междинни продуктиили активни субстанции могат да бъдат обработени повторно илипреработени. Окончателното решение за отхвърлените суровини и материалитрябва да бъде документирано.18.2. Повторно обработване.18.2.1. Допуска се включване на междинни продукти или активнисубстанции, вкл. и такива, които не съответстват на стандарти илиспецификации, обратно в производствения процес и допълнителното имобработване чрез повтаряне на етапа на кристализация или другиподходящи химични или физични етапи на обработка (напр. дестилация,филтруване, хроматография, смилане), които са част от утвърденияпроизводствен процес. Когато повторно обработване се прилага при многопартиди, е необходимо то да бъде включено като част от стандартнияпроизводствен процес.18.2.2. Удължаването на даден производствен етап, след катоизпитванията от контрола по време на производствения процес(in-process) са показали, че той е незавършен, се приема за част отнормалния производствен процес. Това не се счита за повторнообработване.18.2.3. Въвеждането на нереагирали материали обратно в процеса иповтарянето на химична реакция се приема за повторна обработка, освенако не представлява част от утвърдения процес. Такава повторнаобработка трябва да се предшества от внимателна оценка, за да сепотвърди, че качеството на междинния продукт или активна субстанция несе е влошило вследствие образуване на странични продукти или прекомернореагирали материали.18.3. Преработка на партиди.18.3.1. Преди да се вземе решение за преработка на партидите, които неотговарят на утвърдените стандарти или спецификации, се извършваизследване на причините за несъответствие.18.3.2. Преработените партиди трябва да бъдат подложени на подходящаоценка, изпитвания, тест за стабилност и документиране, за да бъдедоказано, че преработеният продукт е с качество, еквивалентно накачеството, осигурено при оригинален производствен процес. Паралелнотовалидиране е подходящо за валидиране на процедурите за преработване. Топозволява изготвянето на протокол от прилагането на процедурата запреработка на партиди, начина на провеждането й и очакваните резултати.Когато трябва да бъде преработена само една партида, може да бъдеизготвен доклад и партидата да бъде освободена, ако отговаря наизискванията.18.3.3. Необходимо е да се прилагат процедури за сравняване на профилана почистване на всяка преработена партида по отношение на партидите,произведени по утвърдения процес. Когато рутинните аналитични методи санеефективни за характеризиране на преработената партида, трябва да сеизползват 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, когатосъществуват одобрени процедури за възстановяване и полученитевъзстановени материали отговарят на съответните спецификации.18.4.2. Възстановените разтворители могат да бъдат използвани повторнов същия или в друг процес или да бъдат смесени с други одобрениматериали, ако процедурите за възстановяване са контролирани иуправлявани така, че съответствието на възстановените разтворители съссъответните стандарти е гарантирано.18.4.3. Пресни и възстановени разтворители и реактиви могат да секомбинират, ако съответните изпитвания са показали тяхната пригодностза всички производствени процеси, в които те могат да се използват.18.4.4. Използването на възстановени разтворители, матерен разтвор идруги материали трябва да бъде документирано по подходящ начин.18.5. Върнати продукти.18.5.1. Върнатите междинни продукти и активни субстанции трябва дабъдат идентифицирани като такива и да се поставят под карантина.18.5.2. Когато условията, при които върнатите междинни продукти илиактивни субстанции са били съхранявани или транспортирани преди или повреме на връщането им или състоянието на контейнерите им предизвиквасъмнения за тяхното качество, върнатите междинни продукти или активнисубстанции трябва да се обработят повторно, да се преработят или да сеунищожат.18.5.3. Трябва да бъдат водени записи за всички върнати междиннипродукти или активни субстанции. Документацията за всяко връщаневключва:а) наименование и адрес на управление на получателя на стоката;б) наименование на междинния продукт или активната субстанция, партиденномер и количество;в) причина за връщането;г) начин на използване или унищожаване на върнатия междинен продукт илиактивна субстанция. |
| 19. Рекламации и изтегляне от пазара.19.1. Рекламациите, свързани с качеството, независимо дали са получениустно или писмено, трябва да бъдат документирани и проучени всъответствие 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 наактивната субстанция);г) дата на получаване на рекламацията;д) първоначални действия (вкл. дата и данни за лицето, предприелодействията);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 илиактивна субстанция.19.3. Трябва да се поддържа архив на рекламациите, за да се дадевъзможност за оценка на тенденциите, честотата и сериозността им запредприемане на допълнителни, а ако се налага - и незабавни коригиращидействия.19.4. Трябва да бъде разработена писмена процедура за условията наизтегляне на междинни продукти или активни субстанции от пазара.19.5. Процедурата за изтегляне трябва да определя: лицата, участващи воценката на информацията, и лицата, които трябва да бъдат информираниза изтеглянето; начина на изтеглянето и по-нататъшните действия поотношение на изтеглените продукти.19.6. В случай на сериозна или животозастрашаваща ситуация трябва да сеинформират и да се потърси съдействие от местните, националните и/илимеждународните компетентни органи за изтегляне на продукти от пазара. |
| 20. Възлагателно производство и анализи.20.1. Всички производители по договор (включително лаборатории) трябвада отговарят на изискванията на ДПП. Специално внимание трябва да сеобърне на предпазването от кръстосано замърсяване и поддържането напроследимост.20.2. Производителите по договор (включително лабораториите) трябва дабъдат оценени от възложителя, за да се гарантира съответствието сизискванията 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 инспектирапомещенията за производство, контрол и съхранение на изпълнителя заустановяване съответствието им с изискванията на ДПП.20.5. Когато е сключен договор с подизпълнител, изпълнителят не може дапрехвърля на трето лице извършването на дейности, които са му възложенипо договора, без предварителна оценка и одобрение от възложителя.20.6. Производствените и лабораторните записи трябва да бъдатсъхранявани в обектите, в които се извършва съответната дейност, и дабъдат 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 преопаковане и преетикетиране.21.1. Приложимост.21.1.1. Тази глава се отнася за всички лица, различни от първоначалнияпроизводител, които могат да търгуват, притежават, преопаковат,преетикетират, манипулират, разпространяват или съхраняват междиненпродукт или активна субстанция.21.1.2. Всички представители, търговци, разпространители, лица,извършващи преопаковане и преетикетиране, трябва да отговарят наизискванията за ДПП.21.2. Проследимост на разпространяваните активни субстанции и междиннипродукти.21.2.1. Представителите, посредниците, търговците, разпространителите илицата, извършващи преопаковане и преетикетиране, трябва да поддържатсистема за пълно проследяване на разпространяваните активни субстанциии междинни продукти. Документите, които трябва да бъдат съхранявани ида 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 междиннияпродукт;е) партиден номер;ж) записи от транспортирането и разпространението;з) всички оригинални аналитични сертификати, вкл. тези на първоначалнияпроизводител;и) дата за повторен анализ или дата на изтичане срока на годност.21.3. Управление на качеството.21.3.1. Представителите, посредниците, търговците, разпространителите илицата, 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 имеждинни продукти.21.4.1. Преопаковането, преетикетирането и съхранението на активнисубстанции и междинни продукти трябва да бъде извършвано при спазванеизискванията на ДПП, за да се избегне смесване и/или загуба наидентичност на активната субстанция или междинния продукт.21.4.2. Преопаковането се извършва при подходящи условия на средата, зада се избегне замърсяване или кръстосано замърсяване.21.5. Стабилност.21.5.1. Когато при преопаковането на междинен продукт или активнасубстанция е използван различен тип контейнер от този на първоначалнияпроизводител, се извършва оценка на стабилността на съответния продукт,за да се гарантира посоченият срок на годност или датата за повторенанализ.21.6. Обмяна на информация.21.6.1. Представителите, посредниците, търговците, разпространителите илицата, извършващи преопаковане и преетикетиране, трябва да осигуряватобмен на информация между производителя и крайния купувач за качествотона активната субстанция или междинния продукт, както и за всяка промянав регулаторната рамка.21.6.2. Представителите, посредниците, търговците, разпространителите илицата, извършващи преопаковане и преетикетиране, които доставятактивна субстанция или междинен продукт на купувач, трябва да мупредоставят пълни данни за първоначалния производител, както исъответните партидни номера на доставяния продукт.21.6.3. При поискване от органите на БАБХ представителите трябва дапредоставят пълна информация за първоначалния производител на активнатасубстанция или междинен продукт. Първоначалният производител може даконтактува с органите на БАБХ директно или чрез свои упълномощенипредставители в зависимост от правните взаимоотношения.21.6.4. Трябва да се спазват специфичните изисквания към сертификатитеза анализ.21.7. Управление на дейности, свързани със сигнали, рекламации иизтегляне от пазара.21.7.1. Представителите, посредниците, търговците, разпространителите илицата, извършващи преопаковане и преетикетиране, трябва да поддържатархив на постъпилите сигнали, рекламации и изтегляния от пазара.21.7.2. Когато ситуацията изисква, представителите, посредниците,търговците, разпространителите и лицата, извършващи преопаковане ипреетикетиране, трябва да търсят съдействие при обработка на сигналитеи рекламациите от първоначалния производител на активната субстанцияили междинния продукт и/или от други клиенти, които може да са получилимеждинния продукт или активната субстанция, и/или от съответнитекомпетентни органи за вземане на решение за по-нататъшни действия.Разследването на причините за рекламации и изтегляне на партиди отпазара трябва да се извършва и документира от съответната страна вцялостната производствена схема и разпространителска мрежа.21.7.3. Когато рекламацията е отправена към първоначалния производителна активната субстанция или междинния продукт, документацията послучая, водена от представителите, посредниците, търговците,разпространителите и лицата, извършващи преопаковане и преетикетиране,трябва да включва всеки отговор, получен от първоначалния производителна активната субстанция или междинния продукт.21.8. Управление на върнати продукти.Представителите, посредниците, търговците, разпространителите и лицата,извършващи преопаковане и преетикетиране, трябва да водят документацияза 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 активнисубстанции и междинни продукти, произведени чрез клетъчно култивиранеили чрез ферментация, при използване на природни или рекомбинантниорганизми. Принципите на ферментацията са същите както за класическияпроцес за производство на малки молекули и за процеси, използващирекомбинантни и нерекомбинантни организми за производство на протеинии/или полипептиди, но степента на контрол за биотехнологични процеси,използвани за производство на протеини и полипептиди, е по-висока оттази за класическите ферментационни процеси.22.1.2. Терминът "биотехнологичен процес" се отнася за използването наклетки или организми, получени или модифицирани от рекомбинантна ДНК,хибридни клетки или други технологии за производство на активнисубстанции. Активните субстанции, произведени при биотехнологиченпроцес, обикновено се състоят от високомолекулни вещества (напр.протеини и полипептиди). Някои нискомолекулни активни субстанции (напр.антибиотици, аминокиселини, витамини и въглехидрати) също може да бъдатпроизвеждани по рекомбинантна ДНК технология. Нивото на контрол за тозитип активни субстанции е подобно на това за класическата ферментация.22.1.3. Терминът "класическа ферментация" се отнася за онези процеси запроизводство на активни субстанции, при които се използватмикроорганизми, съществуващи в природата, и/или такива, модифицирани поконвенционални 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 отклетъчни култури или ферментация включва биологични процеси, катокултивиране на клетки или екстракция и пречистване на материали от живиорганизми. 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 микробиологичнозамърсяване. В зависимост от източника, метода за изготвяне и бъдещатаупотреба на активната субстанция или междинния продукт може да сеналожи извършване на контрол и мониторинг на наличните микроорганизми,вирусната контаминация и/или на ендотоксините по време напроизводството.22.1.5. Трябва да бъде осигурен контрол на всеки етап отпроизводството, за да бъде гарантирано качеството на междинния продукти/или активната субстанция, вкл. и на предшестващите производствениетапи (напр. създаване на клетъчна банка). Този раздел обхващаклетъчното култивиране/ферментация от момента, в който пробата склетъчната култура се влага в производството.22.1.6. За да бъде намален до минимум рискът от замърсяване, енеобходимо използването на подходящо оборудване и провеждането насъответния контрол на средата. Критериите за качество напроизводствената среда и честотата на наблюдение зависят отпроизводствения процес и технологичните условия (отворена, затворенаили 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 наферментацията/култивирането на клетки;г) мониторинг на процеса за растеж, жизнеспособност и продуктивност наклетките;д) добива и процедурите по пречистване, които отстраняват клетки,клетъчни остатъци и компоненти на средата по време на предпазването намеждинния продукт или активната субстанция от замърсяване (особеномикробиологично) и от загуба на качество;е) мониторинг на определени етапи от производството на наличнитемикроорганизми, а когато е необходимо - и на нивото на ендотоксини;ж) мерки за вирусна безопасност, както е описано в ICH ръководствотоQ5A "Качество на биотехнологичните продукти: Оценка на вируснатабезопасност на биотехнологични продукти, получени от клетъчни линни отчовешки 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 дабъде доказано.22.2. Поддържане на клетъчна банка и съхранение на данните.22.2.1. Достъпът до клетъчните банки трябва да бъде ограничен само заупълномощен персонал.22.2.2. Клетъчните банки трябва да бъдат съхранявани при условия,необходими за поддържането на жизнеспособност и предотвратяване назамърсяване.22.2.3. Използването на флаконите с проби от клетъчната банка трябва дабъде документирано, а протоколите - съхранявани.22.2.4. Клетъчните банки трябва да бъдат периодично проверявани запригодността им за употреба, както е описано в ICH ръководството Q5D"Качество на биотехнологичните продукти: Получаване и характеризиранена клетъчни субстрати, използвани за производството набиотехнологични/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 използванизатворени или изолирани системи. Ако инокулацията от първоначалния съдили последващият пренос и добавяне на материали (напр. среди и буфери)се извършват в отворен съд, трябва да се извършва контрол и да са наразположение подходящи процедури за свеждане до минимум на риска отзамърсяване.22.3.2. Когато качеството на активната субстанция може да бъде повлияноот микробно замърсяване, манипулациите с използване на отворени съдоветрябва да бъдат извършвани в специални помещения, безопасни за работа сбиологични материали, или в среда, контролирана по подходящ начин.22.3.3. Персоналът трябва да бъде подходящо облечен и да прилагасъответни предпазни мерки при работа с културите.22.3.4. Критичните работни параметри (напр. температура, рН, степен наразклащане, прибавяне на газове и налягане) трябва да бъдатконтролирани, за да се осигури съответствие с утвърдения процес.Контролира се клетъчен растеж, жизнеспособност (за повечето процеси склетъчни култури), а когато е необходимо - и продуктивността.Критичните параметри може да се изменят при различните процеси, а закласическата ферментация може да не се налага да се контролират някоипараметри (напр. жизнеспособност на клетките).22.3.5. Оборудването за получаване на клетъчни култури трябва да бъдепочиствано и дезинфекцирано след употреба. Оборудването за ферментациятрябва да бъде почиствано и дезинфекцирано или стерилизирано.22.3.6. Когато е необходимо да се защити качеството на активнатасубстанция, хранителната среда трябва да бъде стерилизирана предиупотреба.22.3.7. На място трябва да има подходящи процедури, за да бъдерегистрирано наличието на примеси и да се определят мерките, коитотрябва да бъдат взети. Трябва да бъдат включени процедури за определянена въздействието на замърсяването върху продукта, както и процедури задеконтаминация на оборудването и привеждането му в състояние, подходящоза употреба при следващи партиди. Чужди организми, установени по времена ферментационния процес, трябва да бъдат идентифицирани и да се оцениефектът от тяхното присъствие върху качеството на продукта. Резултатитеот такива оценки трябва да се вземат под внимание при определяне напредназначението 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 приизползването на едно и също оборудване за много продукти, може да сепровеждат допълнителни изпитвания след почистването между различнитепроизведени продукти.22.4. Събиране на добива, изолиране и пречистване.22.4.1. Етапите на събиране за отстраняване на клетки или клетъчникомпоненти или след клетъчно разрушаване трябва да бъдат извършвани впомещения и с оборудване, устроени по начин, свеждащ до минимум рискаот замърсяване.22.4.2. Процедурите по събиране и пречистване, свързани с отстраняванеили инактивиране на произвеждащ организъм, отпадни клетъчни продукти ихранителна среда, трябва да са подходящи, за получаване на междиненпродукт или активна субстанция с постоянно качество, като същевременносвеждат до минимум разграждането, замърсяването и загубата на качество.22.4.3. Оборудването трябва да бъде внимателно почиствано, а принеобходимост - и дезинфекцирано след употреба. Многократнапоследователна употреба на оборудването за производство, без да бъдепочиствано между отделните партиди, може да се допусне само в случай,че качеството на междинния продукт или активната субстанция не езастрашено.22.4.4. В случай че се използва отворена система, пречистването трябвада бъде извършвано при условия на средата, подходящи за запазване накачеството на продукта.22.4.5. Допълнителен контрол (напр. използване на специалнихроматографски смоли или допълнителни изпитвания) е необходим вслучаите, когато оборудването е предназначено за производство на многовидове продукти.22.5. Отстраняване/инактивиране на вируси се извършва съгласно ICHръководството Q5A.22.5.1. Етапите на отстраняване и инактивиране на вируси са критични занякои процеси и трябва да бъдат провеждани само в рамките на валидиранипроцеси.22.5.2. Трябва да бъдат взети подходящи предпазни мерки за недопусканена 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 отдруги производствени дейности и оборудвани с отделна климатична система.22.5.3. По принцип едно и също оборудване не трябва да се използва заразлични етапи на пречистване. Ако все пак бъде използвано, то трябвада бъде почистено и дезинфекцирано по подходящ начин преди повторнаупотреба. Трябва да бъдат взети подходящи предпазни мерки, за да сепредотврати пренасяне на вируси от предишен етап чрез оборудването илисредата. |
| 23. Активни субстанции за клинични изпитвания.23.1. Общи положения.23.1.1. Изискванията, прилагани при производството на активнисубстанции за клинични изпитвания, трябва да бъдат в съответствие сетапа на разработване на ВМП, съдържащ съответната активна субстанция.23.1.2. Процедурите за производство и анализ трябва да бъдатразработени по начин, който осигурява съответствието им за преминаванеот предклинична към клинична фаза на изпитване. Когато разработванетона ВМП достигне етапа, при който активната субстанция е произведена завлагане във ВМП, предназначен за клинични изпитвания, производителитетрябва да гарантират, че активните субстанции са произведени вподходящи помещения и при използването на подходящи процедури запроизводство и контрол, което гарантира качеството на субстанцията.23.2. Качество.23.2.1. При производството на активни субстанции за клинични изпитванияследва да се прилагат подходящи концепции съгласно ДПП и подходящмеханизъм за одобряване на всяка партида.23.2.2. Трябва да бъде създадено звено по качеството, независимо отпроизводството, което да одобрява или отхвърля всяка партида активнисубстанции, предназначени за клинични изпитвания.23.2.3. Някои от изпитванията, които се извършват от звеното покачество, могат да бъдат извършени и от друго организационно звено напроизводителя.23.2.4. Мерките по качеството трябва да включват система за изпитванияна изходните суровини, опаковъчните материали, междинните продукти иактивните субстанции.23.2.5. Всички проблеми, свързани с производствения процес икачеството, трябва да бъдат оценявани.23.2.6. Етикетирането на активните субстанции за клинични изпитваниятрябва да бъде контролирано по подходящ начин и да се обозначи, чематериалът е предназначен за клинични изпитвания.23.3. Помещения и оборудване.23.3.1. През всички етапи на клиничното разработване, включителноизползването на малки мощности или лаборатории за производство наактивни субстанции за клинични изпитвания, трябва да има разработенипроцедури, гарантиращи, че оборудването е калибрирано, чисто иподходящо за целта.23.3.2. Процедурите за използване на производствените мощности трябвада осигуряват управление на материалите по начин, които гарантиранамаляване 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 клиничниизпитвания, трябва да бъдат оценявани или да се провеждат изпитвания заидентичност, когато изходните суровини са получени със сертификат заанализ 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 бъдеопределена по-добре преди употребата й на базата на приложимостта приреакции в малки мащаби (полупромишлени), а не само на базата нааналитични изпитвания.23.5. Производство.23.5.1. Производството на активни субстанции за клинични изпитваниятрябва да бъде документирано в лабораторни дневници, партиднадокументация или по друг подходящ начин. Тези документи трябва дасъдържат информация за използваните суровини, оборудване, процеси инаучни наблюдения.23.5.2. Количеството на очакваните добиви може да не бъде толковапрецизно определено предварително, както се изисква за количествотоочаквани добиви при производство на активни субстанции, предназначениза производство на ВМП за пазара. Не се изисква проучване наизмененията на добива.23.6. Валидиране.23.6.1. Валидирането на процес за производство на активни субстанции заклинични изпитвания по принцип е неприложимо, когато е произведена самоедна партида активна субстанция или когато промените в процеса наразработване на активната субстанция правят възпроизводството напартидата трудно или неточно. Комбинацията между контрол, калибриране,а когато е възможно - и квалификация на оборудването, гарантиракачество на активните субстанции по време на фазата на разработка.23.6.2. Валидирането на процеса трябва да бъде проведено в съответствиес т. 16, когато партидите са произведени с търговска цел, дори и вслучаите, когато партидата е произведена като пилотна или в малкиразмери.23.7. Промени.По време на разработването може да настъпят промени, тъй като в процесасе придобиват познания и производството се оптимизира. Всяка промяна впроизводството, спецификациите или процедурите за анализ трябва да бъдедокументирана.23.8. Лабораторен контрол.23.8.1. Когато аналитичните методи, използвани за оценка на партидатаактивна субстанция за клинични изпитвания още не са валидирани, товатрябва да бъде научнообосновано.23.8.2. Трябва да се прилага система за запазване на мостри от всякапартида, която гарантира, че достатъчно количество от всяка мостра езапазено 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 изпитваниякрайната дата на срока на годност и датата за повторен анализ сепосочват, както е описано в т. 15.6. За нови активни субстанциипосоченото в т. 15.6 по принцип е неприложимо за ранните етапи наклинични изпитвания.23.9. Документация.23.9.1. Трябва да се прилага система, която да гарантира, чеинформацията, събрана по време на разработването и производството наактивни субстанции за клинични изпитвания, е документирана и е наразположение.23.9.2. Разработването и прилагането на аналитични методи, използванипри освобождаване на партиди активни субстанции за клинични изпитвания,трябва да бъдат документирани по подходящ начин.23.9.3. Трябва да се прилага система за съхранение на производствени иконтролни записи и документация, която гарантира, че документацията сесъхранява достатъчно време след одобряване, завършване или прекъсванена процедурата по изпитване. |
| **Глава трета**ДОПЪЛНИТЕЛНИ ИЗИСКВАНИЯ ПРИ ПРОИЗВОДСТВОТО НА РАЗЛИЧНИ КАТЕГОРИИВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИ ПРОДУКТИ |
| **Раздел I** (Изм. – ДВ, бр. 48 от 2019 г., в сила от 18.06.2019 г., бр. 18 от 2024 г., в сила от 1.03.2024 г.)Производство на стерилни ветеринарномедицински продукти1. ОбхватПроизводството на стерилни ВМП обхваща широк спектър от различни стерилни продукти (активни вещества, помощни вещества, материали за първични опаковки и крайни продукти), размери на крайната опаковка (една или няколко дозови единици), процеси (от високо автоматизирани системи до ръчно извършвани процеси) и технологии (напр. биотехнологии, класически системи за производство на малки молекули и затворени системи). В настоящия раздел се дават общи указания, които трябва да се следват при проектирането и контрола на производствените съоръжения, оборудването, системите и процедурите, участващи в производството на всички стерилни ВМП, при спазване на принципите за управление на риска за качеството (УРК), за да се гарантира предотвратяване на микробиологично замърсяване и замърсяване с ендотоксини/пирогени на крайния продукт.Принципите на УРК се прилагат към настоящия раздел в неговата цялост и няма да се посочват отделно. Когато са посочени конкретни ограничения, честоти или стойности, същите следва да се считат за минимално изискване. Такива се посочват поради натрупания до този момент регулаторен опит при разрешаване на установени проблеми, оказали въздействие върху безопасността на пациентите.Настоящият раздел има за цел да даде указания за производството на стерилни ВМП. Въпреки това определени принципи и указания, като тези, свързани със стратегията за контрол на замърсяването, проектирането на помещенията, класификацията на чистите помещения, изпитвания за годност, валидиране, мониторинг и облекло на персонала, може да се използват за улесняване производството на други продукти, при които няма изискване за стерилност, например определени течности, кремове, унгвенти и биологични междинни продукти с ниско бионатоварване, но при които се счита за важно да се контролира и понижава замърсяването с микроби, частици и ендотоксини/пирогени. В случай че даден производител реши да приложи съдържащи се тук насоки към нестерилни продукти, то производителят следва ясно да документира кои принципи са приложени и приема, че има задължение да демонстрира спазването на въпросните принципи. |
| 2. Принципи2.1. Производството на стерилни ВМП е предмет на специални изисквания с оглед свеждане до минимум на рисковете от замърсяване с микроби, частици и ендотоксини/пирогени. Трябва да се обърне внимание на следните основни области:а) производствената база, оборудването и процесите трябва да бъдат подобаващо проектирани, изпитани за годност ("квалифицирани") и/или валидирани и когато е приложимо, подлагани на текуща проверка в съответствие с приложимите раздели на Ръководствата за добра производствена практика (ДПП); трябва да се разгледа възможността за използване на подходящи технологии (напр. бариерни системи за ограничаване на достъпа, изолатори, роботизирани системи, бързи/алтернативни методи и системи за постоянен мониторинг) с оглед повишаване защитата на продукта от потенциални външни източници на замърсяване с ендотоксини/пирогени, частици и микроби, като персонала, материалите и заобикалящата среда и с оглед подпомагане на процеса по-бързо установяване на потенциалните замърсители в средата и продукта;б) персоналът трябва да има необходимите квалификации и опит, да е преминал съответното обучение и да демонстрира правилно поведение, най-вече по отношение на принципите, които имат отношение към предпазване на стерилния продукт в хода на процесите по производство, опаковане и разпространение;в) процесите и системите за мониторинг, предназначени за производство на стерилни продукти, следва да се проектират, внедряват, изпитват за годност (квалифицират), проследяват и преразглеждат редовно от персонал, притежаващ необходимите характерни за процесите технически и микробиологични познания;г) суровините и опаковъчните материали следва да се подлагат на подходящи контрол и изпитване, за да се гарантират подходящи за употреба нива на бионатоварване и ендотоксини/пирогени.2.2. Процесите, оборудването, производствените бази и производствените дейности трябва да се управляват в съответствие с принципите на УРК, за да се осигури проактивно средство за идентифициране, научна оценка и контрол на потенциалните рискове за качеството. В случай че се прилагат алтернативни подходи, въпросните следва да се базират на адекватни обосновка, оценка на риска и мерки за намаляване на риска и следва да изпълняват целта на настоящия раздел.В първия случай приоритетите при УРК следва да включват на първо място подходящо проектиране на производствената база, оборудването и процесите, след това прилагане на правилно разработени процедури, а накрая – използване на системи за мониторинг като елемент, който демонстрира, че проектирането и процедурите са правилно изпълнени и продължават да функционират спрямо очакванията. Мониторингът или изпитването сами по себе си не дават гаранции за стерилност.2.3. На цялата територия на производствената база следва да се прилага стратегия за контрол на замърсяването (СКЗ), за да се определят всички критични точки за контрол и да се оцени ефективността на всички мерки за контрол (проектни, процедурни, технически и организационни) и мерки за мониторинг, които се прилагат с цел управление на рисковете за качеството и безопасността на лекарствените продукти. Комбинираният подход при прилагане на СКЗ следва в значителна степен да гарантира предотвратяване на замърсяването. Стратегията за контрол на замърсяването трябва активно да се преразглежда и когато е необходимо, да се актуализира, като следва да води до непрестанно подобряване на методите за производство и контрол. Ефективността на тази стратегия трябва да бъде част от периодичния преглед, провеждан от ръководството. В случай че вече са внедрени системи за контрол, които се управляват подобаващо, то може да не се наложи подмяна на въпросните, но те следва да се включат в СКЗ, а взаимовръзките между системите трябва да са ясни.2.4. Контролът на замърсяването и мерките, които се предприемат за свеждане до минимум на рисковете от замърсяване от източници на микроби, ендотоксини/пирогени и частици, предполагат поредица от взаимносвързани събития и мерки. Те обикновено се оценяват, контролират и наблюдават отделно, но съвкупната им ефективност трябва да се разглежда в цялост.2.5. За разработването на СКЗ се изискват задълбочени технически познания и такива, свързани с процесите. Потенциалните източници на замърсяване са свързани с микробни и клетъчни остатъци (напр. пирогени, ендотоксини), както и с частици (напр. стъклени и други видими частици и такива, невидими с невъоръжено око).Елементите, които трябва да се разгледат в рамките на СКЗ включват най-малко:2.5.1. проектиране както на производствената база, така и на самите процеси, включително на приложимата документация;2.5.2. помещения и оборудване;2.5.3. персонал;2.5.4. комунални услуги;2.5.5. мерки за контрол на суровините – включително мерки за контрол по време на самия процес;2.5.6. опаковки за продуктите и тяхното затваряне;2.5.7. одобряване на доставчици – например доставчици на основни компоненти, стерилизация на компоненти и системи за еднократна употреба и доставчици на услуги от съществено значение;2.5.8. управление на изнесените дейности и достъпност/прехвърляне на критична информация между страните, напр. услуги по стерилизация, предоставяни по силата на договори;2.5.9. управление на риска на ниво процеси;2.5.10. валидиране на процесите;2.5.11. валидиране на процесите по стерилизация;2.5.12. превантивна поддръжка – поддържане на оборудването, комуналните услуги и помещенията (планирана и непланирана поддръжка) до стандарт, при който се гарантира, че не е налице допълнителен риск от замърсяване;2.5.13. почистване и дезинфекция;2.5.14. системи за мониторинг – включително оценка на това доколко е осъществимо въвеждането на научнообосновани алтернативни методи, чрез които се оптимизира установяването на замърсяване в средата;2.5.15. механизми за превенция – анализ на тенденциите, детайлна проверка, установяване на първопричината, предприемане на коригиращи и превантивни действия, както и потребност от комплексни инструменти за разследване;2.5.16. постоянни подобрения въз основа на информация, получена при изпълнение на горните действия.2.6. Стратегията за контрол на замърсяването трябва да отчита всички аспекти от контрола на замърсяването, като предвижда текущи и периодични прегледи, в резултат от които, когато е необходимо, да се актуализира фармацевтичната система по качество. Евентуалните промени във вече внедрените системи трябва преди и след извършването си да се подлагат на оценка за установяване на евентуално въздействие върху СКЗ.2.7. Производителят трябва да предприеме всички действия и превантивни мерки, необходими, за да се гарантира стерилността на произведените в неговия производствен обект продукти. Изводи за стерилността и другите качествени аспекти не следва да се правят единствено на база приключили процеси или проведени изпитвания на продукти. |
| 3. Фармацевтична система по качество (ФСК)3.1. Производството на стерилни продукти е комплексна дейност, която изисква специфични контролни дейности и мерки с оглед гарантиране качеството на произведените продукти. Ето защо прилаганата от производителя ФСК трябва да обхваща и засяга конкретните изисквания за производство на стерилни продукти и да гарантира, че всички дейности се контролират ефективно, така че рискът от замърсяване с микроби, частици и ендотоксини/пирогени при стерилните продукти да бъде сведен до минимум. Освен че ФСК трябва да отговаря на изискванията, посочени в глава първа, раздел I, ФСК при производството на стерилни продукти следва още да гарантира, че:3.1.1. ефективна система за управление на риска се внедрява във всички сфери от жизнения цикъл на продукта с цел свеждане до минимум на микробното замърсяване и гарантиране качеството на произвежданите стерилни продукти;3.1.2. производителят има достатъчно познания и експертен опит във връзка с произвежданите продукти и използваните оборудване, технически и производствени методи, които оказват въздействие върху качеството на продукта;3.1.3. в случай на нередност на ниво процедури, процеси или оборудване се провежда анализ на първопричините по такъв начин, че рискът за продукта да може правилно да се идентифицира и изясни, така че да се приложат подходящи коригиращи и превантивни действия;3.1.4. при разработването и поддържането на СКЗ се прилага управление на риска с оглед идентифициране, оценяване, намаляване/елиминиране (когато е приложимо) и контрол на риска от замърсяване; рискът трябва да се документира и да включва обосновка за взетите решения по отношение на намаляване на риска и приемане на остатъчния риск;3.1.5. висшето ръководство следва ефективно да ръководи състоянието на дейностите по контрол на цялата територия на производственото съоръжение и през целия жизнен цикъл на продукта; резултатите от управлението на риска трябва редовно да се преглеждат като част от текущото управление на качеството в случай на промени, при съществени новопоявили се проблеми, както и по време на периодичния преглед на качеството на продукта;3.1.6. процесите, свързани със завършване, съхранение и транспорт на стерилни продукти, не следва да компрометират стерилния продукт; аспектите, на които да се обърне внимание, включват: цялост на контейнера, рискове от замърсяване и влошаване на качеството, като се гарантира, че продуктите се съхраняват в съответствие с разписаните условия за съхранение;3.1.7. лицата, отговорни за сертифицирането/освобождаването на стерилни продукти, разполагат с необходимия достъп до информация за производството и качеството и имат достатъчно познания и опит в областта на производството на стерилни продукти и свързаните с това критични признаци на качество; това се изисква, за да бъдат тези лица в състояние да преценят дали стерилните продукти са произведени в съответствие с разписаните спецификации и одобрения процес и са с необходимото качество.3.2. Всякакви несъответствия като например неуспешно изпитване за стерилност, отклонения при наблюдението на околната среда или отклонения от установените процедури следва да се разследват подобаващо преди сертифициране/освобождаване на партидата. При разследването следва да се определи потенциалното въздействие върху качеството на процеса и продукта и дали има вероятност потенциално да са засегнати и други процеси или партиди. Основанието за включване или изключване на даден/а продукт или партида от обхвата на разследването следва да бъде ясно обосновано и посочено писмено. |
| 4. Помещения4.1. Производството на стерилни ВМП следва да се извършва в подходящи чисти помещения, входът към които да бъде през съблекални, които служат като въздушни камери за персонала и въздушни камери за оборудване и материали. Чистите помещения и съблекалните трябва да се поддържат при спазване на подходящ стандарт за чистота и да бъдат снабдени с въздух, който да е преминал през достатъчно ефективни филтри. Средствата за контрол и мониторинг трябва да бъдат научнообосновани и ефективно да оценяват състоянието на околната среда в чистите помещения, въздушните камери и отворите за преминаване.4.2. Различните операции, свързани с подготовка на компоненти, подготовка на продукти и дозиране, следва да се изпълняват с прилагане на подходящи технически и оперативни мерки за отделяне на територията на чистите помещения или на производствената база с цел предотвратяване на смесване и замърсяване.4.3. Прилагането на бариерни системи за ограничаване на достъпа или изолатори е от полза за гарантиране на необходимите условия и свеждане до минимум на микробното замърсяване, свързано с пряката човешка намеса в критичната зона. В СКЗ трябва да бъде разгледана възможността за използването на такива бариерни системи. В случай, че се възприемат подходи, които са алтернативни на бариерните системи за ограничаване на достъпа или на изолаторите, то въпросните следва да бъдат обосновани.4.4. В производството на стерилни лекарствени продукти се разграничават 4 класа чисти помещения/зони.4.4.1. Клас "А": Критичната зона за високорискови операции (напр. линия за асептична обработка, зона за пълнене, съдове за запушалки, отворени първични опаковки или осъществяване на асептични връзки в условията на защита от първи въздух). Обикновено тези условия се осигуряват от локализирана защита чрез въздушен поток, например работни станции с еднопосочен въздушен поток в рамките на бариерните системи за ограничаване на достъпа или изолаторите. Поддържането на еднопосочен въздушен поток трябва да бъде доказано и оценено в цялата зона от клас "А". Директната намеса от операторите (напр. без бариерна защита и защитна камера с ръкавици) в зоната от клас "А" следва да е сведена до минимум посредством начина, по който са проектирани помещенията, оборудването, процесите и процедурите.4.4.2. Клас "B": При асептична подготовка и пълнене това е фоновата среда за зона клас "А" (когато зоната не се осигурява от изолатор). Разликите във въздушното налягане трябва да се следят постоянно. Допустимо е да се обмисли използване на чисти помещения от клас, по-нисък от "B", в случай че е налице изолаторна технология (вж. точка 4.20).4.4.3. Класове "C" и "D": Това са чисти помещения, използвани за извършване на по-малко критични етапи от производството на стерилни продукти чрез асептично дозиране или като фонова среда за изолатори. Може да се използват и за приготвяне/пълнене на крайно стерилизирани продукти (вж. т. 8 за повече подробности относно дейностите по крайна стерилизация).4.5. Всички открити повърхности в чистите помещения и критичните зони трябва да са гладки, непромокаеми и без пукнатини, за да се сведе до минимум отделянето или натрупването на частици или микроорганизми.4.6. За да се намали натрупването на прах и да се улесни почистването, е необходимо да няма места, ефективното почистване на които да е трудно, и затова издадените первази, рафтове, шкафове и съоръжения трябва да са сведени до минимум. Вратите трябва да бъдат така проектирани, че да не се образуват места, където почистването да е невъзможно. Поради това не е желателно да се използват плъзгащи се врати.4.7. Материалите, вложени както в изграждането на чистите помещения, така и в използваните в тях предмети, трябва да бъдат подбрани така, че да се свежда до минимум образуването на частици и да е възможно многократното прилагане на почистващи, дезинфекциращи и спороцидни агенти, когато се използват такива.4.8. Таваните трябва да бъдат така проектирани и уплътнени, че да предпазват от замърсяване от пространството над тях.4.9. В зоните от класове "A" и "B" не се допуска наличието на мивки и канали. В помещенията от другите класове мивките и каналите се монтират така, че между машината или мивката и каналите да е осигурено въздушно прекъсване. Сифоните на пода в чистите помещения от по-нисък клас трябва да имат уловители или водни прекъсвания, които предотвратяват обратно връщане на потока и следва редовно да се почистват, дезинфекцират и поддържат.4.10. Пренасянето на оборудване и материали към и от чистите помещения и критичните зони е един от най-съществените източници на потенциално замърсяване. Всички дейности, при които е налице възможност за компрометиране чистотата на чистите помещения или критичната зона, трябва да се подлагат на оценка и ако отстраняването им е невъзможно, то следва да се приложат подходящи мерки за контрол.4.11. При преноса на материали, оборудване и компоненти към зоните от класове "A" или "B" трябва да се следва еднопосочен процес. Когато е възможно, предметите трябва да се стерилизират и внасят в тези зони чрез стерилизатори с два изхода (напр. автоклави с две врати или стерилизационен тунел за депирогенизация), монтирани в стените. В случаите, в които след пренос на предметите не е възможно да се извърши стерилизация, трябва да се валидира и прилага процедура, постигаща същата цел за недопускане внасянето на замърсяване (напр. прилагане на ефективен процес за дезинфекция при самото пренасяне, система за бърз пренос към изолатори или използване на задържащ бактерии филтър, когато се касае за газообразни или течни материали). Изнасянето на предмети от зоните от класове "A" или "B" (напр. материали, отпадък, проби от средата) трябва да се осъществява с отделен еднопосочен процес. В случай че това не е възможно, трябва да се разгледа възможността за времево разделяне на движенията (входящ/изходящ материал) чрез процедури и да се прилагат мерки за контрол с оглед предотвратяване на потенциалното замърсяване на входящите предмети.4.12. Трябва да се предвидят и използват въздушни шлюзове, които да осигуряват физическо разделяне и свеждане до минимум на замърсяването с микроби и частици на различните зони, като такива шлюзове трябва да са налице при придвижването на материали и персонал между зоните с различен клас. Когато е възможно, въздушните шлюзове, използвани за движение на персонала, трябва да са отделени от тези, използвани за движението на материали. В случай че това не е изпълнимо, трябва да се обмисли времево разделяне на движенията (персонал/материали) чрез процедури. Въздушните шлюзове трябва да се продухват ефективно с филтриран въздух, за да се гарантира поддържане не съответния клас на чистото помещение. В последната си част въздушният шлюз трябва в "почивен" режим да отговаря на същия клас чистота (по отношение на жизнеспособни и общо количество частици) като на чистото помещение, към което въвежда. Желателно е наличието на отделни помещения за смяна на облеклото при влизане и излизане от зони от клас "B". В случай че това не е изпълнимо, трябва да се обмисли времево разделяне на действията (влизане/излизане) чрез процедури. В случай че СКЗ указва висок риск от замърсяване, трябва да се използват отделни помещения за смяна на облеклото при влизане и излизане от производствените зони. Въздушните камери трябва да се проектират, както следва:4.12.1. Въздушни шлюзове за персонала: Зони с повишена чистота, които се използват за влизане на персонала (напр. от зона клас "D" към зона клас "C" и към зона клас "B"). По принцип съоръжения за измиване на ръцете трябва да се осигурят само на първия етап от съблекалните и да не се предвиждат в съблекалните с директен достъп до зони клас "B".4.12.2. Въздушни шлюзове за материали: Използват се за пренос на материали и оборудване.– Само материали и оборудване, които фигурират в списък на одобрени такива и подложени на оценка при валидирането на процеса на пренасяне, трябва да постъпват в зони клас "А" и клас "B" през въздушните шлюзове или отворите за преминаване. Оборудването и материалите (предназначени за използване в зони от клас "А") трябва да бъдат защитени по време на преноса през зона от клас "B". В случай че се налага пренос на неодобрени предмети, то те следва да се одобрят предварително като изключения. Трябва да се прилагат и документират подходящи мерки за оценка и намаляване на риска, предвидени в СКЗ на производителя, като те трябва да включват конкретна програма за дезинфекция и мониторинг, одобрена от отговарящите за осигуряване на качеството.– Отворите за преминаване трябва да бъдат така проектирани, че да защитават средата от по-висок клас – например чрез ефективно продухване с активно филтриран въздух.– Придвижването на материали или оборудване от зона от по-нисък клас или некласифицирана зона към чисти зони от по-висок клас трябва да се извършва чрез почистване и дезинфекция, съизмерими с риска и съответстващи на СКЗ.4.13. Вратите за вход и изход на отворите за преминаване и въздушните шлюзове (за материали и персонал) не трябва да се отварят едновременно. При въздушните шлюзове, които въвеждат в зони от клас "А" и зони от клас "B", трябва да се използва система за вътрешно заключване. При въздушните шлюзове, които въвеждат в зони от клас "C" и зони от клас "D", трябва да са налични най-малко системи за визуално и/или звуково предупреждаване. В случай че има изискване за поддържане на сегрегация между зоните, трябва да се предвиди забавяне между отварянето и затварянето на заключващите се врати.4.14. При всички работни условия в чистите помещения трябва да се поддържа положително налягане чрез филтриран въздух и/или въздушен поток, съответстващ на околните помещения от по-нисък клас, който ефективно да продухва зоната. Свързаните помещения от различна категория трябва да имат разлика в наляганията най-малко 10 паскала (препоръчителна стойност). Особено внимание трябва се отделя на предпазването на зоните с най-висок риск. Възможно е да се наложи изменение на препоръките относно притока на въздух и налягането при необходимост от съхранение на определени материали (напр. патогенни, високо токсични или радиоактивни продукти или живи вирусни или бактериални материали). Измененията може да включват наличие на въздушни шлюзове с положително или отрицателно налягане, които не допускат опасният материал да замърси околните зони. При определени операции може да се наложи обеззаразяване на съоръженията (напр. на чистите помещения и на системите за отопление, вентилация и климатизация (ОВК) и пречистването на въздуха, напускащ чистата зона. В случаите, в които с цел защита е необходим приток на въздух в зона с много голям риск, то източникът на въздуха трябва да бъде от зона от същия или по-висок клас.4.15. Движението на въздушния поток в чистите помещения и зони трябва да се онагледи, за да се демонстрира, че не е налице влизане на въздух от зони с по-нисък клас към такива с по-висок и че въздухът не преминава през не толкова чисти места (като пода) или над операторите и оборудването, откъдето може да се пренесе замърсяване към зоните от по-висок клас. В случаите, в които се изисква еднопосочен въздушен поток, трябва да се проведат проучвания с онагледяване, за да се прецени дали изискванията са спазени (вж. т. 4.4 и 4.19). В случай че напълнени и затворени продукти се пренасят към съседно чисто помещение от по-нисък клас през малък отвор, проучванията с онагледяване трябва да демонстрират, че от чистите помещения с по-нисък клас не навлиза въздух в чистите помещения от клас "B". В случаите, в които е видно, че движението на въздуха представлява риск от замърсяване на чистата зона или критичната зона, то следва да се предприемат коригиращи действия като подобрения в дизайна. Движението на въздушния поток трябва да се изследва в "почивен" и в "работен" режим (напр. като се симулират действията на оператора). Трябва да се съхраняват видеозаписи за движението на въздушния поток. Резултатът от изследванията на въздуха с онагледяване следва да се документира и взема под внимание, когато се определя програмата за мониторинг на околната среда.4.16. Между чистите помещения и/или между изолаторите и фоновата им среда трябва да се монтират индикатори за разликата във въздушното налягане. СКЗ трябва да взема под внимание съответните параметри и критичния характер на разликите във въздушното налягане. Разликите във въздушното налягане, определени като критични, трябва постоянно да се следят и записват. Трябва да е налична предупредителна система, която незабавно да отчете и предупреди операторите за проблеми при снабдяването с въздух или спад в стойностите на разликата във въздушното налягане (под зададени лимити, определени като критични). Предупредителният сигнал не трябва да се отхвърля, без да се направи оценка, като трябва да е налице процедура, разписваща стъпките, които да се предприемат при получаване на предупредителен сигнал. В случай че е зададено отложено активиране на алармата, решението за това трябва да бъде оценено и обосновано в СКЗ. Други разлики във въздушното налягане също трябва да се следят и документират на редовни интервали от време.4.17. Трябва да се проектират съоръжения, които да позволяват наблюдение на производствените дейности от места извън зоните от класове "A" и "B" (напр. чрез предвиждане на прозорци или отдалечени камери, в чийто кадър изцяло да влизат зоната и процесите, така че наблюдение и контрол да се осъществяват без влизане). Това изискване трябва да се вземе предвид, когато се проектират нови производствени мощности или се обновяват съществуващи такива.**Бариерни технологии**4.18. Трябва да се проектират изолатори или бариерни системи за ограничаване на достъпа (това са различни технологии) с цел да се осигури защита чрез отделяне на средата от клас "A" от средата на заобикалящото помещение. Опасностите, свързани с внасянето или изнасянето на предмети по време на производствените дейности, трябва да се сведат до минимум и за тези действия да се използват подходящи технологии за пренос или валидирани системи, които надеждно предотвратяват замърсяване и са подходящи за съответната технология.4.19. Използваните технологии и процеси трябва да са така проектирани, че да гарантират поддържане на подходящи условия в критичната зона с оглед предпазване на изложения на въздействието на средата продукт по време на операциите.4.19.1. Изолатори:4.19.1.1. Откритите изолатори трябва да са така проектирани, че да гарантират условия от клас "А" със защита от първи въздух в критичната зона и еднопосочен въздушен поток, който се придвижва над и встрани от незащитените продукти по време на процеса.4.19.1.2. Закритите изолатори трябва да са така проектирани, че да гарантират условия от клас "А" с достатъчна защита за незащитените продукти по време на обработка. Допуска се в закрити изолатори, в които се извършват опростени операции, въздушният поток да не бъде изцяло еднопосочен. Въпреки това не следва да бъде налице турбулентен въздушен поток, който може да повиши риска от замърсяване на незащитения продукт. В случай че дозиращите линии са разположени в затворени изолатори, трябва да се осигурят условия от клас "А" със защита от първи въздух в критичната зона и еднопосочен въздушен поток, който се придвижва над и встрани от незащитените продукти по време на процеса.4.19.1.3. Изолатори с отрицателно налягане трябва да се използват само когато се счита за изключително важно продуктът да се изолира (напр. радиофармацевтични продукти) и трябва да се прилагат специални мерки за контрол на риска, за да се гарантира, че критичната зона не е компрометирана.4.19.2. Бариерни системи за ограничаване на достъпа:Бариерните системи за ограничаване на достъпа трябва да са така проектирани, че да гарантират условия от клас "А" с еднопосочен въздушен поток и защита от първи въздух в критичната зона. Трябва да се поддържа положителен въздушен поток от критичната зона към помощната фонова среда.4.20. Фоновата среда на изолаторите или бариерните системи за ограничаване на достъпа трябва да осигурява свеждане до минимум на риска от замърсяване.4.20.1. Изолатори:4.20.1.1. Фоновата среда на откритите изолатори по правило трябва да отговаря най-малкото на клас "C". Фоновата среда на закритите изолатори трябва да отговаря най-малкото на клас "D". Преценката за класа, на който отговарят фоновите среди, трябва да се основава на оценка на риска и да бъде обоснована в СКЗ.4.20.1.2. Съображенията, които трябва да се вземат предвид, когато се прави оценка на изолатор за целите на СКЗ, са най-малко: програмата за биологично обеззаразяване, степента на автоматизация, въздействието на манипулациите с ръкавици, които потенциално може да компрометират защитата с първи въздух в критични точки от процеса, въздействието на потенциална загуба на бариерата/целостта на ръкавиците, използваните механизми за пренос и дейности, като настройване и поддръжка, при които може да се наложи вратите да се отворят преди окончателното биологично обеззаразяване на изолатора. В случаите, в които са установени допълнителни рискове за процеса, трябва да се обмисли използване на фонова среда от по-висок клас, освен ако в СКЗ не са представени основателни аргументи против подобно решение.4.20.1.3. Трябва да се изследва движението на въздушния поток при границите на откритите изолатори, за да се докаже, че не навлиза въздух.4.20.2. Бариерни системи за ограничаване на достъпа:Фоновата среда за бариерни системи за ограничаване на достъпа, използвани за асептична обработка, трябва да отговарят най-малко на клас "В" и трябва да се изследва движението на въздушния поток, за да се докаже, че не навлиза въздух по време на интервенциите, включително при отваряне на вратите, ако е приложимо.4.21. За системите с ръкавици (както за изолатори, така и за бариерни системи за ограничаване на достъпа) трябва да се използват материали, които са с доказана механична и химична устойчивост. В СКЗ трябва да е определена честота за подмяна на ръкавиците.4.21.1. Изолатори:4.21.1.1. При изолаторите системата от ръкавици трябва да се изпитва за изтичане, като се прилага методология, която е доказано подходяща за този тип дейности и ниво на критичност. Такова изпитване трябва да се провежда на точно определени интервали. По правило минималната честота на провеждане на изпитването за цялост на ръкавиците е в началото и в края на всяка партида или кампания. В зависимост от валидираната продължителност на кампанията може да се наложи провеждане на допълнително изпитване за цялост на ръкавиците.Проследяването на целостта на ръкавиците трябва да включва визуална инспекция при всяка употреба или след всяка манипулация, която може да засегне целостта на системата.При ръчно извършваните дейности по асептична обработка, чрез които се произвеждат единични бройки продукти или малки партиди, честотата на проверката за цялост може да се определи въз основа на други критерии като начало и край на всяка производствена сесия.4.21.1.2. На точно определени интервали трябва да се извършва изпитване за цялост/изтичане на изолаторните системи.4.21.2. Бариерни системи за ограничаване на достъпа:При бариерните системи за ограничаване на достъпа ръкавиците, използвани в зоната от клас "А", трябва да се стерилизират преди поставяне и да се стерилизират или да се подлагат на ефективно биологично обеззаразяване чрез валидиран метод преди всяка производствена кампания. При излагане на фоновата среда по време на операцията след всяко излагане трябва да се проведе дезинфекция, като се спазва одобрена методология. Ръкавиците трябва да се проверяват визуално при всяка употреба, а на редовни интервали трябва да се провежда и изпитване на целостта.4.22. Необходимо е правилно да се определят и контролират методите за обеззаразяване (почистване и биологично обеззаразяване и когато е приложимо, инактивиране за биологични материали). Процесът по почистване, преди да се премине към етапа на биологично обеззаразяване, е от съществено значение. Всякакви потенциални остатъци може да попречат на ефективността на процеса по обеззаразяване. Трябва да са налице и доказателства в подкрепа на това, че използваните за почистване и биологично обеззаразяване агенти не оказват отрицателно въздействие върху продукта, произвеждан в бариерните системи за ограничаване на достъпа или в изолатора.4.22.1. При изолатори:Процесът на биологично обеззаразяване на вътрешността трябва да бъде автоматизиран, валидиран и контролиран в рамките на зададени параметри за цикъла и трябва да включва спороциден агент в подходяща форма (напр. газообразен или под формата на пара). Ръкавиците трябва да бъдат с подходяща дължина и с 5 пръста, за да се гарантира контакт с агента. Резултатът от използваните методи (почистване и спороцидно биологично обеззаразяване) трябва да бъде пълна липса на жизнеспособни микроорганизми по вътрешните повърхности и в критичната зона на изолатора.4.22.2. При бариерни системи за ограничаване на достъпа:Спороцидната дезинфекция трябва да включва рутинно прилагане на спороциден агент чрез метод, който е валидиран и е доказано, че обхваща всички части от вътрешните повърхности, както и че гарантира подходяща среда за асептичните операции.**Изпитване за годност (квалификация) на чистите помещения и оборудването за чист въздух**4.23. Чистите помещения и оборудването за чист въздух, като елементите за еднопосочен въздушен поток, бариерните системи за ограничаване на достъпа и изолаторите, използвани при производството на стерилни ВМП, трябва да бъдат класифицирани в съответствие с изискуемите характеристики на средата. Всяка производствена операция изисква съответно ниво на чистота на средата в работно състояние, за да се сведе до минимум рискът от замърсяване на продуктите или материалите, с които се работи. Трябва да се поддържа подходящо ниво на чистота в "почивен" и "работен" режим.4.24. Чистите помещения и оборудването за чист въздух трябва да се квалифицират, като се използва методология, съответстваща на изискванията в глава трета, раздел XIII. Квалификацията на чистите помещения (включително класифицирането им) трябва да бъде ясно диференцирано от оперативния мониторинг на средата.4.25. Квалификация на чистите помещения и оборудването за чист въздух е цялостният процес по оценяване нивото на съответствие на класифицираното чисто помещение или оборудване за чист въздух спрямо предназначението им. Като част от изискванията за квалификация, предвидени в глава трета, раздел XIII, изпитването за годност на чистите помещения и оборудването за чист въздух трябва да включва (когато има отношение към дизайна/начина на работа на инсталацията):4.25.1. изпитване за изтичане и цялост на инсталираната филтърна система;4.25.2. изпитвания на въздушния поток – обем и скорост;4.25.3. изпитване за разлика във въздушното налягане;4.25.4. изпитване за установяване посоката на въздушния поток и онагледяването му;4.25.5. микробно замърсяване, произтичащо от въздуха и от повърхностите;4.25.6. изпитване за измерване на температурата;4.25.7. изпитване за относителна влажност;4.25.8. изпитване за възстановяване на средата сред провокация;4.25.9. изпитване за изтичане от затворените системи.Информация за изпитването за годност (квалификацията) на чистите помещения и оборудването за чист въздух може да се намери в поредицата от стандарти ISO 14644.4.26. Класификацията на чистите помещения е част от процеса на квалификацията им и представлява метод за оценка на нивото на чистота на въздуха спрямо дадена спецификация за чисти помещения или оборудване за чист въздух чрез измерване на общата концентрация на частиците. Дейностите по класификация трябва да се планират и провеждат така, че да се предотвратяват всякакви въздействия върху процеса или качеството на продукта. Така например първоначалната класификация трябва да се извърши при симулирани операции, а рекласификация трябва да се извърши при симулирани операции или при симулиране на асептичен процес (САП).4.27. При чистите помещения трябва да се измери общото количество частици, които се равняват на или надхвърлят 0,5 и 5 μm. Измерването трябва да се проведе както в "почивен" режим, така и по време на симулирани операции в съответствие с граничните стойности, посочени в таблица 1. |
| *Таблица 1.* Максимална допустима обща концентрация на частици за целите на класифицирането

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Клас | Максимален общдопустим брой ≥ 0,5 μm/m3 | Максимален общдопустим брой ≥ 5 μm/m3 |
| в "почивен" режим | в "работен" режим | в "почивен" режим | в "работен" режим |
| "А" | 3 520 | 3 520 | Не се определя а) | Не се определя а) |
| "В" | 3 520 | 352 000 | Не се определя а) | 2 930 |
| "С" | 352 000 | 3 520 000 | 2 930 | 29 300 |
| "D" | 3 520 000 | Не се определя б) | 29 300 | Не се определя б) |

а) Може да се разгледа възможност за класификация, включваща частици от 5 μm, ако това е указано в СКЗ или е видно от историческите тенденции.б) При клас "D" не са предварително зададени гранични стойности в "работен" режим. Когато е приложимо, производителят следва да определи гранични стойности в "работен" режим въз основа на оценката на риска и данните от рутинните дейности. |
| 4.28. За целите на класификацията на чистите помещения информация относно минималния брой места за взимане на проби и тяхното разположение е налична в ISO 14644, част 1. По отношение на зоната за асептична обработка и фоновата среда (съответно зони от клас "A" и клас "B") трябва да се обсъди възможността от въвеждане на допълнителни места за вземане на проби, като е задължително на оценка да се подложат всички критични зони на обработка, като мястото на дозиране и съдовете със запушалки на флаконите. Критичните места за извършване на производствените дейности следва да се определят въз основа на документирана оценка на риска и при отчитане на процесите и операциите, които ще се извършват в съответната зона.4.29. Класификацията на чистите помещения трябва да се извърши в "почивен" режим и в "работен" режим.4.29.1. "Почивен" режим е състоянието, при което инсталирането на всички съоръжения е завършено, включително е налице функционираща ОВК система, като основното производствено оборудване е монтирано съгласно спецификациите, но не е задействано и не присъства персонал.4.29.2. "Работен" режим е състоянието, при което инсталирането на чистото помещение е завършено, налице е напълно функционална ОВК система, оборудването е монтирано и функциониращо съгласно зададения от производителя режим на работа и са налице максимален брой лица от персонала, които изпълняват или симулират рутинна оперативна дейност.4.29.3. Ограниченията за общ брой частици, посочени в таблица 1 за "почивен" режим, трябва да се постигнат след период на "изчистване" при приключване на операциите и освобождаване на линията/дейности по почистване. Продължителността на период на "изчистване" (ориентировъчна продължителност под 20 минути) трябва да се определи по време на квалификацията на помещенията, да се документира и спазва по време на процедурите с оглед възстановяване на приемливо ниво на чистота, ако последното бъде нарушено по време на работа.4.30. Скоростта на въздуха, доставен посредством системи за еднопосочен въздушен поток, трябва да бъде ясно обоснована в протокола за квалификация, включително избраното място, на което се измерва скоростта на въздушния поток. Скоростта на въздуха трябва да бъде проектирана, измервана и поддържана по такъв начин, за да се гарантира, че съответното еднопосочно движение на въздуха осигурява защита на продукта и откритите компоненти на работната станция (напр. местата, на които се извършват високорискови операции и/или където компонентите са незащитени). Системите за еднопосочен въздушен поток трябва да осигуряват скорост на движение на въздуха в рамките на 0,36-0,54 м/с (препоръчителна стойност) в работната зона, освен ако в СКЗ не е научнообоснован друг подход. Установеното при проверките с онагледяване на въздушния поток трябва да съответства на отчетените данни за скоростта на движение на въздуха.4.31. Нивото на микробно замърсяване в чистите помещения трябва да се определи като част от процеса на квалификация. Броят на местата за вземане на проби трябва да се определи въз основа на документирана оценка на риска и резултатите, получени при класификацията на чистото помещение, проверките с онагледяване на въздушния поток и при отчитане на процесите и операциите, които ще се извършват в зоната. Максималните стойности на микробно замърсяване по време на квалификацията на всеки от класовете са посочени в таблица 2. Квалификацията трябва да се проведе както в "почивен", така и в "работен" режим. |
| *Таблица 2.* Максимални допустими нива на микробно замърсяване по време на изпитването за годност

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Клас | Проби от въздуха CFU/m3 | Петрита за седиментни частици от въздуха (диаметър 90 мм) CFU/4 часа а) | Контактни петрита (диаметър 55 мм) CFU/петри |
| "А" | Без растеж |
| "B" | 10 | 5 | 5 |
| "C" | 100 | 50 | 25 |
| "D" | 200 | 100 | 50 |

 a) Отворените петрита за частици от въздуха трябва да останат открити през цялото време, докато се извършват операциите, и да се сменят на определените интервали след не повече от 4 часа. Продължителността на експозицията трябва да се определи въз основа на изследванията за степента на микробно наличие след почистване и дезинфекция и трябва да бъде такова, че да не се стига до изсъхване на хранителната среда.*Забележка 1.* Всички методи, посочени за конкретен клас в таблицата, трябва да се използват при квалификацията на зоната от съответния клас. В случай че не бъде приложен някой от указаните в таблицата методи или вместо него е приложен алтернативен такъв, то избраният подход следва да бъде надлежно обоснован.*Забележка 2.* Посочените гранични стойности са в CFU (колонообразуващи единици). В случай че се използват различни или нови технологии, при които резултатите не се посочват в CFU, производителят следва научно да обоснове следваните гранични стойности и когато е възможно, да ги приравни и към CFU.*Забележка 3.* За целите на изпитването за годност на работното облекло трябва да се използват граничните стойности за контактни петрита и намазка от ръкавици, посочени в таблица 6.*Забележка 4.* Прилаганите методи за вземане на проби не следва да пораждат риск от замърсяване на производствените операции. |
| 4.32. Чистите помещения и оборудването за чист въздух трябва периодично да се подлагат на реквалификация при спазване на разписани процедури. Реквалификацията трябва да включва най-малко следното:– класификация на чистите помещения (обща концентрация на частици);– изпитване за цялост на крайните филтри;– измерване на обема на въздушния поток;– проверка на разликата във въздушното налягане в отделните помещения;– изпитване за скорост на движение на въздуха. (*Забележка.* При класове "B", "C" и "D" изпитването за скоростта на въздуха следва да се изпълни съгласно документираната като част от СКЗ оценка на риска. Въпреки това то е задължително за зоните на пълнене с еднопосочен въздушен поток (напр. при дозиране на крайно стерилизирани продукти или във фоновата среда на клас "А" и при бариерните системи за ограничаване на достъпа). При класовете, където не е налице еднопосочен въздушен поток, вместо изпитване на скоростта трябва да се проведе изпитване за възстановяването на средата след провокация.)Максималният времеви интервал между процедурите по реквалификация на зоните от класове "А" и "B" е 6 месеца. Максималният времеви интервал между процедурите по реквалификация на зоните от класове "C" и "D" е 12 месеца.След приключване на коригиращо действие, изпълнено с цел привеждане в съответствие на дадено оборудване или условие в производствената база, както и след смяна съответно на оборудване, съоръжение или процес трябва да се проведе надлежно изпитване за годност, състояща се като минимум от посочените по-горе изпитвания. В процеса по управление на промените трябва да се определи доколко съществена е промяната. По-долу следва неизчерпателен списък на промените, които следва да се вземат предвид:4.32.1. Прекъсване на движението на въздуха, което се отразява на функционирането на инсталацията.4.32.2. Промяна в проекта на чистото помещение или на зададените работни параметри на ОВК системата.4.32.3. Извършване на специална поддръжка, която засяга функционирането на инсталацията (напр. смяна на крайните филтри).**Дезинфекция**4.33. Дезинфекцията на чистите помещения е особено важна. Тези помещения трябва щателно да се почистват и дезинфекцират в съответствие с разписана програма. За да бъде дезинфекцията успешна, е необходимо да се извърши предварително почистване, което да премахне замърсяването от повърхностите. Програмите за почистване трябва успешно да отстраняват остатъците от дезинфектанта. Следва да се използва повече от един дезинфекциращ агент, за да се гарантира, че когато действието им е различно, комбинираното им приложение е ефективно срещу бактерии и гъбички. При дезинфекция периодично следва да се използва и спороциден агент. Редовно трябва да се извършва мониторинг, за да се оцени доколко ефективна е програмата за дезинфекция и да се установят евентуални промени в микробната флора (напр. организми, устойчиви на прилагания режим на дезинфекция).4.34. Процесът на дезинфекция трябва да се валидира. Изследванията с цел валидиране трябва да демонстрират устойчивостта и ефективността на дезинфектантите съобразно начина, по който се използват, съобразно конкретния материал на повърхността или представителния материал, когато е необходимо, като и да потвърждават определените срокове на годност на приготвените разтвори.4.35. Дезинфектантите и почистващите препарати, използвани в зони от клас "А" и клас "B", трябва да бъдат стерилни преди употреба. Възможно е да е налице изискване дезинфектантите, използвани в зони от клас "C" и клас "D", също да са стерилни, ако това е предвидено в СКЗ. В случаите, в които дезинфектантите и почистващите препарати се разреждат/приготвят от производителя на стерилните продукти, то това следва да се изпълни по начин, който не допуска замърсяване, а препаратите трябва да се следят за микробно замърсяване. Разтворите трябва да се съхраняват в предварително почистени контейнери (и когато е необходимо – стерилизирани) и да се съхраняват само за определения срок. В случай че дезинфектантите и почистващите препарати се предоставят готови за употреба, то резултатите в сертификатите за проведен анализ или съответствие може да се приемат, но след успешно завършила квалификация на съответния доставчик.4.36. В случаите, в които се извършва фумигация или дезинфекция с пара (напр. пари на водороден пероксид) на чистите помещения и свързаните с тях повърхности, то ефективността на използваните фумигационен агент и дисперсионна система трябва да бъде ясно представена и валидирана. |
| 5. Оборудване5.1. Трябва да бъде налично подробно писмено описание на дизайна на оборудването (включително диаграми на процесите и инструментариума, когато е приложимо). Това описание трябва да бъде част от първоначалната документация за квалификация и да се актуализира своевременно.5.2. Изискванията за мониторинг на оборудването трябва да са посочени в Спецификацията на изискванията на потребителя (СИП) в началните етапи на разработването на процесите и да се потвърдят при квалификацията. Всички предупредителни сигнали, свързани с процесите или оборудването, трябва да се регистрират и да се оценят по отношение на тенденциите. Честотата на оценка на получените предупредителни сигнали се определя спрямо тяхната критичност (критичните предупредителни сигнали се анализират незабавно).5.3. Доколкото е изпълнимо, оборудването, инсталациите и пособията се проектират и инсталират така, че да позволяват извършване на операции, поддръжка и ремонт извън чистите помещения. В случай че се налага извършване на поддръжка в самото чисто помещение и по тази причина не е възможно да се запазят установените нива на чистота и/или асептика, то трябва да се вземат предпазни мерки, като ограничаване достъпа до работната зона само до определен персонал, разработване на ясно разписани работни протоколи и процедури за поддръжка. Освен това следва да се обмисли извършването на допълнително почистване, дезинфекция и мониторинг на околната среда. В случай че се налага стерилизиране на оборудването, това следва да се извърши, когато е възможно, след приключване на повторното му сглобяване.5.4. Процесът на почистване трябва да се валидира с цел доказване, че е в състояние да:5.4.1. премахва всякакви остатъци или замърсители, които биха се отразили негативно на ефективността на използвания агент за дезинфекция;5.4.2. свежда до минимум замърсяването на продукта с химикали, микроби и частици по време на процеса и преди дезинфекция.5.5. При асептичните процеси трябва да се стерилизират и частите, които влизат в пряк и непряк контакт с продукта. Частите, които влизат в пряк контакт с продукта, са тези, през които преминава продуктът, като игли или помпи за пълнене. Частите, които влизат в непряк контакт с продукта, са онези части на оборудването, които не влизат в контакт с продукта, но е възможно да влязат в контакт с други стерилизирани повърхности, чиято стерилност е от решаващо значение за общата стерилност на продукта (напр. стерилизирани съдове за запушалки, водачи и други стерилизирани компоненти).5.6. На цялото оборудване, като стерилизатори, системи за третиране на въздуха (вкл. филтриране на въздуха) и системи за вода, трябва да бъде извършена квалификация и да се подлага на мониторинг и планирана поддръжка. След приключване на поддръжката оборудването трябва да премине одобрение, преди да започне да се използва отново.5.7. В случаите, в които трябва да се извърши непланирана поддръжка на оборудване от критично значение за стерилността на продукта, следва да се извърши и документира оценка на потенциалното въздействие върху стерилността на продукта.5.8. Конвейерната лента не трябва да преминава от помещения от клас "A" или "B" в производствена зона от по-нисък клас чистота на въздуха, освен ако не се стерилизира непрекъснато (напр. през стерилизационен тунел).5.9. Броячите за частици, включително събирателните тръби за взимане на проби, трябва да бъдат квалифицирани. Препоръчаните от производителя спецификации трябва да се спазват по отношение на диаметъра на тръбите и радиусите на огъване. Обикновено тръбите не трябва да са по-дълги от 1 метър, освен ако не е обосновано друго, а броят на огъванията трябва да е сведен до минимум. За целите на класификацията трябва да се използват преносими броячи за частици с къси дължини на тръбите. При системите с еднопосочен въздушен поток трябва да се използват системи с изокинетични глави за вземане на проба. Те следва да бъдат правилно ориентирани и поставени възможно най-близо до критичната зона, за да се гарантира, че пробите са представителни. |
| 6. Спомагателни съоръжения6.1. Видът и степента на мерките за контрол, които се осъществяват върху спомагателните съоръжения, следва да са съизмерими с риска за качеството на продукта, свързан със съответното съоръжение. Въздействието трябва да се прецени чрез оценка на риска и да се документира като част от СКЗ.6.2. По правило спомагателните съоръжения с по-висок риск са тези, които:6.2.1. влизат в пряк контакт с продукта, напр. вода за измиване и изплакване, газове и пара за стерилизиране;6.2.2. материали, които влизат в контакт и впоследствие стават част от продукта;6.2.3. контактни повърхности, които влизат в контакт с продукта;6.2.4. въздействат пряко върху продукта по друг начин.6.3. Спомагателните съоръжения следва да се проектират, монтират, квалифицират, експлоатират, поддържат и мониторират по начин, който гарантира, че функционират съгласно очакванията.6.4. Резултатите за критичните параметри и критичните характеристики за качество на високорисковите спомагателни съоръжения следва редовно да се подлагат на анализ на тенденциите, за да се гарантира, че функционалността на системата се поддържа на подходящо ниво.6.5. Инсталационната документация за спомагателните съоръжения трябва да се съхранява през целия им жизнен цикъл. Тази документация трябва да включва актуални чертежи и схематични диаграми, списъци със строителни материали и спецификации на системата. По правило важната информация се отнася до характеристики, като:6.5.1. посока на оттичане, наклон, диаметър и дължина на тръбите;6.5.2. данни за резервоарите и съдовете;6.5.3. клапани, филтри, сифони, точки за пробовземане и за потребление.6.6. В чистите помещения не трябва да има тръби, канали и други спомагателни съоръжения. Ако това не може да се избегне, те трябва да са инсталирани по начин, който да предотвратява формирането на вдлъбнатини, неуплътнени отвори и повърхности, които са трудни за почистване. Инсталирането трябва да е такова, че да позволява почистване и дезинфекция на външните повърхности на тръбите.**Системи за вода**6.7. Системите за вода и разпределителните системи трябва да се проектират, конструират, монтират, пускат в експлоатация, квалифицират, мониторират и поддържат така, че да не се допуска микробиологично замърсяване и да се гарантира надежден източник на вода с подходящо качество. Следва да се вземат мерки за свеждане до минимум на риска от присъствие на частици, микробно/а замърсяване/пролиферация и ендотоксини/пирогени (напр. тръбите да са с такъв наклон, че да осигуряват пълно оттичане и да се избягват слепи краища). Когато в системата са включени филтри, трябва да се отдели специално внимание на мониторинга и поддръжката им. Получената вода трябва да отговаря на изискванията на актуалната монография от съответната фармакопея.6.8. Системите за вода трябва да бъдат квалифицирани и валидирани, за да се поддържат подходящи нива на физичен, химичен и микробиологичен контрол, като се отчита и въздействието на сезонните промени.6.9. В тръбите, изграждащи водопреносната система, трябва да се поддържа силен воден дебит, за да се сведе до минимум рискът от микробна адхезия и развитието впоследствие на биофилм. Дебитът следва да се определи по време на квалификацията и да се следи редовно.6.10. Водата за инжекции (ВИ) трябва да се произвежда от вода, която отговаря на спецификациите, определени в хода на квалификацията, и която се съхранява и разпространява по начин, свеждащ до минимум риска от развитие на микроби (напр. при постоянна циркулация при температура над 70 °C). Водата за инжекции трябва да се произвежда чрез дестилация или чрез процес по пречистване, еквивалентен на дестилацията. Това може да включва обратна осмоза, съчетана с други подходящи техники, като електродейонизация (EDI), ултрафилтрация или нанофилтрация.6.11. В случаите, в които резервоарите за съхранение на ВИ са снабдени при отворите с хидрофобни филтри, задържащи бактерии, то самите филтри не следва да бъдат източник на замърсяване, а целостта им трябва да се подлага на проверка преди монтаж и след употреба. Трябва да се въведат мерки за контрол, за да се предотврати образуването на кондензация по филтъра (напр. чрез нагряване).6.12. С цел свеждане до минимум на риска от образуване на биофилм системите за вода трябва да се стерилизират, дезинфекцират или регенерират при спазване на предварително определен график, а също и като коригиращо действие след евентуално получаване на резултати, които са извън граничните стойности или не отговарят на спецификациите. След дезинфекция на системата за вода с химични агенти трябва да се приложи валидирана процедура по изплакване/промиване. След извършена/о дезинфекция/регенериране водата трябва да се подложи на изпитване. Резултатите от изпитването за наличие на химични вещества трябва да бъдат одобрени преди системата за вода да започне да се използва отново, а резултатите за наличие на микробиологично замърсяване/ендотоксини трябва да се проверят за съответствие със спецификацията и да бъдат одобрени, преди да се премине към сертифициране/освобождаване на партидите, произведени с вода от системата.6.13. Трябва да се провежда редовен текущ химичен и микробиологичен мониторинг на системата за вода, за да се гарантира, че водата продължава да отговаря на фармакопейните изисквания. Нивата на предупреждение трябва да се основават на данните от първоначалната квалификация и след това периодично да се подлагат на преоценка спрямо данни, получени при последващи процедури по реквалификация, рутинен мониторинг и проверки. Данните от текущия мониторинг трябва да се подлагат на анализ, за да се установи евентуално наличие на негативни тенденции във функционирането на системата. Програмите за вземане на проби трябва да отразяват изискваната на СКЗ, да включват всички изходи и точки на потребление и да се провеждат на точно определен интервал, за да се гарантира, че редовно се получават за анализ представителни проби от водата. Плановете за вземане на проби трябва да се основават на данните от квалификацията, да предвиждат такива места за вземане на проби, при които може да възникнат най-лошите възможни случаи, и да гарантират, че всеки ден се взема поне една представителна проба от водата, използвана в производствения процес.6.14. Отклоненията в границите на предупреждение трябва да се документират и анализират, както и да се включи проверка, която да установява дали отклонението е еднократно (изолирано) явление, или резултатите сочат негативна тенденция или влошаване състоянието на системата. Всяко отклонение, попадащо в границите за предприемане на действия, трябва да се подложи на проверка, за да се установят вероятните първопричини и потенциалното въздействие върху качеството на продуктите и производствените процеси в резултат от използване на водата.6.15. Системите за ВИ трябва да включват постоянен мониторинг на общ органичен въглерод (Total Organic Carbon, TOC) и проводимост, тъй като те дават по-добра представа за цялостното представяне на системата, отколкото ако се взимат единични проби. Местоположенията на сензорите трябва да се определят в зависимост от риска.**Пара, използвана като пряк стерилизиращ агент**6.16. Водата, която се подава към генератора за чиста пара, трябва да се пречиства по подходящ начин. Генераторите за чиста пара трябва да се проектират, квалифицират и експлоатират по начин, който гарантира, че качеството на получената пара отговаря на определените нива по отношение на химични агенти и ендотоксини.6.17. Парата, използвана като пряк стерилизиращ агент, трябва да бъде с подходящо качество и да не съдържа примеси в количества, които биха причинили замърсяване на продукта или оборудването. При генераторите, които осигуряват чиста пара, използвана за пряка стерилизация на материали или повърхности, които влизат в контакт с продукта (напр. автоклави за стерилизация на порьозни материали), парният кондензат трябва да съответства на актуалната монография за ВИ на съответната фармакопея (за парния кондензат не е задължително изпитването за микробно замърсяване). Трябва да се спазва подходящ график за вземане на проби, за да се гарантира, че редовно се получават за анализ представителни проби от чистата пара. Останалите аспекти, свързани с качеството на чистата пара, използвана за стерилизация, трябва да се оценяват периодично спрямо валидирани параметри. Тези параметри трябва да включват следното (освен ако не са налице основания за друго): некондензиращи газове, коефициент на сухота и прегрятост.**Газове и вакуумни системи**6.18. Газовете, които влизат в пряк контакт с продукта/повърхностите на първичния контейнер, трябва да бъдат с подходящо качество по отношение на съдържанието на химични вещества, частици и микроби. Всички относими параметри, включително маслено и водно съдържание, трябва да бъдат точно определени, като се отчетат предназначението и вида на газа, дизайна на генериращата газ система и когато е приложимо, трябва да са в съответствие с актуалната монография на съответната фармакопея или с изискванията за качество на продукта.6.19. Газовете, използвани при асептични процеси, трябва да се филтрират през стерилизиращ филтър (с номинален размер на порите от 0,22 μm) при точката на потребление. В случай че филтърът се използва на база партиди (напр. за филтриране на газ, използван при асептичното дозиране на продукти) или като филтър при отвора на съд, в който се съдържа продуктът, то филтърът се подлага на изпитване за цялост, а резултатите се анализират като част от процеса по сертифициране/освобождаване на партидите. В случай че след крайния стерилизиращ филтър се намират тръбопроводи или тръбни системи за пренос, то те трябва да се стерилизират. Когато в процеса се използват газове, периодично при точката на потребление се провежда микробен мониторинг на газа.6.20. Когато обратният поток от вакуумните системи или системите под налягане може да породи потенциален риск за продукта, трябва да е (са) налице механизъм(и) за предотвратяване на такъв обратен поток, докато вакуумната система или системата под налягане е изключена.**Системи за нагряване и охлаждане и хидравлични системи**6.21. Основните елементи от оборудването, свързано с хидравлични, нагряващи и охлаждащи системи, по възможност трябва да се намират извън помещението за пълнене. Трябва да са налице подходящи мерки за контрол, за да се препятства изтичане и/или кръстосано замърсяване, свързано с течностите в системите.6.22. Всички евентуални течове от тези системи, представляващи риск за продукта, трябва да могат да бъдат своевременно установявани (напр. чрез индикаторна система за изтичане). |
| 7. Персонал7.1. Производителят трябва да осигури наличието на достатъчен персонал с подходяща квалификация, преминал подходящо обучение и с подходящ опит в производството и изпитването на стерилни продукти, относими към всяка от прилаганите производствени технологии в обекта, за да се гарантира спазване на изискванията за ДПП при производството и работата със стерилни продукти.7.2. В чистите помещения трябва да присъства само необходимият персонал. Максималният брой оператори в чистите помещения трябва да бъде определен, документиран и контролиран в процеса на работа, включително при извършване на дейностите по квалификация и симулиране на асептичен процес, така че да не се допусне компрометиране на осигуряването на стерилност.7.3. Целият персонал, който има достъп до чистите помещения, включително ангажираният с почистване, поддръжка и мониторинг на помещенията, трябва да преминава редовни обучения, проверки за пригодност на работното облекло и оценяване по всички теми от значение за правилното производство на стерилни продукти. Тези обучения трябва да включват основни познания по микробиология и хигиена, като е необходимо да се отдели внимание на практиките в чистите помещения, контрола на замърсяването, асептичните техники и защитата на стерилните продукти (за операторите с достъп до помещения от клас "B" и/или извършващи дейности в помещения от клас "A"), както и познания за потенциалното влияние върху безопасността на пациента, ако продуктът е с нарушена стерилност. Нивото на обучение трябва да бъде съобразено с критичността на зоната, в която работи конкретният персонал, и функциите, които се изпълняват.7.4. Персоналът, който има достъп до зони от класове на чистота "A" и "B", трябва да бъде обучен относно правилата за ползване на асептично работно облекло и прилагането на асептични работни практики. Спазването на процедурите за асептичното работно облекло трябва да бъде потвърдено чрез първоначално и периодично оценяване, провеждано най-малко веднъж годишно, което да включва както визуална оценка, така и такава за наличие на микроби (като се контролират най-малко следните места: пръстите на ръкавиците, предмишниците, гърдите и качулката (лицева маска/лицев щит) (вж. т. 9.30 относно граничните стойности). Достъп на лица без осъществяване на надзор върху тях до зони от класове "A" и "B", където се извършват или предстои да се извършат асептични операции, се допуска само за членове на персонала с необходимата квалификация, преминали оценка на работното облекло и участвали в успешно проведено симулиране на асептичен процес.7.5. Неквалифициран персонал не трябва да влиза в чисти помещения от клас "B" или клас "A", докато в тях се извършва процес. Ако това се налага в извънредни случаи, производителите трябва да разполагат с процедури, описващи процеса за допускане на неквалифициран персонал в зони от класове "A" и "B". Упълномощен представител на производителя трябва да осъществява надзор върху неквалифицирания персонал по време на престоя му в тези зони и да оценява как извършваните през този период дейности се отразяват върху чистотата на зоните. Достъпът на неквалифицирания персонал трябва да се оценява и документира в съответствие с фармацевтичната система по качество.7.6. Трябва да бъде въведена система, която да позволява отнемане правото на представители на персонала да извършват дейност в чистите помещения или да имат достъп до тези помещения без осъществяване на надзор върху тях, която да е базирана на резултати от текущата оценка и/или идентифицирането на неблагоприятни тенденции, свързани с надзора върху персонала, и/или в резултат на направени заключения след неуспешно симулиране на асептичен процес. Ако операторът получи забрана за извършване на дейност, той следва да премине повторно обучение и квалифициране, преди да бъде допуснат до участие в асептични дейности. Повторното квалифициране на оператори за достъп до помещения от клас "B" или извършване на дейност в помещения от клас "A" трябва да включва и участие в успешно проведено симулиране на асептичен процес.7.7. Спазването на високи стандарти на лична хигиена е от основно значение за предотвратяване внасянето или повишаването на риска от внасяне на микробно замърсяване. Персоналът, участващ в производството на стерилни продукти, трябва да бъде инструктиран да съобщава за всякакви специфични здравословни състояния или заболявания, които може да доведат до отделянето на необичаен брой или вид замърсители в чистите помещения, като достъпът на такива лица до чистите помещения не трябва да се разрешава. Здравните изисквания и действията, които следва да се предприемат по отношение на персонала, носещ потенциални микробиологични рискове, се определят от компетентно лице и се разписват в процедури.7.8. В чистите помещения не се допуска персонал, ангажиран в обработката на човешки или животински тъканни материали или на култури от микроорганизми, които не се използват в текущия производствен процес. Не се допуска и персонал, зает с дейности, които може да окажат негативно въздействие върху качеството на продукта (напр. микробно замърсяване), освен ако не са приложени и документирани ясни и ефективни процедури за обеззаразяване на персонала и правилно влизане в чистите помещения.7.9. В чистите помещения не се допуска носене на ръчни часовници, козметика, бижута и други лични вещи, като мобилни телефони или други предмети. В чистите помещения е възможно да се допусне използване на електронни устройства, като мобилни телефони и таблети, осигурени от производителя, единствено при условие, че въпросните устройства са с подходящ дизайн, позволяващ да бъдат почиствани и дезинфекцирани съобразно класа на помещението, в което се намират. Начинът на използване и дезинфекция на подобни устройства трябва да е разписан в СКЗ.7.10. Работното облекло за чистите помещения и начинът за измиване на ръцете трябва да са в съответствие с процедури, разработени с цел свеждане до минимум на замърсяването на облеклото в чистите помещения и/или пренасянето на замърсители в чистите зони.7.11. Облеклото и качеството на материята, от която е изработено, трябва да са подходящи за производствените процеси и класа чистота на работната среда. Облеклото трябва да се носи така, че да предпазва продукта от замърсяване. Когато е необходимо облекло, което да осигурява защита на оператора от продукта, то трябва да е такова, че да не компрометира защитата на продукта от замърсяване. Облеклото трябва да преминава визуална проверка за чистота и цялост непосредствено преди и след обличане. Целостта на облеклото трябва да се проверява и при излизане от работното помещение. Стерилизираното облекло и средствата за защита на очите трябва да са преминали стерилизационния процес, да се използват в рамките на определения експлоатационен срок, като преди употреба опаковката им трябва да е преминала визуална инспекция, за да се гарантира целостта й. Облеклото за многократно използване (включително средствата за защита на очите) трябва да бъде подменено, ако се установи увреждане или при спазване на определена по време на квалификацията честота. При квалификацията на облеклото трябва да се отчетат резултатите от всички необходими тествания, включително за потенциално увреждане на облеклото, което не може да се установи само с визуална инспекция.7.12. Облеклото трябва да бъде избрано така, че да е сведено до минимум отделянето на замърсители при движенията, извършвани от оператора.7.13. Описание на необходимото облекло за всеки клас помещения7.13.1. Клас "B" (включително при осъществяване на достъп до/интервенции в клас "A"): преди да се постави работното облекло трябва да се носят подходящи дрехи, предназначени за ползване под стерилизиран костюм (вж. т. 7.14). Работещите в помещение от този клас носят стерилни неталкирани каучукови или пластмасови ръкавици, докато обличат стерилизираното облекло. Носи се стерилна качулка, която да покрива всички окосмени области (включително брада и мустаци), а ако качулката е отделена от останалата част на облеклото, то тя се подпъхва под яката на стерилния костюм. Трябва да се носи стерилна маска за лице и стерилни средства за защита на очите (напр. защитни очила), за да се покрие цялото лице и да се предотврати отделянето на пръски и частици. Носят се стерилни чорапи и обувки (напр. гамаши). Краищата на панталоните трябва да са подпъхнати в чорапите/обувките. Ръкавите трябва да са подпъхнати във втори чифт стерилни ръкавици, поставени над чифта, носен при поставяне на облеклото. Защитното облекло трябва да е с минимална способност да отделя влакна или частици и да е в състояние да задържа частиците, отделени от тялото. В процеса на квалификацията трябва да се оцени ефективността на облеклото по отношение предотвратяването на отделянето на частици и задържането на частици. Облеклото трябва да се опакова и сгъва по начин, който позволява на операторите да го обличат, без да влизат в контакт с външната му повърхност, както и да се предотврати допир на облеклото с пода.7.13.2. Клас "C": задължително е покриването на косата, брадата и мустаците. Костюмът трябва да е от една или две части, като краищата на ръкавите и крачолите да завършват с ластични пристягания и да има висока яка, пристегната по врата, и подходящи обувки или гамаши. Облеклото трябва да свежда до минимум отделянето на влакна и частици.7.13.3. Клас "D": задължително е покриването на косата, брадата и мустаците. Носи се обикновено предпазно облекло и подходящо дезинфекцирани обувки или покривни гамаши. Трябва да се предприемат подходящи мерки за избягване навлизането на замърсяване от зони извън чистите помещения.7.13.4. Когато в помещенията от класове "C" и "D" се извършват дейности, които в СКЗ са определени като криещи риск от внасяне на замърсяване, може да се въведе изискване за поставяне на допълнително облекло, включително ръкавици и маска за лице.7.14. Поставянето на облеклото за чистите помещения следва да се извършва в съблекални с подходящ клас на чистота, за да се гарантира запазване чистотата на облеклото. Външното облекло, включително чорапите (изключение са прави за личното бельо), не трябва да се внася в съблекалня, водеща директно към помещение от класове "В" или "С". Преди да влезе в съблекалните, водещи към помещения от класове "В" и "С", операторът трябва да носи работен костюм от една или две части, покриващ цялата дължина на ръцете и краката, и чорапи, също предоставени от производствения обект, покриващи ходилата. Работните костюми и чорапи не трябва да пораждат риск от замърсяване на зоната за поставяне на работно облекло или производствения процес.7.15. Всеки оператор, който осъществява достъп до зони от класове "В" и "А", трябва при всяко влизане да бъде облечен в чисто, стерилизирано защитно облекло (включително средства за защита на очите и маска) с подходящ размер. Максималният период, в който по време на една работна смяна може да се носи стерилизираното работно облекло, преди да бъде подменено, се определя като част от процедурата по квалификацията на облеклото.7.16. По време на операциите ръкавиците трябва редовно да се дезинфекцират. Облеклото и ръкавиците трябва незабавно да се сменят, ако бъдат повредени или пораждат някакъв риск от замърсяване на продукта.7.17. Дрехите за чисти зони за многократна употреба трябва да се почистват в перално помещение, подходящо отделено от производствените операции, като се използва квалифициран процес, гарантиращ, че облеклото не се поврежда и/или замърсява от влакна или частици по време на многократно изпиране. Използваните перални съоръжения не трябва да създават риск от замърсяване или кръстосано замърсяване. Неправилното боравене и използване на дрехите може да увреди тъканите им и да повиши риска от отделяне на частици. След изпиране и преди опаковане облеклото трябва да се инспектира визуално за повреди и визуална цялост. Дейностите по управление на работното облекло трябва да бъдат оценявани в рамките на програмата за изпитване за годност на облеклото, с включване на възможно най-голям брой цикли на изпиране и стерилизация.7.18. Всички дейности в чистите зони, които не са от критично значение за производствения процес, трябва да бъдат сведени до минимум, особено по време на асептичните операции. Персоналът трябва да извършва бавни, контролирани и методични движения, за да се избегне излишното разпръскване на частици и микроорганизми в резултат на повишена двигателна активност. Операторите, които извършват асептични операции, трябва да прилагат подходящи асептични техники по време на работа, за да не се допускат промени в движението на въздуха, което от своя страна може да доведе до проникване на въздух в критичната зона с по-ниско качество. Движенията в близост до критичната зона трябва да бъдат ограничени и да не се допуска възпрепятстване на движението на еднопосочния въздушен поток (първи въздух). Прегледът на тестовете за визуализация на въздушния поток трябва да бъдат част от програмата за обучение на персонала. |
| 8. Производствени и специфични технологии**Крайно стерилизирани продукти**8.1. Подготовката на компонентите и материалите трябва да се осъществява в чисто помещение, отговарящо най-малко на клас "D", за да се ограничи рискът от замърсяване с микроби, ендотоксини/пирогени и частици, така че продуктът да бъде подходящ за стерилизация. Когато е налице висок или необичаен риск от замърсяване на продукта с микроби (например поради това, че продуктът активно поддържа микробното развитие или трябва да бъде държан за дълъг период преди стерилизация, или дейности с продукта се извършват в незатворени съдове), производството се извършва в среда най-малко от клас "С". Приготвянето на мази, кремове, суспензии и емулсии трябва да се извършва в среда клас "С" преди крайната стерилизация. Конкретни насоки относно крайно стерилизирани ветеринарномедицински продукти са представени в глава трета, раздел I.8.2. Контейнерите и компонентите от първичната опаковка трябва да се почистват чрез валидирани процеси, за да се гарантира подходящ контрол на замърсяването с частици, ендотоксини/пирогени и микробно съдържание.8.3. Пълненето на продуктите, подлежащи на крайна стерилизация, се осъществява в работна среда, отговаряща най-малко на клас "С".8.4. Когато СКЗ указва, че продуктът е подложен на повишен риск от замърсяване от околната среда, например когато операцията "пълнене" протича бавно, контейнерите са с широки гърла или по необходимост в продължение на няколко секунди са оставени отворени преди да бъдат затворени, е необходимо процесът "пълнене" да се осъществява в работна среда от клас "А" при фонова среда най-малко от клас "С".8.5. Обработването на насипен разтвор при възможност трябва да включва етап на филтриране с филтър, задържащ микроорганизмите, за да се понижат нивата на бионатоварване и на частици преди дозиране в крайните опаковки, като трябва да бъде определен максимално допустим времеви интервал между приготвянето на разтвора и дозирането.8.6. В таблица 3 са посочени примери за операциите, които следва да се извършват в помещенията с различен клас.*Таблица 3.* Примери за операциите и класовете помещения при извършване на дейности по приготвяне и обработка на продукти с крайна стерилизация

|  |  |
| --- | --- |
| Клас "A" | - Пълнене на продукти при повишена степен на риск.  |
| Клас "C" | - Приготвяне на разтвори при повишена степен на риск.– Пълнене на продукти.  |
| Клас "D" | - Приготвяне на разтвори и компоненти за последващо пълнене. |

**Асептично приготвяне и обработка**8.7. Асептичният процес трябва да бъде ясно определен. Рисковете, свързани с асептичния процес, както и изискванията във връзка с това, трябва да се идентифицират, подложат на оценка и подходящо контролират. В СКЗ на производствения обект трябва ясно да са указани критериите за приемане на тези мерки за контрол, изискванията за мониторинг и анализ на ефективността им. Методите и процедурите за контрол на тези рискове трябва да се опишат и прилагат. Приемливите остатъчни рискове трябва да се документират официално.8.8. При подготовката на асептичната среда по време на всички етапи от обработката (включително етапите преди и след стерилизация на насипния продукт) и до затварянето на продукта в крайния контейнер трябва да се вземат предпазни мерки за свеждане до минимум на замърсяването с микроби, ендотоксини/пирогени и частици съгласно СКЗ на обекта. В чистите помещения трябва да бъде сведено до минимум наличието на материали, отделящи частици и власинки.8.9. При възможност трябва да се обмисли използването на оборудване, като бариерни системи за ограничаване на достъпа, изолатори или други системи, за да се намали необходимостта от критична намеса в помещенията от клас "A", както и за да се сведе до минимум рискът от замърсяване. Удачно е да се обмисли и въвеждането на роботизирани системи и автоматизация на процесите, за да се елиминира необходимостта от критична човешка намеса (напр. тунел със суха топлина, автоматизирано зареждане на лиофилизатора, стерилизация на място).8.10. В таблица 4 са посочени примери за операциите, които следва да се извършват във фоновите среди с различен клас. |
| *Таблица 4.* Примери за операциите и класовете помещения при извършване на дейности по приготвяне и обработка на продукти

|  |  |
| --- | --- |
| Клас "A" | – Асептичен монтаж на оборудването за пълнене.– Свързвания, извършвани в асептични условия (при наличие на стерилизирани, непокрити повърхности, които влизат в контакт с продукта) след крайния стерилизиращ филтър. При всяка възможност тези връзки трябва да се стерилизират на място с пара.– Асептично добавяне на компоненти и смесване.– Зареждане на стерилния насипен продукт, контейнерите и запушалките.– Изваждане и охлаждане на незащитени (напр. без опаковка) материали от стерилизатора.– Поставяне и придвижване на незащитени първични опаковъчни компоненти по линията за асептично дозиране.– Асептично пълнене, запечатване на контейнери (като ампули), затваряне на флакони, пренасяне на отворени или частично затворени флакони.– Зареждане на лиофилизатор.  |
| Клас "B" | – Фонова среда за клас "A" (когато не се използва изолатор).– Придвижване или поставяне на защитено от околната среда оборудване, компоненти и помощни елементи за въвеждането им в клас "A". |
| Клас "C" | – Подготовка на разтвори за филтриране, включително взимане на проби, претегляне и разпределяне на изходните суровини.  |
| Клас "D" | – Почистване на оборудване.– Боравене с компоненти, оборудване и принадлежности след почистване.– Сглобяване, в условията на въздушен поток, преминал през HEPA филтър, на почистените компоненти, оборудване и принадлежности преди стерилизацията им.– Сглобяване на затворена и стерилизирана система за еднократна употреба с използване на същински стерилни конектори.  |

8.11. При стерилните продукти, чиято крайна фармацевтична форма не позволява филтриране, трябва да се обърне внимание на следното:8.11.1. всяко оборудване, което влиза в контакт с продукти или компоненти, трябва да се стерилизира преди употреба;8.11.2. всички суровини и междинни продукти трябва да се стерилизират и добавят по асептичен начин;8.11.3. насипните разтвори или междинни продукти трябва да се стерилизират.8.12. Разопаковането, монтирането и подготовката на стерилизираното оборудване, компоненти и помощни елементи, които влизат в пряк или косвен контакт с продукта, трябва да се третират като асептични процеси и да се извършват в помещение от клас "A" с фонова среда от клас "B". Монтирането на линията за дозиране и пълненето на стерилния продукт трябва да се третират като асептични процеси и да се извършват в помещение от клас "A" с фонова среда от клас "B". В случаите, в които се използва изолатор, фоновата среда трябва да съответства на изискванията в т. 4.20.8.13. Приготвянето и пълненето на стерилни продукти като мази, кремове, суспензии и емулсии, се извършва в помещения от клас "А" при фонова среда от клас "В", когато продуктът и компонентите са изложени на въздействието на средата, а продуктът не подлежи на последващо филтриране (чрез стерилизиращ филтър) или на крайна стерилизация. В случаите, в които се използва изолатор или бариерни системи за предотвратяване на достъпа, фоновата среда трябва да съответства на изискванията в т. 4.20.8.14. Асептичните свързвания трябва да се извършват в помещение от клас "А" при фонова среда от клас "В", освен ако впоследствие не бъдат стерилизирани на място или изпълнени със същински стерилни конектори, които свеждат до минимум потенциала от замърсяване от непосредствената среда. Същинските стерилни конектори трябва да са така проектирани, че да намаляват риска от замърсяване.В случаите, в които се използва изолатор, фоновата среда трябва да съответства на изискванията в т. 4.20. Асептичните връзки трябва да се подложат на подходяща оценка, а ефективността им да се потвърждава. Изискванията относно същинските стерилни конектори са представени в т. 8.129 и т. 8.130.8.15. Асептичните манипулации (включително несъщинските устройства за стерилни връзки) трябва да се сведат до минимум чрез прилагане на инженерни решения, като предварително сглобено и стерилизирано оборудване. При всяка възможност тръбите и оборудването, които влизат в контакт с продукта, трябва да бъдат предварително сглобени и стерилизирани на място.8.16. Трябва да е изготвен и одобрен списък с допустими и квалифицирани интервенции, както обичайни, така и коригиращи, които може да се извършват по време на производство (вж. т. 9.34). Интервенциите трябва да бъдат внимателно разработени, за да се гарантира, че рискът от замърсяване на околната среда, процеса и продукта ефективно е сведен до минимум. При процеса по проектиране на интервенциите трябва да се отчете евентуалното въздействие върху въздушния поток и критичните повърхности и продукти. При всяка възможност трябва да се използват технологични решения, за да се сведе до минимум влизането на оператори по време на интервенцията. Винаги трябва да се спазва асептична техника, включително надлежно да се използват стерилни инструменти за манипулации. Процедурите, при които се изброяват видовете обичайни и коригиращи интервенции и начинът им на изпълнение, първоначално трябва да се подложат на оценка посредством принципите за управление на риска и симулиране на асептичен процес, след което да се поддържат актуални. Неквалифицирани интервенции са допустими само в извънредни обстоятелства при отчитане на рисковете, свързани с интервенцията, и след одобрение от звеното, отговорно за качеството. Детайлите от проведената интервенция трябва да се подложат на оценка на риска, да се документират и изцяло да се проверят в съответствие с ФСК на производителя. Неквалифицираните интервенции трябва да се оценят цялостно от отдела по качеството и да се вземат предвид при обработката на партидите.8.17. Интервенциите и прекъсванията трябва да се вписват в партидната документация. Прекъсванията или интервенциите, настъпили при всяка производствена линия, трябва да бъдат подробно описани в партидната документация, като се посочат съответният час, продължителността на събитието и участвалите оператори (вж. т. 9.34).8.18. Продължителността на всеки аспект от асептичната подготовка и следващите дейности трябва да бъде сведена до минимум и ограничена до определен и валидиран максимален период, включително:8.18.1. допустимото време на престой между почистването, изсушаването и стерилизирането на оборудването, компонентите и контейнерите;8.18.2. допустимото време на престой на стерилизираното оборудване, компоненти и контейнери преди употребата им и по време на напълване/сглобяване;8.18.3. допустимото време на престой преди използване на обеззаразена среда като бариерна система за ограничаване на достъпа или изолатор;8.18.4. времето от започване приготвянето на продукта и стерилизирането му или филтрирането му през филтър, задържащ микроорганизми (ако е приложимо), до края на процеса на асептично пълнене; за всеки продукт трябва да е предвидено максимално допустимо време, което да отчита състава му и определения начин за съхранение;8.18.5. допустимото време на престой на стерилизирания продукт преди напълване;8.18.6 продължителността на асептичния процес;8.18.7. времето за дозиране.8.19. Асептичните операции (вкл. симулациите на асептичен процес) трябва да се подлагат на редовно наблюдение от персонал със специфичен опит в асептичните процеси, за да се провери дали операциите се изпълняват правилно, включително поведението на оператора в чистото помещение, и да се предприемат мерки при установяване на неподходящи практики.**Завършване на производството на стерилни продукти**8.20. Отворените контейнери от първичната опаковка трябва да се поддържат в условия от клас "A" с подходяща фонова среда спрямо технологията, описана в т. 4.20. За частично затворени флакони или предварително напълнени спринцовки вж. т. 8.126.8.21. За затваряне на първичните опаковки (крайните контейнери) трябва да се използват подходящо валидирани методи.8.22. При контейнерите, затворени посредством запояване, напр. чрез "бластване, пълнене и запечатване", "формоване, пълнене и запечатване", при малки и големи по обем контейнери с ВМП за парентерално приложение и стъклени или пластмасови ампули, критичните параметри и променливи, които оказват въздействие върху целостта на запояването, трябва да се подлагат на оценка, контролират ефективно и проследяват по време на операциите. Стъклените ампули, опаковките, получени чрез "бластване, пълнене и запечатване", и контейнерите с малък обем (≤100 ml), затворени посредством запояване, се подлагат 100 % на изпитвания за цялост, като се използват валидирани методи. При контейнерите с голям обем (>100 ml), затворени посредством запояване, може да се допусне намалено вземане на проби, когато са налице научнообосновани съображения и данни, които демонстрират последователността на съществуващия процес и високото ниво на контрол, упражнявано над процеса. Визуалната инспекция не се счита за приемлив метод за проверка на целостта.8.23. Когато при продуктите се използват технологии, различни от запояване, трябва да се вземат проби, които да се проверяват за цялост при спазване на валидирани методи. Честотата на изпитването трябва да се основава на познаването на използваните контейнер и система за затваряне и натрупания опит с тях. Трябва да се следва научнообоснован план за пробовземане. Размерът на пробите трябва да се определя спрямо информация, като управление на доставчиците, спецификации на опаковъчните материали и познаване на процеса.8.24. Контейнерите, затворени под вакуум, трябва да се проверяват за поддържане на вакуума след предварително определен период, преди сертифициране/освобождаване на партидата и по време на срока й на годност.8.25. При валидирането за цялост на затварянето на контейнерите трябва да се отчетат евентуалните изисквания за транспорт и доставка, които може да окажат отрицателно въздействие върху целостта на контейнера (напр. при декомпресия или екстремни температури).8.26. В случаите, в които оборудването, използвано за поставяне на капачките на контейнерите, може да генерира големи количества нежизнеспособни частици, то трябва да се вземат мерки за предотвратяване на замърсяването с частици, например оборудването да бъде разположено във физически отделена зона, снабдена с подходящи пособия за изтегляне на въздух.8.27. Поставянето на капачки на асептично напълнени флакони продукти може да бъде извършено като асептичен процес, използващ стерилизирани капачки, или като чист процес извън асептичната зона. При възприемане на втория от двата подхода флаконите трябва да бъдат защитени в условия от клас "А" до момента, в който бъдат изнесени от зоната за асептични операции, а след това флаконите, затворени със запушалки, трябва да бъдат защитени чрез въздушен поток от клас "А" до поставяне на капачката. В този случай фоновата среда на въздушния поток от клас "А" трябва най-малкото да отговаря на изискванията на клас "D". В случаите, в които капачките се поставят чрез ръчен процес, същият следва да се изпълнява в условия от клас "А" – или в подходящо проектиран изолатор, или в помещение от клас "А" с фонова среда от клас "B".8.28. В случаите, в които поставянето на капачки на асептично напълнени продукти се изпълнява като чист процес в условията на клас "А", флаконите с липсващи или разместени запушалки не трябва да бъдат допускани за затваряне с капачки. За тази цел трябва да са въведени квалифицирани автоматизирани методи за установяване височината на запушалките.8.29. Ако в станцията за затваряне с капачки е необходима човешка намеса, трябва да се вземат подходящи технологични и организационни мерки за предотвратяване на прекия контакт с флаконите и за свеждане до минимум на замърсяването. Бариерните системи за ограничаване на достъпа и изолаторите могат да бъдат полезни за осигуряване на необходимите условия.8.30. Всички напълнени контейнери с продукти за парентерално приложение трябва да се инспектират поотделно за външно замърсяване или други дефекти. В процеса на квалификация въз основа на риска и опита следва да се разработи класификация на дефектите със съответното ниво на критичност на всеки от тях. Задължително се вземат предвид фактори като потенциалното въздействие на дефекта върху пациента и начинът на приложение. Различните типове дефекти трябва да се категоризират, а състоянието на партидата като цяло да се подложи на анализ. Партиди, при които е установено необичайно количество на дефекти в сравнение с обичайния брой дефекти, характерен за процеса (въз основа на рутинни данни и данни за тенденциите), трябва да се подложат на проверка. Трябва да се създаде и поддържа библиотека на дефектите, която да включва всички познати класове дефекти. Библиотеката на дефектите следва да се използва при обучение на персонала, зает с производството и осигуряването на качеството. При последващо пробовземане и инспекции на контейнерите не трябва да се установяват критични дефекти. В случай че впоследствие бъдат установени критични дефекти, трябва да се извърши проучване, тъй като това показва вероятна неефективност на първоначалната проверка.8.31. В случаите, в които инспекцията е ръчна, тя трябва да се извършва при подходящи контролирани условия на осветление и фонова среда. Честотата на инспекциите следва да се контролира и да е квалифицирана. Операторите, отговорни за инспекциите, трябва да преминават обучение за провеждане на визуални инспекции (напр. когато носят коригиращи лещи, ако по време на работа носят такива) най-малко веднъж годишно. Обучението трябва да се проведе с подходящи проби от наборите в библиотеката за дефекти, като се обърне внимание на най-лошите възможни случаи (напр. време за провеждане на инспекцията, скорост на движение на линията, когато продуктът се прехвърля от оператора към конвейерна система, обем на контейнера и умора), като следва да се обсъди и необходимостта от проверка на зрението. Факторите, които може да отвлекат вниманието на операторите, трябва да са сведени до минимум и в хода на инспекцията трябва да се правят чести почивки с достатъчна продължителност.8.32. В случай че се използват автоматизирани методи за инспекция, процесите трябва да се валидират, за да се докаже, че успяват да регистрират познатите дефекти (които може да засегнат качеството или безопасността на продукта) и май-малкото се равняват на ръчната инспекция или я превъзхождат. Ефективността на работа на оборудването трябва да се проверява, като се използват представителни мостри с дефекти преди започване на работа, както и на редовни интервали в хода на инспекцията на партидата.8.33. Резултатите от инспекцията се документират, а видовете и броят дефекти се анализират за наличие на тенденции. Честотата на отхвърляне на продукти при различните видове дефекти също трябва да се анализира за наличие на тенденции, като се използват статистически принципи. При установяване на неблагоприятни тенденции като част от разследването трябва да се направи и оценка на въздействието им върху продукти, които вече са на пазара.**Стерилизация**8.34. При всяка възможност готовият продукт трябва да се подлага на крайна стерилизация чрез валидиран и контролиран стерилизационен процес, тъй като това дава по-голяма гаранция за стерилност, отколкото валидираният и контролиран процес на стерилно филтриране и/или асептичната обработка. В случаите, в които не е възможно продуктът да се подложи на крайно стерилизиране, с оглед повишаване на гаранцията за стерилност и в комбинация с асептичния процес, следва да се обмисли възможността за извършване на крайна термична обработка след асептичната такава.8.35. Изборът, проектирането и местоположението на оборудването и цикълът/програмата, използвани за стерилизация, трябва да се основават на научни принципи и данни, които демонстрират възпроизводимост и надеждност на процеса на стерилизация. Всички параметри трябва да се определят предварително, а когато става дума за критични такива, те трябва да се контролират, мониторират и документират.8.36. Всички процеси по стерилизация трябва да се валидират. При изследванията за валидиране трябва да се отчетат съставът на продукта, условията на съхранение, максималната продължителност от време между началото на приготвяне на продукта или материала, подлежащ на стерилизиране, и стерилизирането му. Преди да бъде възприет какъвто и да е процес по стерилизиране, трябва да се валидира доколко въпросният процес е подходящ за продукта и оборудването, както и да се валидира способността му последователно да постига необходимите условия за стерилизиране във всички части на всеки възможен продукт, определено количество от който се подлага на стерилизация, най-вече чрез физични измервания, а когато е подходящо – и чрез биологични индикатори (БИ). За да бъде стерилизацията успешна, цялото количество продукт, както и повърхностите на оборудването и компонентите трябва да бъдат подложени на необходимото въздействие, а процесът на стерилизация трябва да бъде така разработен, че да гарантира постигане на това условие.8.37. Специално внимание трябва да се обърне, когато възприетият метод на стерилизация не е описан в действащо издание на фармакопея или когато методът се прилага по отношение на продукти, които не са обикновени водни разтвори. Винаги когато е възможно, трябва да се използва топлинна стерилизация.8.38. За всички процеси по стерилизация трябва да се валидират и периодично ревалидират определените количества от продукта, които се поставят за стерилизация. Като част от цялостната стратегия по валидиране трябва да се определят максимални и минимални количества продукт, който се поставя за стерилизация.8.39. Пригодността на стерилизационния процес трябва да се преглежда и проверява на предварително определени интервали в зависимост от риска. Ревалидирането на циклите за топлинна стерилизация трябва да се извършва най-малко веднъж годишно при зареждане с количество продукт, което се счита за оптимално. Честотата на валидиране на останалите модели на зареждане трябва да бъде спрямо посоченото в СКЗ.8.40. Трябва да се определят рутинните работни параметри, които да се спазват при всички стерилизационни процеси, например физични параметри и модели на зареждане.8.41. Трябва да са въведени механизми, чрез които да се установяват стерилизационни цикли, които не отговарят на валидираните параметри. Всеки случай на неуспешна стерилизация или стерилизация, която се отклонява от валидираните процеси (напр. по-дълги или по-къси цикли на нагряване), трябва да се подлага на проверка.8.42. Поставянето на подходящи БИ на определени позиции се разглежда като допълнителен метод, който е от помощ за валидирането на стерилизационния процес. Съхраняването и използването на БИ следва да бъде съгласно утвърдени от производителя инструкции. В случай че БИ се използват за подпомагане на валидирането и/или за проследяване на процеса на стерилизация (напр. с етиленов оксид), позитивните контроли трябва да се проверяват след всеки цикъл на стерилизация. Ако се използват БИ, трябва да се осигурят стриктни мерки за сигурност, за да се избегне микробен пренос от тях в производството или в процесите по изпитване. Сами по себе си резултатите от БИ не следва да вземат превес над други критични параметри и елементи от дизайна на процеса.8.43. Важно е БИ да бъдат надеждни. За да не се компрометира качеството на БИ, доставчиците им трябва да бъдат квалифицирани, а условията на съхранението им да се контролират. Преди да се премине към употреба на нова партида/серия, трябва да се установят популацията, чистотата и видът на индикаторния микроорганизъм на партидата/серията. По отношение на останалите параметри като D-стойност и Z-стойност обикновено може да се използва сертификатът за партидата, предоставен от одобрения доставчик.8.44. Трябва да има ясни процедури за разграничаване на продуктите, оборудването и компонентите, които не са стерилизирани, от тези, които са преминали през стерилизация. Оборудване, като кутии или табли, използвани за пренос на продукт, друго оборудване и/или компоненти, трябва да се обозначава ясно с етикет (или да има възможност за електронно проследяване), върху който са посочени наименованието на продукта, партидният му номер и указание за това дали е стерилизиран, или не. Указанието за преминатия етап на стерилизация може да е запис от автоматичното устройство на автоклава или индикатор за радиация, за да се удостовери, че партидата (или материал от подпартида, компонент или оборудване) е преминала стерилизация. Тези индикатори обаче сочат само, че е извършен процес на стерилизация. Те не указват, че продуктът е стерилен, нито че е постигнато нужното ниво на осигуряване на стерилност.8.45. Записи от процеса на стерилизация се водят за всеки стерилизационен цикъл. Всеки цикъл трябва да има уникален идентификационен номер. Стерилизационните цикли трябва да бъдат преглеждани и одобрявани като част от процедурата по сертифициране/освобождаване на партидата.8.46. Когато е необходимо, материалите, оборудването и компонентите трябва да се стерилизират чрез валидиран метод, подходящ за съответния материал. След стерилизация трябва да се осигури адекватна защита, за да не се допуска повторно замърсяване. Когато стерилизираните елементи не се използват непосредствено след стерилизацията, те трябва да се съхраняват в добре затворена опаковка и да се определи максималното време на престой. Когато е обосновано, компонентите, опаковани с многослойна стерилна опаковка, не е задължително да се съхраняват в чисто помещение, при условие че целостта и изпълнението на стерилната опаковка позволяват компонентите да бъдат лесно дезинфекцирани при пренос от операторите към клас "А" (напр. като се използват няколко стерилни покрития, които могат да се премахват при всеки пренос от помещение с по-нисък клас чистота към такова с по-висок). В случаите, в които защитата е осигурена чрез съхранение в запечатана опаковка, то въпросният опаковъчен процес трябва да се извърши преди стерилизацията.8.47. В случаите, в които материалите, оборудването, компонентите и помощните елементи се стерилизират в запечатана опаковка и след това се пренасят в клас "А", пренасянето следва да се извършва посредством подходящи валидирани методи (напр. през въздушни шлюзове или отвори за преминаване), като бъде съпроводено от дезинфекция на външната част на опаковката. Следва да се обмисли и използване на технология за бърз пренос. Трябва да бъде доказано, че тези методи ефективно намаляват потенциалния риск от замърсяване на зони от класове "А" и "B", както и че процедурата по дезинфекция ефективно понижава замърсяването по опаковката до приемливи нива за внасяне в зони от класове "В" и "А".8.48. В случаите, в които материалите, оборудването, компонентите и помощните елементи се стерилизират в запечатани опаковки или контейнери, то опаковката следва да е изпитана за годност с цел свеждане до минимум на риска от замърсяване с частици, микроби, ендотоксини/пирогени или химическо замърсяване, както и да е изпитана за съответствие с избрания метод на стерилизация. Процесът на запечатване на опаковката трябва да се валидира. При валидирането трябва да се обърне внимание на целостта на стерилната защита, максималното време на престой преди стерилизация и максималния срок на годност, определен за стерилизираните елементи. Преди използване трябва да се проверява целостта на стерилната защита за всеки стерилизиран елемент.8.49. Когато материали, оборудване, компоненти и помощни елементи не могат да бъдат стерилизирани, а са необходими за изпълнението на асептичния процес, без да влизат в пряк или косвен контакт с продукта, следва да е въведен ефективен и валидиран процес за дезинфекцията и преноса им. След дезинфекция тези елементи следва да бъдат защитени, за да се предотврати замърсяването им. Тези и други елементи, които представляват потенциален източник на замърсяване, следва да фигурират в програмата за мониторинг на средата.**Топлинна стерилизация**8.50. Всеки цикъл на топлинна стерилизация се записва електронно или на хартия, като се използват прибори с подходяща точност и прецизност. Инструментариумът за контрол и мониторинг на системата трябва да включва подходящи предпазни мерки и/или опция за функциониране без прекъсване, за да бъде в състояние да открива цикли, които не отговарят на валидираните параметри, и да отхвърля такива неуспешни цикли (напр. чрез използване на дуплекс/двойни сонди, свързани с независими системи за контрол и наблюдение).8.51. Температурните сонди (датчици), използвани за отчитане и/или контрол на температурата, се поставят на местата, които са определени по време на валидирането на съоръженията, и трябва да бъдат подбрани въз основа на дизайна на системата и възможността правилно да отчитат и представят рутинните условия по време на стерилизационните цикли. Следва да се извърши валидиране, за да се докаже, че начинът на контролиране на системата и местоположението на сондите са удачни, които да включват верифициране на функцията и местоположението на тези сонди чрез използване по време на валидирането на независима сонда за мониторинг със същото местоположение.8.52. Целият товар трябва да достигне желаната температура, преди да започне измерването на времевия период за стерилизация. При цикли за стерилизация, които се контролират с референтен датчик, поставен в материала, подлежащ на стерилизация, трябва да се осигури, че температурата на датчика в материала се контролира в рамките на зададения температурен диапазон преди началото на цикъла.8.53. След приключване на високотемпературната фаза на топлинната стерилизация трябва да се вземат предпазни мерки срещу замърсяване на стерилизирания материал по време на цикъла на охлаждане. В случай че в контакт с продукта или стерилизирания материал влиза охлаждащ/а течност или газ, същите трябва да са стерилизирани.8.54. Когато се прилага параметрично освобождаване на партиди, трябва да се прилага надеждна система за валидиране през целия жизнен цикъл на продукта, както и рутинен мониторинг на производствения процес. Системата трябва периодично да се подлага на преразглеждане. Допълнителни насоки относно параметрите за освобождаване са предоставени в глава трета, раздел XV.**Влажна стерилизация**8.55. Влажна стерилизация може да се постигне с пара (пряк или косвен контакт), но и чрез други системи като системи за свръхнагрята вода (каскадни или имерсионни цикли), които може да се използват за контейнери, при които е възможно да настъпи повреда при друг тип цикли (напр. контейнери по технологията "бластване, пълнене и запечатване", полиетиленови пликове).8.56. Елементите, подлежащи на стерилизация (различни от продукти в запечатани контейнери), трябва да бъдат сухи, опаковани в защитни бариерни системи, които позволяват отстраняване на въздуха и проникване на парата и не допускат повторно замърсяване след стерилизация. При изваждане от стерилизатора всички заредени елементи трябва да бъдат сухи. Сухотата на товара трябва да се потвърди чрез визуална инспекция като част от процеса по приемане на стерилизационния процес.8.57. При порьозни цикли (твърди елементи) следва да се контролират и документират времето, температурата и налягането с цел проследяване на процеса. При изваждане от автоклава на всеки стерилизиран компонент трябва да се прави проверка за увреждания, цялост на опаковъчния материал и наличие на влага. Компонентите, за които е установено, че не са подходящи за целта, следва да се извеждат от производствената зона и да се извърши проверка.8.58. При автоклавите, способни да извършват стерилизационни цикли с превакуум, е необходимо температурата при сифона да се записва през целия период на стерилизация. Когато е подходящо, може да се използват и датчици в заредения за стерилизация материал, но контролната система трябва да продължи да се отнася до валидирането на заредения материал като цяло. При системи за стерилизация с пара на място трябва да се записва температурата на подходящи места при сифоните за кондензация през целия период на стерилизация.8.59. Валидирането на стерилизационни цикли за порьозни материали трябва да включва изчисляване на времето за уравновесяване, времето на експозиция, съотношението между налягане и температура и минималния/максималния температурен диапазон по време на експозиция. Валидирането на цикли с течни материали трябва да включва температура, време и/или F0. За критичните параметри при обработката трябва да се определят точни гранични стойности (включително подходящи толеранси), които да бъдат потвърдени като част от валидирането на стерилизацията и рутинните критерии за приемане на стерилизационните цикли.8.60. Периодично (обикновено веднъж седмично) стерилизаторът трябва да се изпитва за изтичане, когато цикълът включва вакуумна фаза, или ако след стерилизация системата поддържа налягане, което е по-ниско от това на средата, заобикаляща стерилизатора.8.61. Преди и по време на стерилизация следва да бъде гарантирано отстраняването на въздуха, когато стерилизационният процес включва отстраняване на въздуха (напр. порьозни товари в автоклава, камери на лиофилизатори). При автоклавите това трябва да включва и провеждане на пробен цикъл, за да се установи дали въздухът се отстранява (обикновено извършван ежедневно), или използване на система за установяване наличието на въздух. Материалите, подлежащи на стерилизация, трябва да се поставят по такъв начин, че да се способства ефективното отстраняване на въздуха и свободното отцеждане, за да се предотврати образуването на конденз.8.62. Чрез надлежно проектиране и контрол на циклите (например чрез задаване на подходящи стойности за налягане, нагряване и охлаждане, както и модели на натоварване) следва да се предотвратява деформирането и увреждането на контейнери, които не са твърди и са крайно стерилизирани, например контейнери, получени чрез технологията "бластване, пълнене и запечатване".8.63. В случаите, в които за стерилизация се използват системи с пара на място (напр. при фиксирани тръбопроводи, съдове и камери за лиофилизация), системата трябва да бъде с подходящ дизайн и да е валидирана, за да се гарантира, че всички части от системата подлежат на желаната обработка. Температурата, налягането и времето на работа на системата трябва да се проследяват на подходящи места по време на рутинна употреба, за да се гарантира, че всички зони са ефективно стерилизирани, а процесът е възпроизводим. При първоначалното и рутинните валидирания трябва да бъде доказано, че избраните места за проследяване са представителни и са относими към онези зони, които се нагряват най-бавно. След като системата бъде стерилизирана на място с пара, целостта й трябва да бъде запазена, а когато операциите го налагат – да се поддържа под положително налягане или преди използване при отвора й да бъде поставен стерилизиращ филтър.8.64. При циклите за стерилизация на течни материали, когато като среда за пренос на топлина се използва свръхзагрята вода, то нагрятата вода трябва постоянно да достига до всички необходими точки на контакт. Първоначалната квалификация трябва да включва изготвяне на температурна диаграма, обхващаща цялото количество зареден за стерилизация материал. Трябва да се провеждат рутинни проверки на оборудването, за да се гарантира, че дюзите (откъдето постъпва водата) не са блокирани, а при сифоните няма замърсявания.8.65. Валидирането на процеса по стерилизиране на течни материали в автоклав със свръхзагрята вода трябва да включва изготвяне на температурна диаграма на цялото количество зареден материал, както и изследване на топлинното проникване и възпроизводимостта. Всички части на заредения материал трябва да се нагряват равномерно и да се постига желаната температура за посоченото време. Датчиците (сондите) за рутинно следене на температурата трябва да са поставени на най-критичните позиции, установени по време на квалификацията.**Суха стерилизация**8.66. При сухата стерилизация се използва въздух или газ с висока температура, за да се стерилизира продукт или материал. Сухата стерилизация е подходяща за топлинно премахване на трудни за елиминиране и устойчиви на топлина замърсители като ендотоксини/пирогени и често се използва при подготовката на компоненти за асептично пълнене. Комбинацията от време и температура, на която са изложени компонентите или оборудването, трябва да осигурява подходящо и възпроизводимо ниво на леталност и/или инактивиране/отстраняване на замърсителите при рутинно прилагане в рамките на установените параметри. Процесът може да се изпълни в сух стерилизатор или като непрекъснат процес в стерилизационен тунел, например за стерилизация и депирогенизация на стъклени контейнери.8.67. Тунелите за суха стерилизация/депирогенизация трябва да бъдат конфигурирани по начин, който гарантира, че въздушният поток осигурява целостта и ефективността на зоната за стерилизация от клас "A", като поддържа необходимата разлика в налягането и подходящ въздушен поток в целия тунел. Характеристиките по отношение на разликите в налягането трябва да се подложат на оценка. Въздействието на всяка промяна във въздушния поток трябва да се подложи на оценка, за да се гарантира, че характеристиките на процеса на нагряване остават непроменени. Цялото количество въздух, доставяно в тунела, трябва да преминава през HEPA филтър, като е необходимо да се провеждат периодични изпитвания (най-малко два пъти годишно), за да се демонстрира целостта на филтъра за въздух. Всички части на тунела, които влизат в контакт със стерилизираните компоненти, трябва да се стерилизират и дезинфекцират по подходящ начин. При валидирането и/или рутинните процеси трябва да се обърне внимание на критичните параметри на процеса, които включват най-малко:8.67.1. скорост на лентата или време на престой в зоната за стерилизация;8.67.2. температура – минимална и максимална температура;8.67.3. проникване на топлина в материала/компонента;8.67.4. разпределение/равномерност на топлината;8.67.5. въздушни потоци, определяни от разликите във въздушното налягане, които са свързани с изследванията за разпределяне и проникване на топлината.8.68. Когато като част от процеса по депирогенизация се използва топлинен процес за оборудване/материал, влизащи в контакт с продукта, е необходимо да се извърши валидиране, за да се демонстрира, че процесът осигурява подходяща стойност на Fh и води най-малкото до 3 log10 редукция в концентрацията на ендотоксини. Ако това е осъществено, няма допълнителни изисквания за демонстриране на извършената стерилизация.8.69. По време на валидирането трябва да се използват контейнери с прибавени ендотоксини, като всички контейнери следва да се контролират внимателно до пълното приключване на процеса. Контейнерите трябва да бъдат представителни по отношение на материалите, които рутинно се стерилизират (по отношение на състав на опаковъчните материали, порьозност, размери, номинален обем). Трябва да се извърши количествено определяне на ендотоксините, както и да се демонстрира ефективността на отстраняването им.8.70. Стерилизаторите със суха топлина обикновено се използват за стерилизация или депирогенизация на първични опаковъчни материали, изходни материали или активни вещества, но е възможно да се използват и в други процеси. При тези стерилизатори по време на цялата стерилизация и при процеса по престой след стерилизация трябва да се поддържа положително налягане спрямо чистото помещение от по-нисък клас, в което са разположени, освен в случаите, когато се използва напълно затворена опаковка.Цялото количество въздух, което навлиза в стерилизатора, трябва да преминава през HEPA филтър. При квалификацията и/или рутинните процеси трябва да се вземат предвид критичните параметри на процеса, които включват най-малко:8.70.1. температура;8.70.2. период/време на експозиция;8.70.3. налягане в камерата (поддържане на свръхналягане);8.70.4. скорост на движение на въздуха;8.70.5. качество на въздуха в стерилизатора;8.70.6. проникване на топлина в материала/компонента (точките, които се нагряват бавно);8.70.7. разпределение/равномерност на топлината;8.70.8. начин на зареждане на стерилизатора и разполагане на материалите в него, които подлежат на стерилизация/депирогенизация, включително минимално и максимално зареждане.**Стерилизация чрез радиация**8.71. Стерилизацията чрез радиация се използва предимно за стерилизация на материали и продукти, които са чувствителни към топлина. Ултравиолетовото облъчване не се възприема като приемлив метод за стерилизация. Указания относно стерилизацията с йонизиращо лъчение са налични в глава трета, раздел XI.8.72. Процедурите по валидиране трябва да отчитат варирането на плътността на продукта и опаковките му.**Стерилизация с етиленов оксид**8.73. Този метод се прилага само в случаите, когато е невъзможно използването на друг метод. По време на валидирането на процеса трябва да се докаже, че той няма вредно въздействие върху продукта и че условията и времето за отстраняване на газа са достатъчни за намаляване на остатъчния етиленов оксид (ЕО) и други вещества, получени в резултат на настъпили реакции, до приемливи граници за вида продукт или материал.8.74. За ефективна стерилизация е съществен прекият контакт между газа и микробните клетки. Затова трябва да не се допуска попадането на микроорганизми, включени в материал, като кристали или изсъхнали протеини. Естеството, порьозността и количеството на опаковъчните материали могат значително да повлияят върху ефективността на процеса.8.75. Преди излагане на въздействието на газа материалът трябва да е приведен в съответствие с необходимите за процеса влажност и температура. Когато за подготовка на материала, подлежащ на стерилизация, се използва пара, тя трябва да бъде с подходящо качество. Трябва да се намери баланс между времето, необходимо за тази подготовка, и нуждата да се сведе до минимум времето преди стерилизация.8.76. Всеки цикъл на стерилизация трябва да се контролира с достатъчен брой подходящи биологични индикатори, поставени на определени места в материала, подлежащ на стерилизация, установени по време на валидирането като най-критични.8.77. Критичните параметри, на които трябва да се обърне внимание като част от валидирането на процеса по стерилизация, включват най-малко следното:8.77.1. концентрация на ЕО;8.77.2. налягане;8.77.3. количество използван ЕО;8.77.4. относителна влажност;8.77.5. температура;8.77.6. продължителност на експозицията.8.78. След стерилизацията материалът трябва да бъде аериран, за да се осигури отделяне на остатъчния ЕО и/или други вещества, получени в резултат на настъпили реакции по опакования продукт до определените предварително граници. Аерирането може да се извърши в камерата на стерилизатора и/или в отделна камера за аериране или помещение за такава цел. Фазата на аериране трябва да бъде валидирана като част от цялостното валидиране на процеса по стерилизация с ЕО.**Филтърна стерилизация на продукти, които не могат да бъдат стерилизирани в крайната си опаковка**8.79. В случай че продуктът не може да бъде стерилизиран в крайната му опаковка, то разтворите и течностите трябва да се стерилизират чрез филтриране с помощта на стерилен филтър (с номинален размер на порите от максимум 0,22 μm, който е надлежно валидиран и е доказано, че с него се получава стерилен филтрат) и впоследствие асептично напълнени в стерилизирани преди това контейнери. Филтърът трябва да бъде така подбран, че да бъде напълно съвместим с продукта и да отговаря на посоченото в документацията към разрешението за търговия на продукта (вж. т. 8.135).8.80. Допустимо е преди крайния стерилизиращ филтър да се използват подходящи предварителни филтри за редуциране на бионатоварването, разположени на няколко места в хода на производствения процес, за да се гарантира ниско и контролирано бионатоварване на течността преди стерилизацията. Поради потенциалните допълнителни рискове при процеса на филтърна стерилизация в сравнение с други стерилизационни методи като част от цялостната СКЗ трябва да се прецени необходимостта от извършването на допълнителна филтрация чрез стерилен стерилизиращ филтър, поставен възможно най-близо до точката на пълнене.8.81. Изборът на компоненти на филтриращата система, начинът им на свързване и организация във филтриращата система, включително предварителните филтри, трябва да се основава на критичните характеристики за качество на продукта, като това бъде обосновано и документирано. Филтриращата система следва да свежда до минимум отделянето на влакна и частици, да не причинява или допринася за установяване на неприемливи нива на замърсяване, както и да няма характеристики, които по някакъв начин биха повлияли негативно на качеството и ефикасността на продукта. Характеристиките на филтъра трябва да бъдат съвместими с течността, а филтрираният продукт да не влияе негативно на филтъра. Адсорбцията на компоненти на продукта и извличането на филтърни компоненти трябва да се подложи на оценка (вж. т. 8.135).8.82. Филтриращата система трябва да бъде така проектирана, че да:8.82.1. позволява извършване на операции в рамките на валидираните за процеса параметри;8.82.2. поддържа филтрата стерилен;8.82.3. свежда до минимум броя на асептичните връзки, необходими между крайния стерилизиращ филтър и окончателното пълнене на продукта;8.82.4. позволява извършване на процедурите по почистване по установения начин;8.82.5. позволява извършване по установения начин на процедури по стерилизация, включително стерилизация на място;8.82.6. позволява провеждане по установения начин на изпитване на място за цялост на крайния стерилизиращ филтър от 0,22 μm (за предпочитане като затворена система) както преди, така и след филтриране; методите за изпитване за цялост на място трябва да бъдат така подбрани, че да се избегне неблагоприятно въздействие върху качеството на продукта.8.83. Стерилното филтриране на течности трябва да се валидира в съответствие с изискванията на съответната фармакопея. Валидирането може да се извърши групирано на база различни концентрации или варианти на продукта, но следва да се проведе чрез избор на "най-лошия случай". Основанието за групиране трябва да се обоснове и документира.8.84. При възможност по време на валидирането на процеса по филтриране изпитването за задържане на бактерии на стерилизиращия филтър трябва да се извършва с продукта, подлежащ на филтрация. В случай че подлежащият на филтриране продукт не е подходящ за изпитването за задържане на бактерии, следва да се обоснове използването на заместващ продукт за това изпитване. Изборът на микроорганизма, използван при изпитването за задържане на бактерии, следва да се обоснове.8.85. Параметрите за филтриране, които трябва да се обсъдят и установят по време на валидирането, включват най-малко следното:8.85.1. мокрещата течност, използвана за изпитване целостта на филтъра:8.85.1.1. следва да се избира спрямо препоръката на производителя на филтъра или спрямо подлежащата на филтриране течност; стойностите при изпитването за цялост трябва да са посочени в изготвена за целта спецификация;8.85.1.2. в случай че системата се промива с течност, различна от продукта, или такава се използва за изпитването за цялост на място (in-situ), следва да са взети необходимите мерки, за да се избегне вредно въздействие върху качеството на продукта;8.85.2. условията на процеса по филтриране, включително:8.85.2.1. времето на престой на течността преди филтриране и въздействие върху бионатоварването;8.85.2.2. подготвяне на филтъра с течност, ако е необходимо;8.85.2.3. максимално време на филтриране/общо време, в което филтърът е в контакт с течността;8.85.2.4. максимална работна температура;8.85.2.5. дебит;8.85.2.6. максимален обем на филтриране;8.85.2.7. температура;8.85.2.8. времето, необходимо за филтриране на определено количество насипен разтвор, и разликите в налягането, които да се използват във филтъра.8.86. Следва да се прилагат рутинни мерки за контрол на процеса, за да се гарантира спазване на валидираните параметри за филтриране. Резултатите по отношение на критичните параметри на процеса трябва да се отразят в партидната документация, включително, но не само, минималното време, необходимо за филтриране на определено количество насипен разтвор, и разликите в налягането в целия филтър. Всички разлики от критичните параметри по време на производствения процес следва да се документират и проверяват.8.87. Целостта на стерилизираната филтърна установка трябва да се проверява преди употреба чрез изпитване на целостта (след стерилизационен тест за цялост преди употреба (PUPSIT), за да се установят евентуални повреди и нарушаване на целостта, причинени в процеса на подготвяне на филтъра преди употреба. Стерилизиращият филтър, който се използва за стерилизиране на течности, след използване и преди свалянето му от установката трябва да се подлага на изпитване за цялост без разрушаване. Начинът на провеждане на изпитването за цялост се валидира, а резултатите от изпитването трябва да отразяват способността за задържане на микроби на филтъра, установена по време на валидиране. Примерите за методи на изпитване, които се използват, включват "точка на кипене", оценка на потока на дифузия, навлизане на вода и задържане на диференциално налягане. Невинаги е възможно да се проведе изпитване за цялост на филтъра след стерилизация поради ограниченията на самия процес на стерилизация (напр. филтриране на много малки обеми разтвор). В такива случаи е възможно да се възприеме алтернативен подход, при условие че е проведена цялостна оценка на риска и е постигнато съответствие чрез прилагане на подходящи контролни мерки за намаляване на риска от нарушаване целостта на системата за филтриране. Факторите, които трябва да се вземат предвид при въпросната оценка на риска, включват най-малко следното:8.87.1. задълбочено познаване и контрол на процеса на филтърна стерилизация, за да се гарантира, че възможностите за повреждане на филтъра са сведени до минимум;8.87.2. задълбочено познаване и контрол на веригата на доставките, което да включва:8.87.2.1. съоръжения за стерилизация, използвани по договор;8.87.2.2. ясно посочени начини за транспортиране;8.87.2.3. опаковане на стерилизирания филтър по начин, който да не позволява повреждане на филтъра по време на транспорт и съхранение;8.87.3. задълбочени познания относно:8.87.3.1. конкретния тип продукт, включително натовареността му с частици, както и дали е налице риск от неблагоприятно въздействие върху целостта на филтъра, например вероятност за отклонения в стойностите от изпитването за цялост и по този начин да се затрудни установяването на нарушение в целостта на филтъра при изпитване за цялост след употребата му;8.87.3.2. всички дейности преди филтрацията с крайния стерилизиращ филтър, чрез които би могло да се отстрани натоварването с частици на продукта и биха пречистили продукта в максимална степен преди стерилното филтриране.8.88. Целостта на критични филтри за газове или въздух (които имат пряка връзка със стерилността на продукта) трябва да се проверява чрез изпитване след употребата им, като изпитваният филтър трябва да остане в установката или поставката.8.89. Целостта на некритичните филтри за газове и за въздух следва да се потвърждава и документира на подходящи интервали. В случай че филтрите за газ се използват продължително време, при монтаж и преди подмяната им следва да се провежда изпитване за цялост. Максималната продължителност на използване трябва да се определи и проследява въз основа на риска (напр., като се вземат предвид максималният брой употреби и допустимият брой цикли на топлинна обработка/стерилизация – в зависимост от случая).8.90. При филтрация на газ трябва да се избягва нежелано навлажняване или намокряне на филтъра или филтърното оборудване.8.91. В случай че процесът по стерилизация чрез филтриране е валидиран като система, която се състои от множество филтри, необходими за постигане стерилност на дадена течност, то системата за филтриране трябва да се третира като единен стерилизиращ компонент, а всички филтри в системата следва да дават удовлетворителен резултат при изпитването за цялост след употреба.8.92. Ако са налични резервни филтриращи системи (когато е наличен втори резервен стерилизиращ филтър, но процесът е валидиран само с един филтър), следва да се провежда изпитване за цялост след употреба на основния стерилизиращ филтър и ако се установи, че целостта му е запазена, то не е необходимо да се провежда изпитване за цялост на резервния филтър. Ако обаче резултатите от изпитването за цялост след употреба на основния стерилизиращ филтър не са успешни, трябва да се извърши изпитване за цялост след употреба на втория (резервен) филтър, както и разследване и оценка на риска, за да се установи причината за неуспешните резултати при изпитването на основния филтър.8.93. Проби за установяване степента на бионатоварване се вземат от насипния продукт и непосредствено преди окончателното стерилно филтриране. В случай че се използва установка с резервно филтриране, то пробата се взема преди първия филтър. Системите за вземане на проби трябва да са така проектирани, че да не се допуска замърсяване.8.94. След всяка партида филтрите за стерилизиране на течности се отстраняват, като един и същ филтър не трябва да се използва непрекъснато повече от един работен ден, освен ако такава употреба не е валидирана.8.95. В случай че в СКЗ за даден продукт е обосновано и валидирано производство на кампаниен принцип, то използването на филтъра трябва да се основава на:8.95.1. оценка и документиране на рисковете, свързани с продължителността на използване на филтъра в процеса по стерилно филтриране на дадена течност;8.95.2. провеждане и документиране на ефективни изпитвания за валидиране и квалификация, за да се докаже, че продължителността на употреба на филтъра за определен процес на стерилно филтриране и за дадена течност не компрометира ефективността на крайния стерилизиращ филтър или качеството на филтрата;8.95.3. документиране на максималната валидирана продължителност на ползване на филтъра и прилагане на мерки за контрол, за да се гарантира, че филтрите не се използват след валидираната максимална продължителност; трябва да се поддържа документация за приложените мерки за контрол;8.95.4. прилагане на мерки за контрол, за да се гарантира, че замърсените с течност или остатъци от почистващи агенти филтри, както и считаните за дефектни по друга причина се изваждат от употреба.**Формоване/пълнене/запечатване (ФПЗ)**8.96. Експлоатационните условия за машини за ФПЗ, използвани за крайно стерилизирани продукти, трябва да отговарят на изискванията относно средата, посочени в т. 8.3 и 8.4. Експлоатационните условия за машини за ФПЗ, използвани при асептичното производство, трябва да отговарят на изискванията относно средата, посочени в т. 8.10.8.97. Замърсяването на използваното в процеса на ФПЗ опаковъчно фолио трябва да се сведе до минимум чрез подходящи мерки за контрол по време на производството на компонентите за фолиото, тяхното доставяне и работата с тях. Поради критичното естество на опаковъчните фолиа следва да се прилагат процедури, които да гарантират, че доставяните фолиа отговарят на определените спецификации и са с подходящо качество, включително по отношение на плътност и устойчивост на материала, замърсяване с микроби и частици, цялост и начин на изработка на материала – в зависимост от приложимото. Честотата на вземане на проби, бионатоварването и когато е приложимо, нивата на ендотоксини/пирогени на опаковъчните фолиа и свързаните компоненти трябва да се контролират в рамките на ФСК и да бъдат разгледани в СКЗ.8.98. Разбирането в детайли на начина на функциониране на оборудването, включително настройките и процесите, свързани с пълнене, запечатване и нарязване, е от основно значение, за да се гарантира, че критичните параметри на процеса ще бъдат надлежно идентифицирани, валидирани, контролирани и проследявани.8.99. В случай че с продукта влизат в контакт газове, например за раздуване на контейнера или за допълване на контейнера с продукта, газовете трябва да бъдат филтрирани възможно най-близо до точката на използването им. Качеството на използваните газове и ефективността на системите за филтрирането им трябва периодично да се валидират в съответствие с т. 6.18 и 6.19.8.100. Необходимите мерки за контрол, установени при квалификацията на ФПЗ, трябва да бъдат в съответствие със СКЗ. Аспектите, на които следва да се обърне внимание, включват най-малко следното:8.100.1. определяне на границите на критичната зона;8.100.2. контрол и мониторинг както на машината, така и на фоновата среда;8.100.3. изискванията за работно облекло на персонала;8.100.4. изпитване за цялост на линиите за пълнене на продукта и системите за филтриране (в зависимост от приложимото);8.100.5. продължителност на производството на партида или на кампанията за дозиране;8.100.6. контрол на опаковъчните фолиа, включително изисквания за обеззаразяване и стерилизация на фолиата;8.100.7. почистване на място и стерилизация на място на оборудването – в зависимост от необходимото;8.100.8. функциониране на машината, настройките и системата й за предупреждения (в зависимост от приложимото);8.101. Критичните параметри на процеса при ФПЗ следва да се определят по време на квалификацията и включват най-малко:8.101.1. настройки за постигане на еднакви размери на опаковките и нарязване в съответствие с валидираните параметри;8.101.2. задаване, поддържане и следене на валидираната температура на формоване (включително преди нагряване и при охлаждане), времето на формоване и налягането – в зависимост от приложимото;8.101.3. задаване, поддържане и следене на валидираната температура на запечатване, поддържане на една и съща температура по цялата линия на запечатване, времето на запечатване и налягането – в зависимост от приложимото;8.101.4. температура на средата и на продукта;8.101.5. специфични за партидата изпитвания за здравина и еднаквост на запечатването;8.101.6. задаване на правилни обеми, скорост на пълнене и повторяемост на процеса;8.101.7. подходящи настройки при задаване на допълнително печатане (кодове на партидата), вдлъбнато или изпъкнало щамповане, за да се гарантира, че целостта на контейнера няма да бъде нарушена;8.101.8. методи и параметри за изпитване за цялост на напълнените контейнери (вж. т. 8.22).8.102. В хода на производството чрез ФПЗ трябва да се прилагат подходящи процедури за проверка, мониторинг и документиране на критичните параметри на процеса и функционирането на оборудването.8.103. Процедурите следва да описват начина за откриване и коригиране на проблеми при формоването и запечатването. Отхвърлените компоненти и проблемите със запечатването трябва да се документират и разследват.8.104. Следва да са налични основани на риска процедури за поддръжка, включващи планове за поддръжка и проверка на критичното за запечатването на контейнерите оборудване. Всички установени проблеми с потенциално въздействие върху качеството на продукта трябва да се документират и проучват.**Бластване/пълнене/запечатване**8.105. Оборудването за технологията "бластване, пълнене, запечатване" (БПЗ), което намира приложение при производството на продукти, подлежащи на крайна стерилизация, трябва да бъде монтирано в среда, отговаряща най-малко на клас "D". Условията при точката на пълнене трябва да отговарят на условията за среда, посочени в т. 8.3 и 8.4.8.106. Технологии за бластване, пълнене, запечатване, използвани при асептични процеси:8.106.1. при оборудване от тип "отиване – връщане", използвано за асептично пълнене, екструдираната първична полимерна тръба е открита към околната среда и следователно площите, в които се извършва екструдирането, оформянето чрез бластване и запечатването в критичните зони, трябва да отговарят на условията на клас "A". Средата на пълнене трябва да бъде така проектирана и управлявана, че да отговаря на условията на клас "A" по отношение на граничните стойности за жизнеспособни и общи частици, както в "почивен", така и в "работен" режим;8.106.2. при оборудване от въртящ се тип, използвано за асептично пълнене, екструдираната първична полимерна тръба по правило е закрита от околната среда след формоването, в тази връзка средата за пълнене при отвора за екструдиране трябва да бъде така проектирана и управлявана, че да отговаря на условията на клас "A" по отношение на граничните стойности за жизнеспособни и общи частици, както в "почивен", така и в "работен" режим;8.106.3. оборудването следва да се инсталира най-малко в среда, отговаряща на клас "C", като се използва облекло за клас "A"/"B". Микробиологичният мониторинг на операторите, които носят облекло за клас "A"/"B" в зона от клас "C", следва да се извършва в съответствие с принципите за управление на риска, като граничните стойности и честотата на мониторинга се определят, като се вземат предвид дейностите, извършвани от тези оператори.8.107. Поради генерирането на частици по време на екструдирането на полимери и нарязването им по време на работа, както и ограничения размер на критичната зона за пълнене на оборудването за БПЗ, в този случай не се очаква да бъде извършван мониторинг на общото количество частици по време на работа. Въпреки това трябва да са налице данни, които да демонстрират, че дизайнът на оборудването гарантира, че критичната зона, в която се осъществява процесът на пълнене, ще отговаря на клас "A" по време на работа.8.108. Проследяването за наличие на живи микроорганизми при процеса на БПЗ трябва да се основава на риска и да бъде разработено в съответствие с т. 9. Проследяването за наличие на живи микроорганизми по време на работа трябва да се извършва през цялото време на критичните процеси, включително по време на сглобяване на оборудването. При БПЗ от въртящ се тип се приема, че мониторингът на критичната зона за пълнене невинаги е възможен.8.109. Програмата за контрол и мониторинг на средата трябва да отчита движението на машинни части и пътищата на движение на въздуха, както и въздействието на високата температура, генерирани при процеса по БПЗ (напр. чрез използване на изследвания с онагледяване на въздушния поток и/или други еквивалентни проучвания). Програмите за мониторинг на средата трябва да отчитат фактори като конфигурация и цялост на филтрите за въздух, цялост на охлаждащите системи (вж. т. 6.21), дизайн и квалификация на оборудването.8.110. Въздухът и други газове, които влизат в контакт с критични повърхности на контейнера по време на екструдиране, формоване или запечатване на оформения контейнер, следва да преминават подходяща филтрация. Качеството на използвания газ и ефективността на системите за филтрирането му трябва периодично да се валидират в съответствие с т. 6.18 и 6.19.8.111. Замърсяването на полимерния гранулат с частици и микроби трябва да се предотвратява посредством правилно проектиране, контрол и поддръжка на системите за съхранение, вземане на проби и разпределение на полимерния гранулат.8.112. Способността на системата за екструдиране да осигури достатъчна гаранция за стерилност на оформения контейнер трябва да се анализира и валидира. Честотата на вземане на проби, бионатоварването и когато е приложимо, нивата на ендотоксини/пирогени на необработения полимер трябва да се контролират в рамките на ФСК и да бъдат разгледани в СКЗ.8.113. Интервенциите, които налагат спиране на процеса по пълнене и/или екструдиране, оформяне и запечатване и когато е необходимо, повторна стерилизация на пълнещата машина, трябва да бъдат ясно определени и разписани в процедурата за пълнене, както и да бъдат включени в симулациите на асептичен процес, в зависимост от необходимото (вж. т. 9.34, 9.35 и 9.36).8.114. Необходимите мерки за контрол, установени при квалификацията на оборудването за БПЗ, трябва да бъдат в съответствие със СКЗ на обекта. Вземат се предвид най-малко следните аспекти:8.114.1. определяне на границите на критичната зона;8.114.2. контрол и мониторинг както на самата машина, така и на фоновата среда;8.114.3. изискванията за работно облекло на персонала;8.114.4. изпитване за цялост на линиите за пълнене на продукта и системите за филтриране (в зависимост от приложимото);8.114.5. продължителност на производството на партида или на кампанията за дозиране;8.114.6. контрол на полимерния гранулат, включително на системите за разпределение и критични отклонения в температурата;8.114.7. почистване на място и стерилизация на място на оборудването – в зависимост от приложимото;8.114.8. функциониране на машината, настройките и системата й за предупреждения (в зависимост от приложимото).8.115. Критичните параметри на процеса при БПЗ следва да се определят по време на квалификацията на оборудването и включват най-малко:8.115.1. почистване на място и стерилизация на място на тръбопроводите, през които минава продуктът, и дозиращите игли;8.115.2. определяне, поддържане и мониторинг на параметрите на екструдиране, включително температура, скорост и настройки за задаване на дебелина на екструдираната първична полимерна тръба;8.115.3. определяне, поддържане и мониторинг на температура на формоване, включително честота на охлаждане, когато е необходимо с оглед стабилност на продукта;8.115.4. подготовка и стерилизация на помощни компоненти, добавяни към формования материал, например запушалки за бутилки;8.115.5. контрол на среда, почистване, стерилизация и мониторинг на критични зони за екструдиране, пренос и пълнене – в зависимост от необходимото;8.115.6. изпитване за плътност на критични точки от стената на контейнера в зависимост от изискванията за конкретната партида;8.115.7. задаване на правилни обеми, скорост на пълнене и повторяемост на процеса;8.115.8. подходящи настройки при задаване на допълнително печатане (кодове на партидата), вдлъбнато или изпъкнало щамповане, за да се гарантира, че целостта на контейнера няма да бъде нарушена;8.115.9. методи и параметри за изпитване за цялост на 100 % от всички напълнени контейнери (вж. т. 8.22);8.115.10. поставяне на резци или перфоратори, използвани за отстраняване на пластмасови отпадъци от напълнените елементи (премахване на ръбове).8.116. В хода на производството чрез БПЗ трябва да се прилагат подходящи процедури за проверка, мониторинг и документиране на критичните параметри на процеса и функционирането на оборудването.8.117. Процедурите следва да описват начина за откриване и коригиране на проблеми при формоването и запечатването. Отхвърлените компоненти и проблемите със запечатването трябва да се документират и разследват.8.118. Когато процесът по БПЗ включва добавяне на компоненти към оформените контейнери (напр. добавяне на капачки към големи по обем бутилки с ВМП за парентерално приложение), тези компоненти трябва да са предварително обеззаразени и да се добавят чрез чист и контролиран процес.8.118.1. При асептичните процеси добавянето на компоненти следва да се извършва при условия от клас "A", за да се гарантира стерилност на критичните повърхности, като се използват предварително стерилизирани компоненти.8.118.2. При крайно стерилизираните продукти, при валидиране на процеса по крайна стерилизация трябва да се гарантира стерилността на всички критични пътища на продукта между компонента и формования контейнер, включително зоните, които не се навлажняват по време на стерилизация.8.118.3. Трябва да се изготвят и валидират процедури по изпитване, за да се гарантира ефективното запечатване на компонентите и оформените контейнери.8.119. Следва да са налични основани на риска процедури за поддръжка, включващи планове за поддръжка и проверка на критичното за запечатването, целостта и стерилността на контейнерите оборудване.8.120. Форматните части, използвани за оформяне на контейнери, се считат за оборудване от критично значение и при всяка промяна и модификация в тях следва да се провежда оценка на целостта на крайния контейнер за продукта с последващо валидиране, ако резултатите от оценката налагат това. Всички установени проблеми с потенциално въздействие върху качеството на продукта трябва да се документират и проучват.**Лиофилизация**8.121. Лиофилизацията е критичен производствен етап и всички дейности, които може да се отразят на стерилността на продукта или материала, се считат за продължение на асептичната обработка на стерилизирания продукт. Оборудването за лиофилизация и процесите, които се извършват с него, се проектират по начин, който гарантира, че стерилността на продукта или материала се запазва по време на лиофилизация, като се предотвратява замърсяването с частици или микроби в интервала между пълнене на продуктите за лиофилизация и завършване на процеса по лиофилизация. Всички възприети мерки за контрол се посочват в СКЗ на обекта.8.122. Стерилизацията на лиофилизатора и свързаното с него оборудване (напр. контейнери, пръстени за придържане на флакони) трябва да се валидира, а времето на престой между цикъла на стерилизация и използването да се подложи на съответната проверка по време на симулация на асептичен процес (вж. т. 9.33). Лиофилизаторът трябва да се стерилизира редовно в зависимост от дизайна на самата система. След поддръжка или почистване се извършва повторна стерилизация. След стерилизация лиофилизаторите и свързаното с тях оборудване трябва да се предпазват от замърсяване.8.123. (В сила от 25.08.2024 г. - ДВ, бр. 18 от 2024 г.) Лиофилизаторите и свързаните с тях зони за пренос и зареждане/разтоварване на продукт трябва да бъдат така проектирани, че, доколкото е възможно, да свеждат до минимум интервенциите от оператори. Честотата на стерилизиране на лиофилизаторите се определя в зависимост от дизайна им и рисковете, свързани със замърсяването на системата по време на ползване. Лиофилизаторите, които се зареждат или разтоварват ръчно без наличие на разделяща бариерна технология, следва да се стерилизират преди всяко натоварване. При лиофилизаторите, които се зареждат и разтоварват с автоматизирани системи или са защитени посредством затворени бариерни системи, честотата на стерилизация следва да се обоснове и документира като част от СКЗ.8.124. Целостта на лиофилизатора трябва да се поддържа след стерилизацията му и по време на лиофилизация. Филтърът, използван за поддържане целостта на лиофилизатора, трябва да се стерилизира преди всяка употреба на системата, а резултатите от изпитването на целостта му трябва да бъдат част от сертифицирането/освобождаването на партидата. Изпитването на камерата за поддържане на вакуум/проникване на въздух трябва да се документира, а максималното допустимо навлизане на въздух в лиофилизатора следва да се определи и проверява преди началото на всеки цикъл.8.125. Контейнерите за лиофилизация трябва редовно да се проверяват, за да се гарантира, че не са деформирани или повредени.8.126. Факторите, на които следва да се обърне внимание при проектиране на начина на зареждане (и разтоварване, когато лиофилизираният материал все още не е запечатан и е незащитен), са най-малко следните:8.126.1. определяне и документиране на начините за зареждане на лиофилизатора;8.126.2. преносът на частично затворени контейнери в лиофилизатора следва винаги да се извършва при условия от клас "A", а боравенето трябва да е такова, че да се свежда до минимум прякото участие на оператор; следва да се използват технологии като конвейерни системи или мобилни системи за пренос (напр. колички за пренос с чист въздух, преносими работни станции с еднопосочен въздушен поток), за да се гарантира поддържане на чистотата на системата, използвана за пренос на частично затворени контейнери; като друга възможност и ако е налице съответното валидиране, за пренос може да се използват контейнери, които са затворени в условия от клас "A" и не се отварят, докато са в зона от клас "B", с оглед предпазване на частично затворените флакони (напр. подходящо затворени кутии);8.126.3. използваните средства за транспорт и вентилирането на зоната за зареждане не трябва да повлияват негативно движението на въздушните потоци;8.126.4. незапечатаните контейнери (напр. частично затворени флакони) трябва да се съхраняват в условия от клас "A" и да бъдат отделени от операторите посредством бариерна технология за физическо разделяне или други подходящи мерки;8.126.5. когато запушалките на контейнерите не са плътно поставени преди отварянето на камерата на лиофилизатора, изваденият от лиофилизатора продукт трябва да остане в условия от клас "A" по време на по-нататъшната обработка;8.126.6. приборите, използвани за зареждане и разтоварване на лиофилизатора (контейнери, торби, инструменти за поставяне, пинсети), трябва да са стерилни.**Затворени системи**8.127. Използването на затворени системи може да намали риска от замърсяване с микроби, частици и химични вещества с произход от съседна среда. Затворените системи трябва да са проектирани така, че да намаляват потребността от ръчни манипулации и свързания с това риск.8.128. При асептичните процеси от съществено значение е гарантирането на стерилността на всички повърхности в затворената система, които влизат в контакт с продукта. Затворените системи, използвани при асептични процеси, трябва да се проектират и подбират така, че да се осигури поддържането на стерилност. Връзките между стерилно оборудване (напр. тръби/тръбопроводи) и пътя на стерилизирания продукт след крайния стерилизиращ филтър трябва да бъдат така проектирани, че да се осъществяват по асептичен начин (напр. чрез същински стерилни конектори).8.129. Целостта на компонентите, използвани за асептични връзки, трябва да бъде подсигурена чрез подходящи мерки, посочени в СКЗ. Когато е налице риск от компрометиране стерилността на продукта, следва да се извършат подходящи изпитвания за цялост на системата. При оценяването на доставчиците трябва да се вземат предвид и събраните данни за потенциални неизправности, които биха довели до загуба на стерилността на системата.8.130. Фоновата среда, в която се разполагат затворените системи, трябва да е в съответствие с дизайна на системите и на изпълняваните процеси. При асептична обработка, когато са налице рискове от компрометиране целостта на системата, същата следва да бъде разположена в среда от клас "A". Когато е доказано, че системата запазва целостта си при всяка употреба (напр. чрез изпитване на налягането и/или мониторинг), в такъв случай може да се използва и среда от по-нисък клас. Всяко пренасяне между зони от различен клас трябва да се подложи на цялостна оценка (вж. т. 4.10). Когато при необходимост затворената система трябва да се отвори (напр. за дейности по поддръжка на производствена линия за насипен продукт), това се осъществява в подходяща класифицирана среда (напр. клас "C" при процеси с крайна стерилизация или клас "A" при асептично дозиране) или се извършва в комбинация с допълнителни мерки за почистване и дезинфекция (и стерилизация при асептичните процеси).**Системи за еднократна употреба (СЕУ)**8.131. Системите за еднократна употреба са технологии, използвани в производството на стерилни ВМП, които служат като алтернатива на оборудването за многократна употреба. Системите за еднократна употреба може да представляват отделни компоненти или да се състоят от множество такива, като торби, филтри, тръбопроводи, конектори, клапани, бутилки за съхранение и сензори. Системите за еднократна употреба трябва да бъдат така проектирани, че да намаляват необходимостта от манипулации и сложността на ръчните интервенции.8.132. С използването на СЕУ са свързани определени рискове, които трябва да се оценят като част от СКЗ, включващи най-малко:8.132.1. взаимодействие между продукта и повърхността, която влиза в контакт с него (напр. адсорбция или тестове за миграция на химични вещества от повърхността в продукта);8.132.2. устойчивост на системата в сравнение с фиксираните системи за многократна употреба;8.132.3. повишаване на броя и сложността на ръчно извършваните операции (включително инспектиране на системата и боравене с нея) и свързванията;8.132.4. сложност на монтажа;8.132.5. резултати от изпитванията за цялост на стерилизиращите филтри преди и след употреба (вж. т. 8.87);8.132.6. риск от пробиване и изтичане;8.132.7. възможност за компрометиране на системата при точката на отваряне на външната опаковка;8.132.8. риск от замърсяване с частици.8.133. Процесите на стерилизиране на СЕУ се валидират, като трябва да се докаже, че стерилизацията не оказва негативно въздействие върху ефективността на системата.8.134. Оценката на доставчиците на СЕУ, включително стерилизирането на системите, е от съществено значение за подбора и използването им. При стерилните СЕУ проверката за стерилност трябва да бъде част от квалификацията на доставчика, като доказателствата за извършена стерилизация на всеки компонент трябва да се проверяват при получаването им.8.135. Адсорбцията и реактивността на продукта с повърхностите, които влизат в контакт с него, трябва да се оценят в действителните условия на процеса.8.136. Профилът на СЕУ по отношение на миграцията на химични вещества в продукта, както и евентуалното въздействие на този процес върху качеството на продукта трябва да бъдат оценени, особено когато системата е изработена от материали на основата на полимери. Оценката трябва да се извърши за всеки компонент, за да се прецени доколко приложими са данните за профила по отношение на миграцията на химични вещества. За компонентите, за които се счита, че има висок риск от миграция на химични вещества, включително такива, които може да абсорбират части от продукта или които влизат в контакт с продукта за по-продължително време, трябва да се разгледа възможността за провеждане на изследвания, касаещи профила по отношение на миграцията на химични вещества в продукта, включително по отношение на безопасността на продукта. В случай че се осъществява симулиран процес, същият трябва да отразява действителните условия на работа и да е научно обоснован.8.137. Системите за еднократна употреба трябва да бъдат така проектирани, че да запазват целостта си през цялата продължителност на процеса при установените условия на работа. Необходимо е да се проследява структурната цялост на компонентите за еднократна употреба, когато се излагат на необичайни условия (напр. замразяване и размразяване), както при рутинен производствен процес, така и при транспортирането им. Същинските стерилни конектори (както топлинно, така и механично запечатаните) също трябва да бъдат проверени за запазване на целостта им при такива условия.8.138. Трябва да се определят и прилагат критерии за приемане на СЕУ въз основа на рисковете или степента на критичност на продуктите и процесите. След получаване всяка СЕУ трябва да се подложи на проверка за потвърждаване, че е произведена, транспортирана и доставена в съответствие с одобрената спецификация. Преди употреба на СЕУ се извършва и визуална проверка на външната опаковка (напр. вид на външната картонена опаковка и на опаковките за продукта), отпечатаното на етикета, както и проверка на приложените документи (напр. удостоверение за съответствие и доказателство за стерилизация), като резултатите от проверките се документират.8.139. Критичните, ръчно извършвани операции, като монтаж и свързване на СЕУ, се подлагат на подходящ контрол и тези операции трябва да бъдат потвърдени при симулирането на асептичния процес. |
| 9. Мониторинг на средата и процесите**Общи положения**9.1. Програмата на производствения обект за мониторинг на средата и процесите е част от цялостната СКЗ и се използва за проследяване на мерките за контрол, които са разработени с цел свеждане до минимум на замърсяването с микроби и частици. Елементите на системата за мониторинг (наличие на жизнеспособни и нежизнеспособни частици и симулиране на асептичен процес), разглеждани поотделно, са с ограничена доказателствена стойност и индивидуалният елемент не може да се счита за надежден показател за асептика. Взети в своята цялост, резултатите от елементите на мониторинга позволяват да се потвърди надеждността на дизайна, валидирането и функционирането на системата, към която са насочени.9.2. Основните елементи на програмата за мониторинг са:9.2.1. мониторинг на средата – общо количество частици;9.2.2. мониторинг на средата и персонала – жизнеспособни частици;9.2.3. температура, относителна влажност и други специфични характеристики;9.2.4. симулиране на асептичен процес (само за асептично произвеждани продукти).9.3. Информацията от системите за мониторинг трябва да се използва за рутинните дейности по сертифициране/освобождаване на партиди, както и при извършването на периодичен преглед на процесите и проучване на отклонения. Това се отнася както за процеси с крайна стерилизация, така и за асептични процеси, като критичността на въздействието на получените резултати може да е различна в зависимост от вида на продукта и процеса.**Мониторинг на средата и процесите**9.4. Трябва да е налична документирана програма за мониторинг на средата. Целта на програмата е да:9.4.1. гарантира, че чистите помещения и оборудването за чист въздух продължават да осигуряват околна среда с подходяща чистота на въздуха в съответствие с изискванията на дизайна и регулаторните изисквания;9.4.2. установява по ефективен начин отклонения от граничните стойности в параметрите на средата, с последващо проучване и оценка на риска за качеството на продукта.При изготвяне на програмата за мониторинг на средата трябва да се извърши оценка на риска, като се определят местата за вземане на проби, честотата на мониторинга, методите за осъществяване на мониторинг и условията на инкубация на микробиологичните проби (напр. продължителност, температура(и), аеробна и/или анаеробна среда).Оценката на риска трябва да се извършва на базата на задълбочени познания за суровините и крайния продукт, съоръженията, оборудването, степента на критичност на определени процеси и етапи, извършваните операции, данните от рутинния мониторинг, данни от мониторинг, получени по време на квалификацията, както и познания за микробната флора, която обичайно се изолира от средата.Оценката на риска следва да включва определяне на критичните места за мониторинг, при които наличието на микроорганизми по време на работа може да се отрази на качеството на продукта (напр. среда от клас "A", зони за асептична обработка и зони от клас "B", които пряко взаимодействат със зоната от клас "A"). За тези критични места следва да се вземат предвид и данните от други изследвания, например онагледяване движението на въздуха. Резултатите от оценката на риска трябва редовно да се преглеждат, за да се потвърди ефективността на програмата за мониторинг на средата в обекта. Програмата за мониторинг трябва да отчита и анализа на тенденциите в контекста на СКЗ за целия обект.9.5. По време на работа трябва да се извършва рутинен мониторинг на чистите помещения, оборудването за чист въздух и персонала във всички критични фази на процесите, включително при монтажа на оборудването.9.6. Други характеристики като температура и относителна влажност трябва да се поддържат в допустимите граници съобразно изискванията за конкретния продукт/процес/персонал и да допринасят за поддържане на определените стандарти за чистота (напр. клас "A" или "B").9.7. При мониторинга на среда от клас "A" трябва да се демонстрира, че по време на критичните операции се поддържат асептични условия на работа. Мониторингът трябва да се извършва на места с най-висок риск от замърсяване на повърхностите на стерилното оборудване, контейнерите, средствата за затваряне на продукта и самия продукт. Изборът на места за мониторинг, както и ориентацията и разположението на уредите за пробовземане, трябва да бъдат обосновани и подходящи, за да се осигури достоверността на получените данни за критичните зони.9.8. Използваните методи за пробовземане не трябва да пораждат риск от замърсяване на производствените операции.9.9. Трябва да се определят подходящи нива на предупреждение и граници за предприемане на действие във връзка с резултатите от мониторинга на количеството на жизнеспособните частици и общото количество частици. Границите за предприемане на действия по отношение на максималното общо количество частици са посочени в таблица 5, а границите за предприемане на действия по отношение на максималното количество жизнеспособни частици са посочени в таблица 6. Възможно е да се определят и по-тесни граници на стойностите, изискващи предприемане на действие въз основа на наличните данни за тенденциите, естеството на процесите или съгласно предвиденото в СКЗ. Нивата на предупреждение по отношение на получените резултати за количеството на жизнеспособните и за общото количество частици се определят на базата на резултатите от квалификацията на чистите помещения и периодично трябва да се преразглеждат спрямо текущите данни за тенденциите.9.10. Нивата на предупреждение за клас "A" (само по отношение на общото количество частици), клас "B", клас "C" и клас "D" трябва да се определят по такъв начин, че негативните тенденции (напр. брой събития или изолирани събития, които сочат влошаване контрола на средата) да могат да се установяват и отстраняват.9.11. В процедурите за извършване на мониторинг трябва да е посочен начинът за проследяване на тенденциите в получените резултати по отношение най-малко на:9.11.1. увеличаване на броя регистрирани отклонения от установените граници за предприемане на действия или от нивата на предупреждение;9.11.2. установяване на няколко последователни отклонения от нивата на предупреждение;9.11.3. изолирани, периодични отклонения от установените граници за предприемане на действия, които може да се дължат на една и съща причина (напр. единични отклонения, които винаги настъпват след извършване на планирана превантивна поддръжка).9.11.4. промени във вида на микробната флора, както и в количеството и преобладаването на определени микроорганизми; особено внимание трябва да се отделя при установяване на организми, насочващи към пропуски в извършения контрол или в почистването, както и на организми, които трудно се поддават на контрол, като спорообразуващи микроорганизми и плесени.9.12. Мониторингът по време на работа на чисти помещения от класове "C" и "D" трябва да се извършва въз основа на данни, получени при извършване на квалификацията, както и на рутинни данни, за да се осигури ефективен анализ на тенденциите. Изискванията, свързани с нивата на предупреждение и границите за предприемане на действия, зависят от естеството на извършваните операции. Стойностите, изискващи предприемане на действия, могат да бъдат и в по-тесни граници от изброените в таблица 5 и таблица 6.9.13. Когато бъдат надвишени границите за предприемане на действия, съгласно утвърдени процедури трябва да се проведе проучване на първопричината, оценка на потенциалното въздействие върху продукта (включително за партиди, произведени в периода между мониторинга и получаването на резултатите). Процедурите трябва да посочват и изискванията за предприемане на коригиращи и превантивни действия. Когато бъдат надвишени границите на предупреждение, съгласно процедурите трябва да се извърши оценка и проследяване, както и евентуално проучване на причините и/или предприемане на коригиращи действия с цел недопускане на допълнително негативно въздействие върху средата.**Мониторинг на средата – общо количество частици**9.14. С цел оценка на потенциалните рискове от замърсяване и гарантиране поддържането на квалификационния статус на средата за извършване на стерилни операции е необходимо да се прилага програма за мониторинг на общото количество частици.9.15. Приложимите за мониторинга на средата гранични стойности на концентрацията на частици във въздуха за зоните от всеки клас са посочени в таблица 5. |
| *Таблица 5.* Максимална допустима обща концентрация на частици за целите на мониторинга |
|

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Клас | Максимален общ допустим брой ≥0,5 μm/m3 | Максимален общ допустим брой ≥ 5 μm/m3 |
| в "почивен" режим | в "работен" режим | в "почивен" режим | в "работен" режим |
| "А" | 3 520 | 3 520 | 29 | 29 |
| "В" | 3 520 | 352 000 | 29 | 2 930 |
| "С" | 352 000 | 3 520 000 | 2 930 | 29 300 |
| "D" | 3 520 000 | Не се определя а) | 29 300 | Не се определя а) |

 |

|  |
| --- |
| а) При клас "D" не са зададени предварително гранични стойности в "работен" режим. Когато е приложимо, производителят следва да определи гранични стойности в "работен" режим въз основа на оценката на риска и данните, получени при рутинни дейности.*Забележка 1.* Граничните стойности за частиците, посочени в таблицата за "почивен" режим, трябва да се постигнат след кратък период на "изчистване" (препоръчителното време е под 20 минути) при режим без присъствие на хора и след завършване на производствените операции (вж. т. 4.29), като продължителността на този период се определя по време на квалификацията.*Забележка 2.* Случайното установяване на големи частици, особено ≥ 5 μм в зони от клас "A" може да се дължи на погрешно отчитане поради електронен шум, разсеяна светлина, несъвпадане и т.н. От друга страна, последователното или периодичното измерване на ниски нива е признак за възможно замърсяване и трябва да бъде проучено. Такива резултати може да са признак за ранна неизправност в системата за филтриране на доставяния въздух, в оборудването или да насочват към неправилни практики при монтиране на машината или при рутинните операции.9.16. Мониторингът за частици в зони от клас "A" трябва да се осъществява през цялото време, докато се извършват критичните етапи от производствения процес, включително сглобяването на оборудването.9.17. Зоните от клас "А" трябва да бъдат постоянно мониторирани (за частици с размер ≥ 0,5 и ≥ 5 μm), като обемът на пробите е такъв (не по-малко от 28 литра (1ft3) на минута), че всички намеси, случайни инциденти и нарушения в системата да бъдат установявани. Системата трябва да бъде в състояние на определена честота да съпоставя резултатите от отделните проби с определените граници на предупреждение и граници за предприемане на действие, така че да се гарантира своевременното установяване на потенциалните отклонения и предприемане на действия. Трябва да бъде осигурено задействането на аларма при надвишаване на границите за предупреждение. Процедурите трябва да описват действията, които се предприемат при аларма, включително необходимостта от провеждането на допълнителен микробиологичен мониторинг.9.18. Препоръчително е подобна система да се използва и за зоната от клас "B", като честотата на пробовземане може да се намали. Зоните от клас "B" трябва да бъдат мониторирани с подходяща честота и размер на пробите, така че да бъде установявано всяко повишаване в нивото на замърсяване и нарушения в системата. При надвишаване на границите на предупреждение следва да се задейства аларма.9.19. При подбора на системата за мониторинг трябва да се отчете рискът, свързан с материалите, използвани в производствените операции (напр. съдържащите живи организми, прахообразните или радиофармацевтичните продукти), които могат да породят биологична, химична и радиационна опасност.9.20. В случай че самите производствени процеси биха могли да породят замърсяване, което потенциално би могло да увреди броячите на частици или представляват друга опасност (напр. процеси, свързани с живи организми, прахообразни или радиофармацевтични продукти), възприетата стратегия и честота на пробовземане трябва да бъдат такива, че да се гарантира запазването на класификационните характеристики на средата както преди, така и след излагането й на риска. Следва да се разгледа възможността за разширяване на мониторинга за жизнеспособни частици, за да се гарантира цялостно проследяване на процеса. Мониторинг трябва да се извършва и по време на симулираните операции. Такива операции трябва да се извършват на подходящи интервали. Подходът трябва да бъде разписан в СКЗ.9.21. Количествата на пробите за мониторинг, взети чрез автоматични системи, обикновено са функция на честотата на вземане на проби на използваната система. Не е необходимо обемът на пробите да бъде еднакъв с този на пробите, използвани при официалната класификация на чистите помещения и оборудването за чист въздух. Обемът на пробите за мониторинг трябва да бъде обоснован.**Мониторинг на средата и персонала – жизнеспособни частици**9.22. При извършване на асептични операции микробиологичният мониторинг трябва да е с необходимата честота и да включва комбинация от методи, като седиментни частици от въздуха, волуметрични проби от въздуха и вземане на проби от ръкавици, облекло и повърхности (напр. чрез натривки и контактни петрита). Методът на вземане на проби трябва да бъде обоснован в СКЗ и трябва да е доказано, че не оказва вредно въздействие върху начина на движение на въздуха в зони от класове "A" и "B". Повърхностите в чистите помещения и на оборудването трябва да се проверяват след приключване на дадена операция.9.23. Мониторинг за жизнеспособни частици трябва да се извършва в чистите помещения и когато не се осъществяват обичайни производствени операции (напр. след дезинфекция, преди започване на производство, след приключване на партидата и след период на спиране на производството), както и в съседни неизползвани помещения, за да се установят потенциални рискове от замърсяване на чистите помещения. При възникване на непредвидено събитие може да се включат допълнителни места за вземане на проби с цел проверка ефективността на предприетото коригиращо действие (напр. почистване и дезинфекция).9.24. В помещенията от клас "A" по време на целия критичен процес, включително монтажа на оборудването (асептичен монтаж), трябва да се извършва постоянен мониторинг на въздуха за жизнеспособни частици (напр. чрез активно пробовземане от въздуха или седиментационен микробиологичен метод). В помещенията от клас "B", въз основа на риска от негативно въздействие върху асептичния процес, трябва да се прецени нуждата от прилагане на същия подход. Мониторингът се осъществява по такъв начин, че всички интервенции, кратковременни неочаквани събития и нарушения в системата като цяло да бъдат установявани своевременно и да не се допуска риск, породен от интервенциите, извършени във връзка с мониторинга.9.25. На база оценка на риска трябва да се определят местата, типът и честотата на мониторинг на лицата от персонала съобразно изпълняваните от тях дейности и близостта им до критичните зони. Мониторингът трябва да включва вземане на проби от персонала през определени интервали по време на производствения процес. Вземането на проби от персонала трябва да се осъществява по начин, който да не компрометира асептичния процес. Особено внимание трябва да се обръща на мониторинга на персонала след участие в критични интервенции (най-малко на ръкавиците, но може да се наложи мониторинг и на части от работното облекло, в зависимост от относимото към съответния производствен процес), както и при всяко излизане на оператора от чистото помещение клас "B" (проби от ръкавици и работно облекло). Когато след критични интервенции се извършва мониторинг на ръкавиците, външните ръкавици на оператора трябва да се подменят, преди дейността да продължи. Когато след критични интервенции се извършва мониторинг на работното облекло, работното облекло на оператора трябва да се подмени, преди дейността да продължи.9.26. Персоналът, работещ в зоните от клас "A" и "B", подлежи на мониторинг за микробно замърсяване. Когато операциите се извършват ръчно (напр. асептично смесване или пълнене) и произтичащият от това риск, микробиологичният мониторинг на работното облекло трябва да бъде надлежно обоснован в СКЗ.9.27. Когато мониторингът рутинно се извършва от персонал, изпълняващ дейности в производството, персоналът и изпълняваните от него дейности по мониторинга трябва да бъдат обект на регулярен надзор от страна на звеното за контрол на качество на производствения обект (вж. т. 8.19).9.28. Производителите могат да въвеждат алтернативни системи за мониторинг, като ускорени методи, с оглед съкращаване времето за установяване на проблеми, свързани с микробиологично замърсяване и намаляване на риска за продукта. Такива ускорени и автоматизирани методи за осъществяване на мониторинг за микробно замърсяване могат да бъдат въведени след проведено валидиране, което да демонстрира, че тези методи са еквивалентни на установените или ги превъзхождат.9.29. Методите и оборудването за пробовземане трябва да бъдат подробно описани, както и да са налични процедури за правилното извършване на пробовземането и тълкуване на получените резултати. Ефективността на избраните методи за пробовземане трябва да е подкрепена с подходящи данни.9.30. В таблица 6 са посочени граници за предприемане на действие при замърсяване с жизнеспособни частици. |
| *Таблица 6.* Максимални граници за предприемане на действие при замърсяване с жизнеспособни частици

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Клас | Проби от въздуха CFU/m3 | Петрита за седиментни частици от въздуха (диаметър 90 мм) CFU/4 часа а) | Контактни петрита (диаметър 55 мм) CFU/петри б) | Отпечатъци от ръкавици, включително с пет пръста на двете ръцеCFU/ръкавица |
| "А" | Без растеж в) |
| "B" | 10 | 5 | 5 | 5 |
| "C" | 100 | 50 | 25 | – |
| "D" | 200 | 100 | 50 | – |

 а) Петритата за седиментни частици от въздуха трябва да бъдат поставени в зони от класове "A" и "B" по време на операциите (включително по време на монтажа на оборудването) и да се сменят съгласно изискванията, но след не повече от 4 часа (времето на експозиция следва да се базира на валидирането, включително на изследванията за степента на микробно наличие след почистване и дезинфекция, и не трябва да оказва никакво отрицателно въздействие върху пригодността на използваната среда).– В зони от класове "C" и "D" времето на експозиция (в границите на максималния интервал от 4 часа) и честотата на вземане на проби се определят на база системата за управление на риска за качеството.– Времето на експозиция при отделните петрита за седиментни частици може да бъде по-малко от 4 часа.б) Граничните стойности за контактните петрита се отнасят за повърхностите на оборудването, помещението и работното облекло в зони от класове "A" и "B". В зоните от класове "C" и "D" и в зависимост от функцията на тези зони обикновено не се изисква рутинен мониторинг на работното облекло.в) Всеки установен микробиален растеж в зони от клас "A" изисква провеждане на проучване.*Забележка 1.* Посочените в таблицата по-горе методи за мониторинг са примерни, като може да се прилагат и други, при условие че са в състояние да предоставят информация за целия критичен процес, при който има възможност от замърсяване на продукта (напр. монтаж на асептична линия, асептична обработка, пълнене и зареждане на лиофилизатора).*Забележка 2.* Посочените гранични стойности са в CFU (колонообразуващи единици). В случай че се използват различни или нови технологии, при които резултатите не се посочват в CFU, производителят следва научно да обоснове следваните гранични стойности и когато е възможно, да ги приравни и към CFU. |
| 9.31. Видът на установените в зоните от клас "A" и "B" микроорганизми трябва да се определи, както и да се оцени потенциалното им въздействие върху качеството на продукта (за всяка засегната партида), като на оценка следва да се подложи и цялостното състояние на системата за контрол. Определянето на вида на установените в зоните от клас "C" и "D" микроорганизми също е необходимо, например при превишаване на границите за предприемане на действия или границите за предупреждение, като такова определяне трябва да се извърши и ако бъдат изолирани организми, насочващи към пропуски в системата за контрол или в почистването, както и при организми, които трудно се поддават на контрол, например спорообразуващи микроорганизми и плесени. Такива дейности трябва да се извършват достатъчно често, за да е налице ясна представа за флората, която обичайно се среща в тези зони.**Симулиране на асептичен процес (САП) (познато още като "media fill")**9.32. Периодичната проверка на ефективността на прилаганите при асептичната обработка мерки за контрол трябва да включва провеждане на САП при използване на стерилна хранителна среда и/или заместител на продукта. Симулирането на асептичния процес не трябва да се възприема като основен метод за валидиране на асептичния процес или на негови аспекти. Ефективността на асептичния процес трябва да бъде осигурена чрез подходящо проектиране на самия процес, придържане към ФСК и мерките за контрол на асептичния процес, обучението и оценката на данните от провеждания мониторинг. Изборът на подходящи хранителна среда и/или заместител на продукта трябва да се основава на способността на средата и/или заместителя на продукта да имитира физическите характеристики на продукта, за които е установено, че представляват риск за стерилността по време на асептичния процес. Когато етапите на процеса могат пряко да засегнат жизнеспособността на попадналите като замърсители микроорганизми (напр. асептично произведени полутвърди продукти, прахообразни продукти, твърди материали, микросфери, липозоми и други фармацевтични форми, при които продуктът преминава през процеси по охлаждане, загряване или лиофилизация), е необходимо да се разработят алтернативни процедури, които възможно най-точно възпроизвеждат операциите. Когато в част от САП се използват заместващи материали като буфери, заместващият материал не трябва да инхибира растежа на потенциалните микробни замърсители.9.33. Симулирането на асептичния процес трябва възможно най-точно да имитира рутинния процес на асептично производство и да включва всички критични етапи на производството и по-конкретно:9.33.1. при провеждане на САП трябва да се подлагат на оценка всички асептични операции, извършвани след циклите на стерилизация и обеззаразяване на вложените в процеса материали до момента, в който контейнерът се запечатва;9.33.2. при фармацевтичните форми, неподлежащи на филтриране, на оценка трябва да се подложат всички допълнителни асептични етапи;9.33.3. когато асептичното производство се осъществява в инертна среда, инертният газ трябва да бъде заменен с въздух по време на симулацията, освен ако целта не е симулацията да бъде при анаеробни условия;9.33.4. при процесите, при които е необходимо добавяне на стерилни прахообразни продукти, трябва да се използва подходящ заместващ материал, който да е поставен в контейнери, еднакви с използваните в реалния производствен процес;9.33.5. трябва да се избягва изолираното симулиране на отделни операции (напр. процеси, включващи сушене, смесване, смилане и разделяне на стерилен прахообразен продукт); извършването на отделни симулации трябва да бъде документирано и обосновано, като се гарантира, че съвкупността от отделните симулации обхваща целия производствен процес;9.33.6. процедурата по симулиране на процес, включващ лиофилизирани продукти, трябва да бъде представителна за всичките етапи от асептичната обработка, включително пълнене, транспортиране, зареждане, престой в камерата, разтоварване и запечатване, които следва да бъдат изпълнени съгласно документирани и обосновани условия, представляващи "най-лошия възможен случай" по отношение на работните параметри;9.33.7. симулацията на процеса по лиофилизация трябва да имитира всички аспекти от процеса, с изключение на онези, които биха могли да засегнат жизнеспособността и възможността за установяване на замърсители; използваният разтвор не трябва да достига до точка на кипене или да замръзва; в зависимост от конкретната ситуация факторите, които се вземат предвид при разработване на САП, включват:9.33.7.1. използване на въздух за нарушаване на вакуума вместо азот или други приложими в реалния процес газове;9.33.7.2. възпроизвеждане на максималния времеви интервал между стерилизацията на лиофилизатора и употребата му;9.33.7.3. възпроизвеждане на максималния времеви интервал между филтрирането и лиофилизацията;9.33.7.4. количествени аспекти на "най-лошите възможни случаи", например зареждане на максимален брой контейнери, възпроизвеждане на възможно най-дългия период за зареждане, по време на който камерата е отворена към околната среда.9.34. При провеждане на САП трябва да се отчитат различните асептични манипулации и интервенции, характерни за реалния производствен процес, както и "най-лошите възможни случаи", като се обръща внимание на следното:9.34.1. същинските и коригиращите интервенции трябва да се извършват по начин и с честота, наподобяващи характерните за реалния асептичен производствен процес;9.34.2. включването на интервенции в САП и честотата им на провеждане трябва да са основани на риска за стерилността на продукта.9.35. Симулирането на асептичния процес не трябва да се използва за обосноваване на практики, които биха повишили риска от замърсяване.9.36. При разработване на плана за САП трябва да се обърне внимание на следното:9.36.1. определяне на "най-лошите възможни случаи" с отчитане на съответните променливи, като размер на контейнера, скорост на линията и въздействието, което тези фактори оказват върху процеса; резултатът от оценката трябва да обосновава избраните стойности на променливите;9.36.2. определяне на представителни размери на комбинациите контейнер/средство за затваряне, които да се използват при валидиране; в случай че е налице научна обосновка за еквивалентност при различни продукти, може да се приложи подход на групиране или матричен подход при валидирането на една и съща конфигурация от контейнер/средство за затваряне;9.36.3. максималните допустими периоди на престой за незащитени по време на асептичния процес продукти и оборудване;9.36.4. обема, дозиран в един контейнер, като същият да бъде достатъчен, за да се гарантира, че хранителната среда влиза в контакт с всички повърхности на оборудването и компонентите, които може пряко да замърсят стерилния продукт; използваният обем трябва да осигурява достатъчно свободно пространство в контейнера за потенциално микробно развитие и да гарантира, че по време на визуална проверка ще бъде установена евентуална мътност;9.36.5. спазване на изискването инертният газ, използван в рутинния асептичен производствен процес, да бъде заменен с въздух, освен ако целта не е провеждане на анаеробна симулация; при този вид симулации трябва да се разгледа и възможността за включване на периодични анаеробни симулации като част от цялостната стратегия за валидиране (вж. т. 9.33.3);9.36.6. в избраната хранителна среда трябва да може да се развие определена група референтни микроорганизми съгласно описаното в приложимата фармакопея, които микроорганизми да са в достатъчна степен представителни за изолираните в обекта;9.36.7. методът за установяване на микробно замърсяване трябва да бъде научно обоснован и да осигурява надеждното откриване на замърсяване;9.36.8. симулацията на процеса трябва да бъде с достатъчна продължителност, за да могат да бъдат оценени както самият процес, така и операторите, извършващи интервенции, действията им при предаване на работна смяна и способността като цяло на работната средата да осигури необходимите условия за производство на стерилен продукт;9.36.9. когато производителят прилага различни или удължени работни смени, САП трябва да се разработи така, че да обхваща всички фактори, характерни за отделните смени, за които е преценено, че представляват риск за стерилността на продукта, например максимален период от време, в който операторът може да присъства в чистото помещение;9.36.10. симулиране на обичайните прекъсвания в асептичното производство, по време на които процесът не протича (напр. смяна на работни смени, презареждане на дозиращи съдове, внасяне на допълнително оборудване);9.36.11. да се гарантира, че мониторингът на средата се осъществява спрямо изискванията за рутинно производство и обхваща цялата продължителност на симулацията;9.36.12. при кампанийно производство, например при използване на бариерни технологии или производство на стерилни активни вещества, симулацията на процеса трябва да бъде така разработена и проведена, че да се симулират рисковете, свързани както със започването, така и с края на производствената кампания, и да се демонстрира, че продължителността на кампанията не представлява риск;9.36.13. като допълнителна гаранция или за целите на проучвания при отклонения може да се провежда "САП при завършване на производство или кампания"; такъв подход трябва да бъде обоснован в СЗК и не може да замества рутинните САП; в случай че такъв подход се прилага, трябва да бъде доказано, че остатъчният продукт не оказва негативно въздействие върху възможността за установяване на потенциално микробно замърсяване.9.37. При производство на стерилни активни вещества партидата трябва да бъде с достатъчен размер, за да бъде представителна за рутинната операция, да симулира интервенции в "най-лошия възможен случай" и да обхваща всички повърхности, които може да влязат в контакт със стерилния продукт. Всички материали, използвани за симулация (заместващи продукти и хранителни среди), трябва да се подложат на оценка за микробно замърсяване. Материалите, използвани за симулация, трябва да бъдат в достатъчно количество, за да се осъществи оценка на симулирания процес, и не трябва да компрометират възможността за установяване на микроорганизми.9.38. Симулирането на асептичния процес е необходимо да се проведе като част от първоначалното валидиране, като трябва да се извършат най-малко три последователни симулирани изпитвания с удовлетворителен резултат. Изпитванията трябва да обхващат всички работни смени, по време на които се извършват асептични дейности, както и да се провеждат след всяко съществено изменение на работните практики, съоръженията, доставчиците на услуги или оборудването, оказващи въздействие върху осигуряване стерилността на продукта (напр. промени в системата за ОВК или в оборудването, промени в процеса, броя работни смени и броя на заетите лица от персонала, продължителни спирания на съоръжението). Обикновено САП трябва да се извършва два пъти годишно (периодично ревалидиране през приблизително шест месеца) за всеки асептичен процес, всяка линия за дозиране и всяка работна смяна. Всеки оператор трябва да е участвал най-малко в едно успешно проведено САП годишно. В някои случаи е необходимо САП да се извърши и след последната произведена партида, преди съоръжението да бъде спряно, преди дълги периоди на престой или преди извеждане от експлоатация или преместване на дадена линия.9.39. В случаите на ръчно извършвани операции (напр. асептично смесване или пълнене) всеки тип контейнер, средство за затваряне на контейнер и средство за придвижване на оборудване трябва да преминат първоначално валидиране, като всеки оператор трябва да участва най-малко в три последователни и успешно проведени САП, след което ревалидирането се извършва чрез провеждане на САП приблизително на всеки 6 месеца. Размерът на партидата за САП трябва да наподобява този, използван в рутинния асептичен производствен процес.9.40. Броят обработени (напълнени) единици за целите на САП трябва да бъде достатъчен, за да се симулират ефективно всички основни дейности, свързани с процеса на асептично производство. Избраният брой единици за дозиране трябва да бъде обоснован в СКЗ. Обикновено се дозират не по-малко от 5000 до 10 000 единици. При малки партиди (под 5000 дозирани единици) броят на контейнерите за целите на САП трябва да се равнява поне на размера на производствената партида.9.41. Напълнените за целите на САП единици трябва да се разклащат, завъртат и обръщат преди инкубирането им, за да се гарантира максимален контакт на хранителната среда с вътрешната повърхност на контейнера. Всички напълнени и годни за изпитване единици трябва да се инкубират и подложат на оценка, включително единиците с козметични дефекти или такива, преминали неразрушителен контролен тест по време на производството. В случай че по време на симулацията на процеса някои от дозираните единици се отстраняват, а не се инкубират, техният брой трябва да бъде съпоставим с единиците, отстранявани по време на рутинното дозиране, като в производствените процедури трябва да е посочено, че такова отстраняване се извършва при същите обстоятелства (т.е. вид интервенция, местоположение на линията, брой на отстранени единици). При интервенция, свързана с дозиране на хранителна среда, не трябва да се отстраняват повече единици, отколкото биха били отстранени по време на рутинното производство. Примерите може да включват единици, които трябва да се отстранят при рутинен производствен процес след процеса по монтаж или след определен вид интервенция. С цел оценка на рисковете от замърсяване по време на асептична подготовка или задължителни прочиствания на линиите въпросните единици обикновено се инкубират отделно и получените резултати не е задължително да бъдат част от критериите за успешност на проведеното САП.9.42. Когато процесите включват използване на материали, които влизат в контакт с повърхности, които от своя страна са в контакт с продукта, но след това тези материали се изхвърлят (напр. промивни води), то изхвърленият материал трябва да се симулира с хранителна среда и да се инкубира като част от САП, освен ако не е обосновано, че този процес на изхвърляне няма да се отрази на стерилността на продукта.9.43. Единиците, напълнени за целите на САП, трябва да се инкубират в прозрачен контейнер, за да се позволи визуална инспекция за наличие на микробно развитие. В случаите, в които контейнерите за продукта не са прозрачни (напр. от кафяво стъкло, непрозрачна пластмаса), вместо тях може да се използват прозрачни контейнери с идентична форма и размери, за да се позволи откриването на замърсяване. Ако това е невъзможно, трябва да се разработи и валидира подходящ метод за установяване на микробно развитие. Винаги, когато е възможно, видът на изолираните от замърсените единици микроорганизми трябва да се определи, за да се подпомогне установяването на потенциалния източник на замърсяване.9.44. Напълнените за целите на САП единици трябва да се инкубират своевременно, за да се гарантира ефективното установяване на потенциални замърсители. Изборът на условия за инкубиране и продължителността на процеса трябва да бъдат научно обосновани и валидирани, за да осигуряват необходимото ниво на чувствителност за установяване на микробно замърсяване.9.45. След приключване на инкубацията:9.45.1. напълнените за целите на САП единици трябва да се инспектират от квалифициран и обучен за установяване на микробно замърсяване персонал; инспекцията трябва да се извършва при необходимите за откриването на микробно замърсяване условия;9.45.2. пробите от напълнените единици трябва да се подлагат на положителен контрол чрез инокулиране на подходящ набор от референтни микроорганизми, които са представителни за изолираните в обекта микроорганизми.9.46. Целта трябва да бъде отсъствие на растеж. Всяко наличие на замърсена единица трябва да води до заключението, че САП е неуспешно и следва да се предприемат следните действия:9.46.1. проучване с цел установяване на най-вероятната(ите) първопричина(и);9.46.2. определяне и прилагане на подходящи коригиращи мерки;9.46.3. извършване на достатъчно на брой успешни, последователно повторени САП (обикновено не по-малко от три), за да се демонстрира, че контролът върху процеса е възстановен;9.46.4. преглед на всички относими записи, свързани с асептичното производство, след последното успешно САП:9.46.4.1. резултатът от този преглед трябва да включва и оценка на риска от потенциални нарушения на стерилността при партидите, произведени след последното успешно САП;9.46.4.2. всички произведени партиди, които все още не са освободени за пускане на пазара, трябва да се включат в обхвата на проучването; решенията, свързани с освобождаването им, трябва да се основават на резултатите от проучването;9.46.5. всички продукти, произведени на дадена асептична линия след неприемливи резултати от САП, трябва да бъдат карантинирани до задоволителното отстраняване на несъответствията, установени при тази симулация;9.46.6. когато проучването на първопричината установи, че неприемливите резултати се дължат на дейността на оператора, трябва да се предприемат действия за ограничаване дейността на съответния оператор до провеждането на подходящо обучение и проверка на квалификацията му;9.46.7. производството може да се възобнови само след успешно приключило ревалидиране.9.47. Всички САП трябва да се документират и да включват подробна информация за обработените единици (напр. напълнени единици, инкубирани и неинкубирани единици). Документацията трябва да съдържа обосновка за напълнените и неинкубирани единици. Всички интервенции, извършени по време на САП, трябва да се документират, включително информация за началния и крайния час на всяка интервенция и участвалото лице. Всички данни от мониторинга за микробно замърсяване, както и други данни от проведени изпитвания, трябва да се впишат в документацията на произведената при САП партида.9.48. Симулирането на асептичния процес може да се прекъсва само когато съответните процедури изискват такова действие и при производствените партиди. В такива случаи се провежда документирано проучване.9.49. Даден асептичен процес трябва да се подлага на повторно първоначално валидиране, когато:9.49.1. конкретният асептичен процес продължително време не е бил извършван;9.49.2. настъпила е промяна в процеса, оборудването, процедурите или работната средата, която потенциално може да повлияе на асептичния процес, или са добавени нови контейнери за продукта или нови комбинации от контейнер/средство за затваряне. |
| 10. Контрол на качеството (КК)10.1. Производственият обект трябва да разполага с персонал с подходящо обучение и опит в областта на микробиологията, осигуряване на стерилност и познания за процесите, за да оказва съдействие при проектиране на производствените дейности, при мониторинга на средата, както и за провеждане на проучванията, при които се оценява въздействието на микробиологични събития върху безопасността на стерилния продукт.10.2. Спецификациите за изходните суровини, компонентите и продуктите трябва да включват изисквания за гранични стойности за съдържание на микроби, частици и ендотоксини/пирогени, когато необходимостта от това е установена чрез мониторинг и/или е посочена в СКЗ.10.3. Всяка партида трябва да се подлага на анализ за микробиологично замърсяване (бионатоварване) както при асептично дозираните, така и при крайно стерилизираните продукти, а резултатите да се отчитат при окончателния преглед на партидата. Трябва да бъдат определени гранични стойности за микробиологично замърсяване (бионатоварване) на продукта непосредствено преди крайния стерилизиращ филтър или при крайната стерилизация, които да са съобразени с ефективността на предстоящия метод за стерилизация. Трябва да се вземат проби, които да бъдат представителни за "най-лошия възможен случай" (напр. в края на периода на престой). Когато за крайно стерилизирани продукти са определени параметри на стерилизация, водещи до свръхунищожаване, бионатоварването може да се следи през подходящи, предварително определени интервали.10.4. Когато продуктите са разрешени за параметрично освобождаване, трябва да се разработи и прилага допълнителна програма за проследяване на бионатоварването преди стерилизиране на напълнения продукт и след това да се премине към цикъла на стерилизация, като на изпитване за бионатоварване се подлага всяка партида. Местата за вземане на проби от напълнените единици преди стерилизация трябва да се базират на данни за "най-лошия възможен случай" и да бъдат представителни за партидата. Всички организми, установени при тестовете за бионатоварване, трябва да се идентифицират и да се определи въздействието им върху ефективността на процеса по стерилизация. Когато е приложимо, трябва да се следи и нивото на ендотоксини/пирогени.10.5. Тестът за стерилност, на който се подлага крайният продукт, трябва да се възприема само като последната от поредицата мерки за контрол, чрез които се гарантира стерилността. Този тест не може да се използва за потвърждаване стерилността на продукт, който не съответства на зададените му характеристики, съгласно установените процедури и данни от валидирането.Тестът за стерилност трябва да бъде валидиран за конкретния продукт.10.6. Тестът за стерилност трябва да се провежда в асептични условия. Пробите, взети за целите на изпитването за стерилност, трябва да бъдат представителни за цялата партида, като трябва да се вземат проби от онези части на партидата, които се считат за изложени на най-голям риск от замърсяване, например:10.6.1. при асептично дозираните продукти пробите трябва да включват контейнери, напълнени в началото и в края на партидата; въз основа на риска следва да се прецени необходимостта от вземане на допълнителни проби, например след критични интервенции;10.6.2. при термично стерилизирани продукти в крайните си опаковки взетите проби трябва да бъдат представителни за местата, при които са налице "най-лошите възможни условия" (например онази част от заредения за стерилизация продукт, при която температурата потенциално е най-ниска или която се нагрява най-бавно);10.6.3. при лиофилизирани продукти трябва да се вземат проби от всяко заредено за лиофилизация количество продукт.*Забележка.* Когато производственият процес включва подпартиди (напр. при крайно стерилизирани продукти), проби за стерилност се вземат от всяка подпартида и всяка подпартида се подлага на изпитване за стерилност. При необходимост на подпартидите се провеждат и други изпитвания на крайния продукт.10.7. При някои продукти не е възможно резултатът от изпитването за стерилност да бъде получен преди освобождаването на партидата поради краткия срок на годност на продукта. В тези случаи трябва да се оценят и документират допълнително предприетите мерки по отношение проектирането на процеса, както и необходимостта от извършване на допълнителен мониторинг и/или въвеждане на алтернативни методи на изпитване, с цел намаляване на установените рискове.10.8. Всеки прилаган метод за обеззаразяване на външните повърхности на стерилните проби преди изпитването им (напр. чрез пари на водороден пероксид, ултравиолетови лъчи) не трябва да се отразяват негативно върху чувствителността на метода за изпитване на пробата или на нейната годност.10.9. Хранителната среда, използвана за изпитване на продукти, трябва предварително да бъде подложена на контрол на качеството съгласно приложимата фармакопея. Хранителната среда, използвана за мониторинг на работната среда и симулиране на асептичен процес, преди използване трябва да се подложи на изпитване за стимулиране на растежа чрез използване на научно обоснована и подходящо подбрана група от референтни микроорганизми, включително такива, които са представителни за изолираните в обекта. Като правило изпитванията за контрол на качеството на хранителните среди се извършват от крайния им потребител. Когато изпитването на хранителната среда е извършено от външен изпълнител или от доставчика на средата, решението за приемане на резултатите от това изпитване трябва да бъде обосновано, а условията на транспорт и пренасяне да са ясно определени.10.10. Данните от мониторинга на работната среда, както и данните за тенденциите, установени за съответните класифицирани зони, трябва да се анализират като част от сертифицирането/освобождаването на партидата. В процедура трябва да са описани действията, които следва да се предприемат, когато данните от мониторинга на работната среда показват негативна тенденция или превишаване на определените гранични стойности. При продукти с кратък срок на годност е възможно някои данни от мониторинга на работната среда да не са налични към момента на производството. В тези случаи трябва да се прегледат и вземат предвид най-актуалните налични данни. При производството на такива продукти следва да се обмисли възможността за използване на бързи/алтернативни методи.10.11. В случаите, в които за общи производствени цели се използват бързи и автоматизирани микробиологични методи, тези методи трябва да бъдат валидирани за съответния(ите) продукт(и) или процеси. |
| **Раздел II**Производство на радиофармацевтични ВМППринципПроизводството на радиофармацевтични ВМП трябва да се извършва съгласнос принципите на ДПП, посочени в глава първа и глава втора. Този разделсъдържа някои специфични практики за радиофармацевтичните ВМП.Изискванията на това приложение не се прилагат в случаите, когато приизготвянето на радиоактивни продукти в болници или аптеки се използватгенератори и комплекти (китове) с лиценз за употреба или с националенлиценз.Транспортирането на радиофармацевтични ВМП се извършва съгласноправилата на Международната атомна енергийна асоциация (IAEA) иизискванията за радиоактивна защита.Може да се използват методи, различни от описаните в този раздел, коитоса в съответствие с принципите за осигуряване на качеството. Другиизползвани методи трябва да бъдат валидирани за съответствие спринципите за осигуряване на качеството. |
| 1. Общи положения.1.1. Производството и работата с радиофармацевтични ВМП е много рисковаи опасна дейност. Нивото на риск зависи от радиацията, която сеизлъчва, и от времето на полуразпад на радиоактивните изотопи.Специално внимание трябва да се обърне на предпазването от кръстосанозамърсяване, от радионуклеидни замърсявания и от изхвърлянето нарадиоактивни отпадъци.1.2. Поради краткия период на полуразпад някои радиофармацевтични ВМПмогат да се пускат в употреба, преди да са завършени всички изпитванияот качествения контрол. В този случай е много важно точното и подробноописание на цялата процедура по освобождаване за употреба, наотговорностите на персонала и непрекъснатата оценка на ефективността насистемата за контрол на качеството.1.3. Тези насоки са приложими за производствени процедури наиндустриални производители, ядрени институти/центрове и позитронизлъчващи центрове за производство и контрол на качеството на следнитевидове 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 продуктиПозитрон излъчващи радиофармацевтични продуктиРадиоактивни 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 разглеждакато първа стъпка от процеса на производство на активна субстанция.1.4. При производството на крайни радиофармацевтични ВМП трябва дабъдат описани подробно етапите на производствения процес от активнатасубстанция до крайния продукт и коя част от ДПП (глава първа или глававтора) се прилага за специфичните процеси/ производствени етапи.1.5. Подготовката за производството на радиофармацевтични продуктивключва спазването на правилата за радиационна защита.1.6. Радиофармацевтичните ВМП, предназначени за парентерално прилагане,трябва да отговарят на изискванията за стерилност, които се отнасят заВМП за парентерално прилагане, и на асептичните условия за работа припроизводството на стерилни ВМП.1.7. Спецификациите и процедурите за изпитване при контрол на качествона най-често използваните радиофармацевтични ВМП са посочени вЕвропейската фармакопея или в лиценза за употреба. |
| 2. Осигуряване на качество.2.1. Осигуряването на качеството е от изключително важно значение припроизводството на радиофармацевтични ВМП поради техните специфичнисвойства, малки обеми и някои условия, необходими за приложение напродукта, преди изпитването да приключи.2.3. Както всички останали ВМП, така и радиофармацевтичните трябва дабъдат добре защитени от контаминация и кръстосано замърсяване. Средатаи операторите трябва да бъдат защитени от радиация. Това означава, чеефективността на системата за осигуряване на качеството е отпървостепенно значение.2.4. Данните, събрани при мониторинга на помещенията и процесите,трябва да са точно документирани и оценявани като част от процеса наосвобождаване.2.5. Принципите на квалифициране и валидиране трябва да се прилагат припроизводство на радиофармацевтични ВМП и управлението на риска трябвада се използва за определяне обхвата на квалификацията/ валидацията,като се обърне внимание на комбинацията между ДПП и радиационнатазащита. |
| 3. Персонал.3.1. Всички производствени операции трябва да се извършват под контролана персонал с допълнителни компетентности, свързани с радиационнатазащита. Служителите, включени в производствените процеси, визвършването на аналитичен контрол и в освобождаването нарадиофармацевтични ВМП, трябва да бъдат подходящо обучени врадиофармацевтичните аспекти от системата за управление на качеството.Отговорността за освобождаването на тези продукти е изцяло наквалифицираното лице.3.2. Персоналът (включително и този, отговорен за почистването иподдръжката), зает в зоната, където се произвеждат радиоактивнипродукти, трябва да бъде допълнително обучен за прилагане напроцедурите и работа с тези продукти.3.3. Когато производствените съоръжения се използват и отизследователски институции, техният персонал трябва да бъде обучен заприлагане на изискванията на ДПП, да се направи преглед на функциите насистемата за осигуряване на качеството и да се одобрятизследователските дейности, за да се гарантира, че те не представляватриск при производството на радиофармацевтични ВМП. |
| 4. Помещения и оборудване.4.1. Радиофармацевтичните продукти трябва да се произвеждат вконтролирани по отношение на средата и радиоактивността зони. За всичкипроизводствени етапи се използва само оборудване, предназначено зарадиофармацевтични продукти.4.2. Трябва да бъдат предвидени и прилагани мерки за защита откръстосано замърсяване от персонала, материали, радионуклиди и др.Затворено оборудване трябва да се използва, когато е подходящо. Когатосе използва отворено оборудване, трябва да се вземат предпазни мерки занамаляване риска от замърсяване. Оценката на риска трябва да покаже, чеопределеното ниво на чистота на средата е подходящо за произвежданиявид продукт.4.3. Само упълномощен персонал трябва да има достъп до производственитезони.4.4. Трябва да се извършва мониторинг на радиоактивността, праховитечастици и микробиологичното качество на работните места и средата,както е установено по време на квалифицирането на изпълнението напроизводствените процеси.4.5. Трябва да се прилагат програми за превантивни мерки, за поддръжка,калибриране и квалифициране, за да се гарантира, че използваните запроизводство на радиофармацевтични продукти мощности и оборудване саподходящи и квалифицирани. Тези дейности трябва да се извършват откомпетентен персонал и да се водят записи за тях.4.6. Трябва да се предприемат мерки за недопускане на радиоактивнозамърсяване на производствените мощности. Трябва да се извършва контролна място за откриване на радиоактивно замърсяване директно чрездетектори 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 илиабсорбиращи, за да не влияят на качеството на радиофармацевтичните ВМП.4.8. Не се допуска повторна циркулация на въздух, изтеглен от зона, вкоято се извършват дейности с радиоактивни продукти. Изходните отвориза въздух трябва да са конструирани по начин, който намалява до минимумзамърсяването на средата с радиоактивни частици и газове. Трябва да сепредприемат мерки за защита на контролираните зони от замърсяване счастици и микроорганизми.4.9. За избягване разпръскването на радиоактивни частици се поддържапо-ниско налягане в зоните за работа с радиоактивни продукти. Продуктъттрябва да бъде защитен от замърсяване от средата. Това може да сепостигне чрез използване на бариерни технологии или въздушни шлюзове,които намаляват налягането. |
| 5. Стерилно производство.5.1. Стерилните радиоактивни ВМП могат да бъдат разделени на асептичнопроизведени и крайно стерилизирани. Мощностите трябва да са с подходящониво на чистота на средата, съответстващо на вида операция, която сеизвършва. При производството на стерилни продукти работните зони, вкоито 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 нариска, 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), енай-подходяща среда (т.нар. "гореща клетка"), отговаряща на зона откатегория "С". Когато тези зони са затворени, трябва да се поддържат сфилтриран и с високо ниво на чистота въздух. Асептичните дейноститрябва да се извършват в зони от категория "А".5.4. Преди започване на производството монтажът на стерилизиранооборудване и консумативи (напр. тръбопроводи, стерилизирани филтри истерилно затворени и запечатани флакони) трябва да се извършва васептични условия. |
| 6. Документация.6.1. Всички документи, свързани с производството на радиофармацевтичниВМП, трябва да бъдат изготвени, прегледани, одобрени и разпространенисъгласно писмени процедури.6.2. За изходните суровини, опаковъчните материали и етикети,критичните междинни и крайни радиофармацевтични ВМП трябва да бъдатизготвени и прилагани спецификации. Трябва да има и спецификации завсяка друга критична точка от производствения процес (напр. помощнисредства, уплътнения, стерилни филтърни торби), която може да окажекритично влияние на качеството.6.3. Трябва да са определени критериите за приемане нарадиофармацевтичните ВМП, включително критерии за освобождаване напартидите, и да са изготвени спецификации за срока на годност (напр.химична идентичност на изотопа, радиоактивна концентрация, чистота испецифична активност).6.4. Записите от ползването на основното оборудване, почистването,хигиенизирането или стерилизирането и поддръжката трябва да съдържатнаименованието на продукта и партидния номер, а когато е възможно - ичаса, 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 ведна и съща производствена зона по едно и също време, за да се намалирискът от кръстосано замърсяване или смесване.7.2. Специално внимание трябва да се обърне на валидирането, както и навалидирането на компютризираните системи, което се извършва съгласноизискванията, посочени в том 4, анекс 11 от европейскотозаконодателство за фармацевтични продукти (Eudralex). Новитепроизводствени процеси трябва да бъдат валидирани проспективно.7.3. Критичните параметри трябва да бъдат определени преди или по времена валидирането, за да се определят границите за възпроизводимост навсяка операция.7.4. При асептично пълнене на продукти трябва да се извършватизпитвания на целостта на филтърната мембрана с цел защита от радиацияи поддържане стерилността на филтрите.7.5. Поради радиационното излагане би следвало по-голямата част отетикетирането да се извършва директно върху контейнерите преди самотопроизводство. Стерилни, празни и затворени флакони могат да сеетикетират с частична информация преди пълнене по начин, който незастрашава стерилността или не пречи на визуалния контрол при пълненетона флакона. |
| 8. Контрол на качеството.8.1. Някои радиофармацевтични продукти могат да бъдат разпространявании използвани въз основа на оценка на партидната документация предизавършването на химичните и микробиологичните изпитвания.Освобождаването на радиофармацевтични ВМП може да се извърши на два илиповече етапа, преди или след провеждане на аналитичните изпитвания приследните условия:а) когато определено за целта лице е извършило оценка напроизводствените записи на партидата, които включват условията напроизводство и проведените аналитични изпитвания, преди да се разрешитранспортирането на радиофармацевтичните ВМП, поставени под карантина,до клиничното звено;б) когато е извършена оценка на окончателните резултати от проведенитеизпитвания и отклоненията от рутинните процедури са документирани; втози случай партидата може да бъде освободена преди сертифицирането йот квалифицираното лице; когато преди използването на продукта от някоиизпитвания още не са получени резултати, квалифицираното лице трябва даго сертифицира условно и окончателно да го сертифицира след получаванена всички резултати от проведените изпитвания.8.2. Когато радиофармацевтични ВМП са с кратък срок за употреба и тозисрок е в зависимост от периода на радиоактивността им, той трябва дабъде ясно обозначен.8.3. Радиофармацевтични ВМП, с радионуклиди с дълъг период наполуразпад, трябва да се изпитват, за да се гарантира, че отговарят наприетите критерии, преди да бъдат освободени и сертифицирани отквалифицираното лице.8.4. Преди изпитването на пробите е желателно те да се съхраняват завреме, което позволява значително намаляване на радиоактивността им.Всички изпитвания, включително и тези за стерилност, се извършатвъзможно най-скоро.8.5. Трябва да има разработени писмени процедури за оценка напроизводствения процес и данните от изпитванията, които да се прилагатпреди освобождаване на партидата.8.6. Продукти, които не отговарят на приетите критерии, трябва даотпаднат. Когато материалът се обработва повторно, се прилага утвърденапроцедура, като крайният продукт трябва да отговаря на приетитекритерии, за да бъде освободен. Върнати продукти, които не могат дабъдат повторно обработени, трябва да се съхраняват като радиоактивниотпадъци.8.7. Трябва да се прилага процедура, описваща мерките, коитоквалифицираното лице предприема, когато резултатите от изпитванията санезадоволителни (т.е. са извън спецификацията) и са получени следразпространението на продукта и преди изтичане срока му на годност.Такива случаи трябва да се разследват и да се предприемат съответнитекорективни и превантивни действия за предотвратяване на други подобнислучаи. Тези действия трябва да се документират.8.8. Когато е необходимо, трябва да се предоставя информация насъответните лица от клиничното звено. Трябва да се прилага система запроследяване на радиофармацевтичните ВМП.8.9. Трябва да има система за оценка на качеството на изходнитесуровини и материали. Одобрените доставчици се оценяват, с което сегарантира, че доставените суровини и материали съответстват наспецификациите. Изходните суровини и материали, опаковъчните материалии помощните средства за критични процеси трябва да бъдат закупени отодобрени доставчици. |
| 9. Съхранение на проби.9.1. От радиофармацевтичните ВМП трябва да се съхраняват достатъченброй проби от всяка партида продукт в насипно състояние най-малко 6месеца след изтичане срока на годност на крайния ВМП, с изключение наслучаите, когато това противоречи на управлението на риска.9.2. Проби от изходни суровини и материали, с изключение наразтворители, газове или вода, използвани в процеса на производство,трябва да се съхраняват най-малко 2 години след освобождаването напродукта. Този период може да бъде съкратен, когато периодът настабилност на материала, посочен в съответната спецификация, епо-кратък.9.3. Други условия могат да бъдат определени със споразумение с БАБХ завземане на проби и задържане на изходни суровини и материали ипродукти, произведени в единични бройки или в малки количества, иликогато при съхранението им може да възникнат проблеми. |
| 10. Разпространение.Разпространението на краен продукт се извършва при контролираниусловия, преди да са получени всички необходими резултати отизпитванията, и при условие, че продуктът не е използван от получателя,докато задоволителните резултати от изпитванията не са получени иоценени от определено лице. |
| **Раздел III**Допълнителни изисквания към производството на ВМП, различни отимунологичните ВМПТози раздел се отнася до всички ВМП, използвани във ветеринарнатамедицина, с изключение на имунологичните ВМП. |
| 1. Производство на премикси за медикаментозни фуражи1.1. Производството на медикаментозни премикси изисква употребата наголямо количество растителна маса, която привлича инсекти и гризачи.Предвид това помещенията трябва да са конструирани, оборудвани иизползвани по начин, който намалява до минимум този риск (виж главапърва, раздел III, точка 1, подточка 1.4). Трябва да се прилагапрограма за постоянна борба с вредителите в тези помещения.1.2. Поради голямото количество прах, отделян по време напроизводството на насипни продукти за медикаментозните премикси, трябвада се вземат специални мерки за предотвратяване на кръстосанозамърсяване и за улесняване на почистването (виж глава първа, разделIII, точка 2, подточка 2.10), като се осигуряват закрити транспортниинсталации и прахоуловители, когато това е възможно. Използването натакива системи не отменя необходимостта от редовно почистване напроизводствените зони.1.3. Част от производствените процеси оказват неблагоприятно влияниевърху стабилността на активните съставки (напр. използването на парапри производството на пелети). Предвид това тези процеси трябва дапротичат по един и същ начин за всяка партида.1.4. Производството на медикаментозни премикси трябва да се извършва вопределена за целта зона, която при възможност да не е част отпроизводственото предприятие, или обособена зона, заобиколена отбуферна зона, с цел да се намали рискът от замърсяване на другитепроизводствени зони. |
| 2. Производство на ектопаразитоциди2.1. Съгласно глава първа, раздел III, точка 2, подточка 2.1противопаразитни средства за външна употреба при животни, които са ВМПи за които се изисква лиценз за употреба, могат да се произвеждат ипълнят 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 целпредпазване от кръстосано замърсяване и да се предприемат съответнимерки за осигуряване на надеждно съхранение на ВМП. |
| 3. Производство на ВМП, съдържащи пеницилиниУпотребата на антибиотици от групата на пеницилина във ветеринарнатамедицина не представлява такъв риск за хиперсенсибилизация приживотните, какъвто е рискът при хората. Въпреки това случаи нахиперсенсибилизация са отбелязани при коне и кучета, т.е. съществуватвещества, които са токсични за някои видове животни (напр. йонофорнитеантибиотици за конете). Желателно е производството на тези ВМП да сеизвършва в специални самостоятелни помещения съгласно глава първа,раздел III, точка 2, подточка 2.1, но е възможно то да се извършва впомещения, предназначени за производство на други ВМП. Трябва да севземат всички необходими мерки за опазване здравето на персонала и заизбягване на кръстосано замърсяване. Когато производството на съдържащипеницилини ВМП се извършва в помещения, предназначени за производствона други ВМП, се прилага кампаниен принцип при спазване на валидиранипроцедури за почистване и предпазване от замърсяване. |
| 4. Съхранение на пробиСъхранението 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 всякапартида в крайна опаковка. Производителите трябва да осигуряватдостатъчно количество представителни мостри от всяка партида, запазении съхранени в съответствие с изискванията на глава първа и на тазиглава.4.2. Опаковките, използвани за съхранение на музейните мостри, трябвада са от същия материал като този на първичните опаковки, в които ВМП епуснат на пазара. |
| 5. Стерилни ВМПСлед одобрение от органите на БАБХ крайно стерилизирани ВМП могат да сепроизвеждат в чисти зони с категория за чистота, по-ниска отизискваната по раздел I от тази глава, но не по-ниска от категория "D"за заобикалящата среда. |
| **Раздел IV**Производство на имунологични ВМППринципиПроизводството на имунологични ВМП има специални характеристики, коитосе вземат предвид при прилагането и оценката на системата заосигуряване на качеството.Поради големия брой видове животни и свързаните с тях патогенни агентиразнообразието от произвежданите имунологични ВМП е много голямо, аобемът на производство - малък. Поради тези причини производството натези продукти се извършва най-често на кампаниен принцип. Порадиспецификата на това производство (напр. етапи на култивиране, липса накрайна стерилизация и др.) се изисква ВМП да са защитени от замърсяванеи кръстосано замърсяване. Заобикалящата среда трябва да е защитена,особено когато производството включва употребата на патогенни инепознати биологични агенти, както и персоналът, когато производствотовключва употребата на патогенни за хората агенти.Тези фактори в съчетание с присъщото разнообразие на имунологичните ВМПи относителната невъзможност чрез изпитване за контрол на качеството накрайния продукт да се осигури адекватна информация за ВМП определятизключителното значение на системата за контрол на качеството. Трябвада се извършва контрол за спазване изискванията за ДПП. Информацията,получена при контрола за спазване на изискванията за ДПП, свързана соборудването, помещенията и ВМП, се преценява внимателно, а взетитерешения за предприемане на съответни действия се записват. |
| 1. Персонал1.1. Персоналът (включително и този, отговорен за почистването иподдръжката), 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 едопълнително обучен и по отношение спецификата на продуктите, с коитоработи.1.2. Лицата, отговорни за производството и контрола на качеството,трябва да имат познания по бактериология, биология, биометрия, химия,имунология, медицина, фармация, фармакология, вирусология, ветеринарнамедицина и/или паразитология и да имат достатъчни познания относномерките за предпазване от замърсявания.1.3. Персоналът трябва да бъде предпазван от инфекции, причинени отбиологични агенти по време на производствения процес. Когатобиологичните агенти причиняват болести при хората, се предприемат меркиза предотвратяване заразяването на персонала, който работи с тезиагенти или с опитни животни. Когато е необходимо, персоналът трябва дабъде имунизиран и да му се провеждат редовни медицински прегледи.1.4. Трябва да се вземат мерки за предотвратяване изнасянето набиологични агенти от персонала извън производственото предприятие. Взависимост от вида на биологичните агенти тези мерки включват смяна наоблеклото и задължително къпане преди напускане на производственатазона.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 прилаганена мерки и инструкции и осигуряване използването на предпазно облеклопри различните етапи на производствения процес. Предотвратяването накръстосано замърсяване, причинено от персонала, се осъществява чрезприлагане на мерки и инструкции, които не допускат преминаването наработещите от една производствена зона в друга, освен ако не са взетимерки за избягване на риска от замърсяване. По време на работаперсоналът не трябва да преминава от зони, където е възможна експозицияна живи микроорганизми или животни, в зони, където се работи с другипродукти или организми. Когато преминаването е необходимо, сепредприемат мерки за предпазване от замърсяване, включително смяна наоблеклото и обувките, а когато е необходимо - и дезинфекционен душ.Когато персоналът извършва проверка на херметичното затваряне или заобеззаразяване на повърхността на флаконите в зона, в която презпоследните дванадесет часа не са извършвани операции с организмите,това не трябва да се счита за опасност от заразяване, с изключение наслучаите на работа с непознат организъм. |
| 2. Помещения2.1. Помещенията трябва да са конструирани по начин, който не създавариск за ВМП и за околната среда. Това се постига чрез чисти ограничениили контролирани зони.2.2. С живи биологични агенти трябва да се работи в специалноопределени за целта ограничени зони. Нивото на ограничаване зависи отпатогенността на микроорганизмите и от това, дали те са квалифицираникато непознати.2.3. С инактивирани биологични агенти трябва да се работи в чисти зони.Чистите зони се използват, когато се разработват някои неинфекциозниклетки, изолирани от многоклетъчни организми, а също и при някоистерилизирани чрез филтриране среди.2.4. Отворени циклични операции, които включват продукти иликомпоненти, които не подлежат на последваща стерилизация, трябва да сеизвършват в зона, осигурена с ламинарен поток на филтриран въздух (зонаот 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.), трябвада се извършват в ограничени и отделени зони, в случай че тези операциисе провеждат заедно с производствените операции в една и съща сграда.Нивото на замърсеност зависи от патогенността на биологичните агенти иот това, дали се квалифицират като непознати. Когато се извършватдиагностични действия, съществува риск от въвеждане на силнопатогенниорганизми, което налага нивото на замърсеност да се контролира, за дасе избегнат подобни рискове. Помещенията трябва да се отделят и вслучаите, когато контролът на качеството или други дейности сеизвършват в сгради, които са в непосредствена близост допроизводствените помещения.2.6. Обособените и ограничени помещения трябва лесно да седезинфекцират и да имат следните характеристики:а) липса на непосредствен достъп до външната среда;б) вентилация с въздух с ниско налягане; въздухът трябва да преминавапрез НЕРА филтри и да не подлежи на рециркулация освен за същата зона(обикновено това условие се осигурява чрез преминаване на рециркулиранвъздух през нормално поддържана система от НЕРА филтри за тази зона);при рециркулирането на въздуха между различни зони се осигурявапреминаването му през два изсмукващи НЕРА филтри, първият от които епод постоянен контрол за изправност, и едновременно с това се взематмерки за сигурност - изпускане на изсмукания въздух в случай на повредана единия от филтрите;в) въздухът от производствените зони, използвани за работа с непознатиорганизми, трябва да преминава през две мрежи от НЕРА филтри в серии ипри спазване на изискването въздухът от производствените зони да неподлежи на рециркулация;г) система за събиране и дезинфекция на отточните течности, включителнозаразени кондензати от стерилизаторите, биогенератори и др.; твърдитеостатъци, в т. ч. и трупове на опитни животни, трябва да седезинфекцират, стерилизират и изгарят; замърсените филтри трябва да сесменят по безопасен начин;д) проектирането на стаите за преобличане на персонала включваизползването на херметични врати и приспособления за миене и къпане;системата за поддържане на определено налягане в помещенията трябва даосигурява такава разлика, че да не се допуска обмен на въздух междуработната и околната среда, както и замърсяване на оборудването прилипса на херметично затваряне или риск от външно замърсяване чрезоблеклото;е) системата за въздушно ограничаване (въздушен шлюз) на помещениятатрябва да е така проектирана и конструирана, че да възпрепятствапроникване на контаминиран въздух между производствената зона ивъншната среда, както и да разполага с място за ефективнадеконтаминация на повърхностното замърсяване на материалите,преминаващи през нея; особено внимание се отделя на синхронизирането намомента на отваряне на двете врати, така че да има достатъчно време заизвършване на ефективни обеззаразителни процеси;ж) за безопасното изнасяне на отпадъци или внасяне на стерилниматериали да се използва автоклав с двойна врата.2.7. Входовете за суровини и помещенията за смяна на облеклото трябвада са снабдени със заключващ механизъм или друга система, коятопредотвратява едновременно отваряне на вратите на въздушните шлюзове.Помещенията за смяна на облеклото трябва да са снабдени с филтриранвъздух, чиито параметри са идентични с тези на въздуха в работнатазона. Те трябва да са оборудвани с подходящи устройства за въздушнаекстракция, които осигуряват необходимата циркулация на въздуха,независима от циркулацията в работната зона. Входовете за суровинитрябва да бъдат вентилирани по същия начин, въпреки че е допустимоизползването на входове без вентилация или на входове, вентилирани собикновен въздух.2.8. Производствени операции (напр. клетъчно поддържане, изготвяне нахранителни среди и на вирусни култури), които могат да предизвикатзамърсяване, трябва да се извършват в отделни зони. При работа сживотни и продукти от животински произход трябва да се прилагатопределени предпазни мерки.2.9. Производствените помещения, в които се работи с биологични агенти,устойчиви на дезинфекция (напр. спорообразуващи бактерии), трябва да сапригодени за целта и отделени от другите помещения, докато не сеизвърши инактивиране на агентите.2.10. В работната зона не се допуска работа с повече от един биологиченагент по едно и също време с изключение на дейности, свързани съссмесване и последващо пълнене.2.11. Производствените зони трябва да са проектирани по начин, койтопозволява извършване на дезинфекция между отделните кампанийнипроизводства, като се използват валидирани методи.2.12. Производството на биологични агенти се извършва в контролиранизони, снабдени със затворено и стерилизирано с топлина оборудване,връзките към което се стерилизират с топлина преди и след всякопроизводство. Възможно е връзките да преминават под устройства, коитоосигуряват локален ламинарен поток на въздух, при условие че са малкона брой, използват се асептични технологии и няма риск от пробив.Използваните параметри за стерилизация преди прекъсване на връзкитемежду съоръженията трябва да са валидирани съобразно организмите, закоито 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 коитоима специални изисквания за контрол за замърсяване, се разполагат вотделни помещения.2.13. Помещенията за животни, използвани при производството наимунологични продукти, трябва да бъдат отделени от помещенията за другиживотни 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 сасамостоятелно обособени.2.15. Достъпът до производствените зони трябва да е разрешен само заопределени лица от персонала. Това се определя с писмени процедури.2.16. Документацията за помещенията е част от основния документ напроизводствения обект. Производствените помещения и сгради трябва да садетайлно описани (напр. чрез планове и писмени записи), така чепредназначението и използването на всяко помещение да е точноопределено и да са посочени биологичните агенти, които се обработват втях. Движението на продукти и хора трябва да е ясно обозначено. Местатаза животните в помещенията трябва да са пригодени за съответния видживотни и да са обозначени. Дейностите, които се извършват околозоната, също се обозначават.2.17. В плановете на специалните зони за производство и/или на чиститепомещения 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. Оборудване3.1. Оборудването трябва да е проектирано и конструирано така, че даотговаря на изискванията за производство на всеки отделен ВМП. Предизапочване на всяка производствена операция оборудването трябва да секвалифицира и валидира и непрекъснато да се наблюдава.3.2. Оборудването трябва да осигурява задоволително ниво на първичносъдържание на биологичните агенти, когато това е възможно. Оборудванетотрябва да е така проектирано и конструирано, че да позволява лесно иефективно почистване и стерилизиране.3.3. Затвореното оборудване, предназначено за първичната форма набиологичните агенти, трябва да е проектирано и конструирано така, че дапредотвратява изтичане или образуване на капки или аерозоли. Входоветеи изходите на газопроводите трябва да са защитени чрез стерилизиранихидрофобни филтри. Въвеждането или отвеждането на материали трябва дапротича в затворена стерилизираща система или в система с ламинаренпоток на въздуха.3.4. Оборудването се стерилизира чрез използване на суха пара подналягане. Използването на други методи се допуска при условие, честерилизацията с пара е неприложима поради по-особеното естество наоборудването. Центрофугите и водните бани също се стерилизират.Оборудването, използвано за пречистване, стерилизация, концентриране исепариране, се стерилизира и дезинфекцира след всяка употреба.Влиянието на стерилизационните методи върху ефективността и валидносттана оборудването се преценява в зависимост от въздействието им върхупродължителността на експлоатация на оборудването. Всичкистерилизационни процедури трябва да се валидират.3.5. Оборудването трябва да е проектирано така, че да се предотвратявасмесване между различни организми и продукти. Водопроводите, помпите ифилтрите трябва да отговарят на изискванията на производствения процес.Трябва да се използват различни инкубатори за инфекциозни инеинфекциозни контейнери и за различни организми или клетки.Използването на един инкубатор за повече от един вид организми иликлетки е допустимо само при условие, че са взети мерки запредотвратяване на повърхностно замърсяване и смесване. Съдовете засъхранение на среди трябва да са надписани. Трябва да се отделяспециално внимание на почистването и дезинфекцирането на пособията,когато е затруднено тяхното извършване. Оборудването, предназначено засъхранение на биологични агенти или продукти, трябва да е такапроектирано и използвано, че да се предотвратява смесване. Всичкисъдове за съхранение трябва да са трайно и недвусмислено обозначени ида са изпитани за течове. Различните клетъчни и микробни щамове трябвада се съхраняват в различни съоръжения.3.6. Оборудването, което изисква контрол на температурата, трябва да еснабдено със записващо и/или алармено устройство. За избягване напропуски се прилага система за превантивно поддържане и текущи анализина записаните данни.3.7. Използването на лиофилизатори изисква наличието на чисти иопределени за целта помещения. Неподдържаните лиофилизатори замърсяватоколната среда. За лиофилизатори с един изход се подготвя чистопомещение преди въвеждане на всяка производствена партида в зоната сизключение на случаите, когато в зоната се намират едни и същиорганизми. Лиофилизаторите с два изхода се стерилизират след всекицикъл с изключение на случаите, когато отварянето им се извършва вчистата зона. Стерилизацията на лиофилизаторите се извършва всъответствие с подточка 3.4. При използване на кампаниен принцип наработа стерилизацията се провежда след всяко кампанийно производство. |
| 4. Животни и помещения за животни.4.1. Животните трябва да се отглеждат и използват по начин, койтосъответства на тяхното развитие и предназначение, съобразен сфизиологичните им нужди и екологичните изисквания.4.2. Помещенията за животни трябва да са отделени от производственитепомещения и да са подходящо проектирани.4.3. Здравословното състояние на животните, използвани припроизводството, трябва да бъде точно определено, наблюдавано изаписвано. 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 иизвършване на контрол върху възможните рискове. |
| 5. Дезинфекция и обработка на отпадъците.Дезинфекцията и/или обработването на отпадъците са особено важни припроизводството на имунологични ВМП. Особено внимание трябва да сеотделя на процедурите и оборудването, които имат за цел предотвратяванена замърсяването на околната среда, както и на тяхното валидиране иопределяне. |
| 6. Производство.При производство на имунологични ВМП се отделя особено внимание наприлагането на валидирани оперативни процедури, постоянното наблюдениена всеки етап от производството и междинния контрол, поради голямоторазнообразие на тези продукти и големия брой етапи при производствотоим. Специално внимание се отделя и на изходните суровини, на средите ина използваните посевни системи. |
| 7. Изходни суровини.7.1. Изискванията за изходните суровини, съответстващи на прилаганетоим, се определят в спецификации. Те трябва да включват данни задоставчика, метода на производство, географски произход и вида животни,от които суровините са добити. Трябва да се извършва контрол наизходните суровини, като особено важен е микробиологичният контрол.7.2. Резултатите от изпитванията на изходните суровини трябва даотговарят на спецификациите. Когато изпитванията се провеждат дълговреме (напр. на яйца от SPF стада), суровините могат да се вложат впроизводството преди получаване на резултатите от изпитванията. В тезислучаи качеството на крайния ВМП зависи от това, дали резултатите отизпитванията на изходните суровини са задоволителни.7.3. Специално внимание трябва да се отделя на системата за осигуряванена качеството при производителя на суровини, пригодността на източникана материали за производството и съответствието на суровините сизискванията за изпитване при контрол на качеството.7.4. Желателно е използването на топлина за стерилизация на изходнитесуровини, когато това е възможно. При необходимост се използват и другивалидирани методи (напр. облъчване с радиация и др). |
| 8. Хранителни среди.8.1. Способността на хранителните среди да поддържат желания растеж наорганизмите трябва да се валидира предварително.8.2. Желателно е хранителните среди да бъдат стерилизирани на място илипо линията, като предпочитаният метод е топлинната обработка. Газове,среди, киселини, алкални съединения, пеногасители и други материали,които се въвеждат в стерилните биогенератори, трябва предварително дасе стерилизират. |
| 9. Посевни щамове и банки клетъчни култури.9.1. Производството на имунологични ВМП, получени от микробни илитъканни култури или от култури, размножени в ембриони и животни, трябвада се основава на система посевни щамове или клетъчни банки, за да сепредотврати неочаквано отклонение, което може да се получи от повтарящисе субкултури и възпроизведени поколения.9.2. Броят на поколенията (дублирани или пасажи) между посевния щам иликлетъчната банка и крайния продукт трябва да отговаря на броя, посоченв досието на лицензирания за употреба ВМП.9.3. Посевните щамове и клетъчните банки се характеризират и изпитватза замърсяване. Установяват се подходящи критерии за създаване на новпосевен щам. Посевните щамове и клетъчните банки се създават,съхраняват и използват по начин, който намалява риска от замърсяванеили други изменения в тях. По време на създаване на посевния щам иклетъчната банка друг жив или инфекциозен материал (напр. вируси иликлетъчни линии) не трябва да се разполага едновременно в същата зонаили с него да работи същото лице.9.4. Създаването на посевен щам и клетъчна банка се осъществява вподходяща среда с цел предпазването им, а когато е необходимо - иедновременно предпазване на персонала, работещ с тях, и на околнатасреда.9.5. Пълно и точно се описват произходът, формата и условията засъхранение на посевния материал. Подходящото прилагане ивъзпроизводство на посевните щамове и клетки трябва да са яснодоказани. Съдовете за съхранение трябва да са херметично затворени,ясно надписани и да се съхраняват при подходяща температура. Условиятаза съхранение постоянно се контролират. Трябва да се прави опис и да севоди отчет за всеки контейнер.9.6. Работата с материала трябва да се извършва само от определен зацелта персонал и под контрол на отговорно лице. Различните посевнищамове и клетъчни банки трябва да се съхраняват по начин, който недопуска възникване на грешки (напр. кръстосано замърсяване илиобъркване). За намаляване на риска от тотална загуба се препоръчваклетъчните банки и посевните щамове да бъдат разделени и да сесъхраняват на различни места. |
| 10. Принципи на действие.10.1. По време на производствения процес трябва да се предотвратява илинамалява възможността за образуване на капки или пяна. За да се избегнепренасянето на живи организми, центрофугирането и смесването, коитомогат да предизвикат образуване на капки, се провеждат в подходящи иличисти, определени за целта помещения.10.2. Персоналът трябва да реагира бързо и ефективно в случаи наразсипвания, особено на живи организми. Необходимо е валидиранитеметоди за обеззаразяване да са подходящи за всеки организъм. Когато сеизползват различни щамове от даден вид бактерии или вируси, процеситесе 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 стерилнисреди и култури). Когато това е невъзможно, операциите по преноса сеосъществяват на работни места, снабдени с устройства, които осигуряватламинарен поток на въздуха.10.4. Прибавянето на среди и култури към биогенераторите и другитесъдове се извършва внимателно, за да се избегне замърсяване. Специалновнимание се отделя на осигуряването на коректно свързване приприбавянето на средите.10.5. Когато два или повече биогенератора са разположени в една и същазона, входовете за вземане на проби и за добавяне, както и свързващитеустройства при необходимост се стерилизират с пара след свързване предипотичане на продукта и след отстраняване на свързващите устройства. Внякои 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 подобнисъоръжения се дезинфекцират чрез подходящи валидирани методи съгласнот. 10.2. Особен проблем би могла да бъде партидната документация. Впроизводствената зона се допуска само определеният за извършване напроизводствените операции по ДПП персонал. При очевидно замърсяване,причинено от разливане, от аерозоли или от използване на непознатимикроорганизми, изнасянето на информация на хартиен носител се извършваслед дезинфекция на този носител чрез съоръжение за деконтаминация презвъздушния шлюз или информацията се изпраща чрез фотокопие или по факс.10.7. Течните и твърдите остатъци (напр. парчета от яйца, използвани заразмножаване, свободни банки от култури, нежелани култури от биологичниагенти) се стерилизират или дезинфекцират преди пренасянето им всъответната зона. Допустимо е и използването на някои алтернативниметоди (напр. херметични системи и тръбопроводи).10.8. Принадлежностите, материалите и документите, които се внасят впроизводствената зона, се контролират за недопускане внасяне напринадлежности, материали и документи, които не са свързани спроизводството на ВМП. Трябва да се прилага система, която осигурявасъгласуването на влизащите и излизащите принадлежности и материали заизбягване натрупването им в производствената зона.10.9. Топлинно устойчивите принадлежности и материали, които се внасятв чистата зона или в определената за тях зона, трябва да преминаватпрез автоклавна система с две врати или през пещ. Топлиннонеустойчивите материали трябва да се внасят през херметичен въздушеншлюз с междинно заключващо се пространство, където да се подлагат надезинфекция. Стерилизация на принадлежности и материали, когато евъзможно, се извършва при условие, че те са в двойна опаковка, влизатпрез въздушен шлюз и са взети съответните предпазни мерки.10.10. По време на инкубацията се вземат предпазни мерки за недопусканена замърсяване. Трябва да се прилагат инструкции за почистване наинкубаторите. Контейнерите в инкубаторите се етикетират ясно.10.11. В едно производствено помещение по едно и също време трябва дасе работи само с един жив биологичен агент, с изключение на пълненето инякои последващи операции, при които се използват изцяло затворенисистеми. Производствените помещения се почистват и дезинфекцират междуоперациите с живи биологични агенти.10.12. Имунологичните ВМП се инактивират чрез прибавяне на инактивиращагент. След това сместа се прехвърля в друг стерилен съд освен вслучаите, когато контейнерът е с размери и форма, които позволяватпо-лесното въвеждане и разклащане, така че вътрешните повърхности да сеоблеят с крайната култура/инактивирана смес.10.13. Съдовете, които съдържат инактивирани продукти, не се отварят ипроби не се вземат в зони, в които има живи биологични агенти. Всичкипоследващи етапи от работата с инактивирани продукти се провеждат вчисти зони от категория А или В или чрез използване на затворенисистеми, предназначени за инактивирани продукти.10.14. Особено внимание трябва да се отделя на валидирането на методитеза стерилизация, дезинфекция, вирусно отстраняване и инактивиране.10.15. Пълненето трябва да се извършва непосредствено следпроизводството. Съдовете с насипния продукт, предназначен за пълнене,трябва да са херметично затворени, надлежно надписани и съхранявани присъответната температура.10.16. Трябва да се прилага система за надеждното затваряне иосигуряване 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 евентуалнозамърсяване с други продукти или излизане на живи агенти в други зониили в околната среда.10.18. Поради различни причини може да има забавяне между напълванетона крайните опаковки и тяхното етикетиране и опаковане. В тази връзкатрябва да се прилагат специални инструкции за складирането наненадписани флакони за избягване на грешки и осигуряване нанеобходимите условия за съхранение. Специално внимание трябва да сеобръща на съхранението на чувствителните към топлина и светлинапродукти. Трябва да бъде определена температурата на съхранение.10.19. На всеки етап от производството се проверява съответствието наколичеството 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 роляза осигуряване качеството на имунологичните ВМП. Когато контролът закачеството (напр. вирусното отстраняване) не може да се извършва прикрайния ВМП, той се извършва в подходящ етап от производството.11.2. За осигуряване на повторение или потвърждение на резултатите отконтрола на качеството се вземат достатъчни количества музейни мостриот междинните продукти, които се съхраняват при съответните условия.11.3. Може да се извършва и непрекъснат контрол на данните по време напроизводствения процес (напр. контрол на физичните параметри по времена ферментацията).11.4. Използването на постоянни култури от биологични продукти е честосрещана практика, поради което специално внимание се отделя наизискванията за контрол на качеството, произтичащи от тозипроизводствен метод. |
| **Раздел V**Производство на медицински газовеПринципиГазове, които отговарят на определението за ВМП от Директива 2001/82/ЕО(наричани по-долу медицински газове), са предмет на изискванията потази директива, включително и на изискванията за производство. В тазивръзка този раздел урежда производството на активни субстанции - газовеи с производство на медицински газове.Разграничаването между производството на активна субстанция ипроизводството на ВМП трябва да бъде ясно определено в досието на ВМП,за който е издаден лиценз за употреба. Обикновено производството иетапите на пречистване на газа принадлежат към производството наактивни субстанции. Газът във фармацията е предназначен за тазиупотреба.Производството на активна субстанция - газ, трябва да отговаря наосновните изисквания на глава втора и на този раздел. Производството намедицински газове трябва да отговаря на основните изисквания наприложението и на този раздел.При непрекъснати процеси, когато няма междинно съхранение на газ междупроизводството на активната субстанция и производството на ВМП, целиятпроцес (от изходните суровини и материали за активната субстанция докрайния ВМП) трябва да се разглежда като принадлежащ към фармацията.Това трябва да бъде ясно посочено в досието на ВМП, за който е издаденлиценз за употреба. |
| 1. Производство на активна субстанция - газ.Газове като активни субстанции могат да се произвеждат чрез химиченсинтез или да бъдат получени от естествени източници чрез последващопречистване, ако е необходимо (напр. в предприятие за разделяне навъздуха).1.1. Процесите, включени в посочените по-горе методи за производство наактивна субстанция - газ, следва да бъдат съобразени с основнитеизисквания на глава втора, с изключение на изискванията за:а) изходните суровини и материали за производството на активнисубстанции - газове, чрез разделяне на въздуха при условие, чепроизводителят гарантира, че качеството на атмосферния въздух еподходящо за съответния процес и промените в това качество няма даповлияят на качеството на активната субстанция;б) текущите изпитвания за стабилността за потвърждаване условията насъхранение и срока на годност или датите за повторно изпитване вслучай, че първоначалните проучвания за стабилност са заменени сбиблиографски данни;в) резерва (задържането на проби), когато не се прилага за активнисубстанции - газове, освен ако не е предвидено друго.1.2. При производството на активната субстанция - газ, чрез непрекъснатпроцес (напр. разделяне на въздуха) качеството на продукта трябва да сеследи постоянно. Резултатите от този мониторинг трябва да позволяват дасе направи оценка.1.3. Допълнително трябва да се има предвид следното:а) предоставянето или доставката на активната субстанция - газ, внасипно състояние трябва да отговаря на същите изисквания като тези замедицинските газове;б) пълненето на активната субстанция - газ, в бутилка или в мобилнисъдове трябва да отговаря на същите изисквания като тези замедицинските газове и на съответните изисквания от глава втора. |
| 2. Производството на медицински газове.2.1. Производството на медицински газове се осъществява основно взатворена система от съоръжения, в резултат на което рискът отзамърсяване на продукта от средата е минимален, но съществува риск отзамърсяване или кръстосано замърсяване с други газове, в частност приповторна употреба на контейнери.2.2. Изискванията за единични бутилки за медицински газове се прилагати за свързани бутилки, с изключение на изискванията за съхранение итранспортиране. |
| 3. Персонал.3.1. Персоналът, включен в производството и разпространението намедицински газове, трябва да е обучен за прилагане на изискванията заДПП, и по-специално на изискванията за медицински газове, да еосведомен за критичните и важни аспекти и възможните рискове запациентите. В обучението трябва да бъдат включени и шофьорите натанкерни камиони.3.2. Персоналът на подизпълнителите, който може да повлияе върхукачеството на медицинските газове (напр. персоналът по поддръжка набутилките и клапаните), трябва също да бъде обучен. |
| 4. Помещения.4.1. Бутилките и преносимите криогенни съдове трябва да бъдатпроверявани, подготвени, пълнени и съхранявани в отделна зона от тазиза немедицинските газове. Не трябва да има обмяна на бутилки ипреносими криогенни съдове между зоните. Когато е възможно, може да сепроверяват, подготвят, пълнят и съхраняват различни видове газ в една исъща зона, но трябва да се гарантира, че те съответстват наспецификациите за медицински газ и че тези производствени операции саизвършени съгласно изискванията за ДПП.4.2. Помещенията трябва да разполагат с достатъчно пространство запроизводство, 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 криогеннисъдове на различните етапи от производството (напр. "чакащи запроверка", "чакащи за пълнене", "карантина", "сертифицирани","отхвърлени", "готови за доставка").Методът за достигането на тези различни нива на разделяне зависи отестеството на газа, продължителността и сложността на общите операции.Маркираните зони на пода, преградите, бариерите, етикетите иобозначенията се използват според предназначението им.4.3. Празните бутилки или преносими криогенни съдове след сортиране илиподдръжка, както и пълните бутилки или преносими криогенни съдоветрябва да се съхраняват защитени от неблагоприятни метеорологичниусловия. Пълните бутилки или преносими криогенни съдове трябва да сесъхраняват по начин, който гарантира, че ще бъдат доставени всъстояние, съответстващо на средата, в която ще бъдат използвани.4.4. Трябва да бъдат осигурени специални условия за съхранение, когатотакива са посочени в лиценза за употреба на продукта (напр. при смес отгазове, когато фазата на разделяне настъпва при замръзване). |
| 5. Оборудване.5.1. Оборудването трябва да бъде конструирано по начин, койтогарантира, че съответният съд ще бъде напълнен с определения газ. Не седопуска връзка между тръбопроводите, през които преминават различнигазове. Когато е необходимо осъществяване на връзка (напр. пълнене наоборудване със смеси от газове), чрез квалифициране се гарантира, ченяма риск от кръстосано замърсяване между различните газове. Катодопълнителна гаранция за предотвратяване на риска от кръстосанозамърсяване разклоненията на тръбопроводите трябва да бъдат оборудванисъс специални конектори, които трябва да отговарят на национални илимеждународни стандарти. Използването на конектори с различни стандартив една и съща производствена мощност, предназначена за пълнене нагазове, трябва да бъде стриктно контролирано, когато се използватадаптори за свързване със специални системи за пълнене.5.2. Резервоарите и цистерните трябва да бъдат предназначени за самоедин вид газ с определено качество. Медицински газове могат да сесъхраняват или транспортират в едни и същи цистерни, други контейнериза междинно съхранение или танкери, които са предназначени занемедицински газове, при условие че качеството на немедицинските газовесъответства на качеството на медицинския газ и се прилагат изискваниятаза ДПП. В тези случаи съхранението или транспортирането трябва да сеизвършва и документира в съответствие с управлението на риска накачеството.5.3. Може да се използва обща система за доставка на медицински инемедицински газ, когато има валидиран метод за предотвратяване наобратен поток от немедицински газ към линията за медицински газ.5.4. Тръбопроводите за пълнене трябва да са предназначени само заопределен вид газ или за определена смес от медицински газове. Поизключение пълнене на газове за други медицински цели може да сеизвършва с тръбопроводи, предназначени за медицински газове, когатотова е необходимо и се прилага съответен контрол. В тези случаикачеството на съответния газ, използван за немедицински цели, трябва дае най-малко еквивалентно на качеството на медицинския газ и да сеприлагат изискванията за ДПП. Пълненето трябва да се извършва накампаниен принцип.5.5. Ремонтът и поддръжката, включително почистването на оборудването,трябва да не вредят на качеството на медицинските газове. Трябва да имапроцедури, съдържащи мерките, които се предприемат след ремонт иподдръжка при нарушения на целостта на системата. Трябва да се докаже идокументира, че оборудването няма замърсяване, което може да окаженеблагоприятно влияние върху качеството на крайния продукт, предиосвобождаването му за употреба. Документацията трябва да се съхранява.5.6. Трябва да има процедура с мерките, които се предприемат, когатотанкер ще се използва отново за пълнене с медицински газ (напр. следтранспортиране на немедицински газ при условията, посочени в т. 5.2,или след извършена поддръжка). Тази процедура трябва да включва инеобходимите аналитични изпитвания. |
| 6. Документация.6.1. Данните, включени в партидната документация на всяка партиданапълнени бутилки или преносими криогенни съдове, трябва да позволяватпроследяване на съществените моменти от съответната операция за пълненена всяка бутилка или съд. Документацията трябва да включва следнитеданни: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;e) описание на използваното оборудване (напр. тръбопровода за пълнене);ж) количество на бутилките или преносимите криогенни съдове предипълнене, включително индивидуалните идентификационни номера и водниякапацитет;з) извършените преди пълненето операции;и) основни параметри, необходими за правилното пълнене при стандартниусловия;к) резултати от проверки за удостоверяване, че бутилките илипреносимите криогенни съдове са напълнени;л) мостра от всяка партида етикети;м) спецификации на крайния продукт и резултати от изпитването законтрол на качеството, включително препращане към статуса накалибриране на оборудването, използвано за провеждане на изпитването;н) количество на отхвърлени бутилки или преносими криогенни съдове синдивидуалните им идентификационни номера и причини за отхвърлянето;о) информация за проблеми или неочаквани събития и подписани отсъответното упълномощено лице записи за всички отклонения отинструкциите 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 дасъдържат:а) наименование на продукта;б) номер на партидата;в) идентификационен номер на цистерната, в която партида есертифицирана;г) дата и час на пълнене;д) идентификация на лицето, извършило пълненето на цистерната;е) препращане към доставчика на цистерната, препращане към източника нагаз - когато е възможно;ж) информация за пълненето;з) спецификации на крайния продукт и резултати от изпитването законтрол на качеството, включително препращане към статуса накалибриране на оборудването, използвано за провеждане на изпитването;и) информация за проблеми или неочаквани събития и подписани отсъответното упълномощено лице записи за всички отклонения отинструкциите за пълнене;к) сертификат от квалифицираното лице с дата и подпис. |
| 7. Производство.7.1. Пренасяне и доставяне на криогенен и втечнен газ.7.1.1. Всички операции, свързани с пренасянето на втечнени газове отмомента на първоначалното съхранение, включително и контролът предипренасянето, трябва да бъдат извършени в съответствие с писменипроцедури и по начин, който предотвратява замърсяване. Транспортнителинии трябва да бъдат снабдени с еднопосочни вентили или другиподходящи приспособления. Меките връзки, свързващите маркучи иконекторите трябва да се прочистват със съответния газ предиизползването им.7.1.2. Маркучите за пълнене на цистерните и резервоарите трябва дабъдат оборудвани със специфични за съответния продукт конектори.Използването на адаптори за свързване на цистерни и резервоари, които неса 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 задоволително. Пробаможе да бъде взета от газа преди доставянето или от резервоара засъхранение след доставянето.7.2. Пълнене и етикетиране на бутилки и подвижни криогенни съдове.7.2.1. Преди пълнене на бутилките и подвижните криогенни съдовепартидата газ трябва да бъде определена, контролирана за съответствиесъс спецификациите и одобрена за пълнене.7.2.2. Непрекъснати процеси като тези, посочени в "Принципи", трябва дабъдат контролирани по време на извършването им (in process), за да сегарантира, че газът е в съответствие със спецификациите.7.2.3. Контейнерите, подвижните криогенни съдове и клапаните замедицински газове трябва да отговарят на техническите спецификации и насъответните изисквания, посочени в лиценза за употреба. Те трябва да сапредназначени за един медицински газ или за определена смес отмедицински газове. Бутилките трябва да са с цветен код съгласносъответните стандарти и трябва да бъдат оборудвани с вентили зазадържане на минимално налягане и с еднопосочен механизъм занедопускане на връщането с цел предпазване от замърсяване.7.2.4. Бутилките, подвижните криогенни съдове и клапаните трябва дабъдат проверени преди първата употреба в производство и трябва да сеподдържат в изправност. Когато се използват в медицинска апаратура,поддръжката трябва да е в съответствие с инструкциите на производителяна тази апаратура.7.2.5. Проверката и поддръжката не трябва да влияят на качеството напродукта. Водата, използвана за извършване на хидростатично изпитванепод налягане на бутилките, трябва да е поне с качество на питейна.7.2.6. При проверките и поддръжката на бутилките се извършва вътрешенвизуален контрол преди монтажа на клапана, за да се гарантира, че те неса замърсени с вода или други замърсители. Този контрол се извършва,когато бутилките са нови и са първоначално пуснати за употреба; следвсяко изпитване на хидростатичното налягането или друго аналогичноизпитване - когато клапанът е бил отстраняван; при смяна на клапана.След монтаж клапанът трябва да се държи затворен за предотвратяване назамърсяване. Когато има съмнение за вътрешното състояние на бутилката,клапанът трябва да бъде отстранен и бутилката да се провери отвътре, зада се гарантира, че не е замърсена.7.2.7. Производителят на ВМП е отговорен за извършване на поддръжката иремонтните дейности на бутилките, подвижните криогенни съдове иклапаните. Когато тези дейности се извършват от одобрениподизпълнители, с тях се сключват договори, които съдържат и техническиспоразумения. Подизпълнителите трябва да се проверяват, за да сегарантира, 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 спазванена следните изисквания:а) проверката на бутилки се извършва в съответствие с определенапроцедура, за да е сигурно, че остатъчното налягане е положително въввсяка бутилка; когато бутилката е снабдена с клапан за поддържане наминимално налягане и няма индикация за наличие на положително остатъчноналягане, трябва да се провери функционирането на клапана и ако сеустанови, че той не функционира правилно, бутилката се изпраща наремонт; когато бутилката не е снабдена с клапан за поддържане наминимално налягане и няма остатъчно положително налягане в бутилката,трябва да се предприемат допълнителни мерки, за да се гарантира, че тяне е замърсена с вода или други замърсители; тези мерки могат давключват вътрешен визуален контрол, последван от почистване повалидиран метод;б) проверка, която гарантира, че всички предишни партидни етикети саотстранени;в) проверка, която гарантира, че всички повредени етикети на продуктитеса премахнати и заменени;г) външен визуален контрол на всяка бутилка, подвижен криогенен съд иклапан за наличие на вдлъбнатини, изгаряния, отпадъци, други повредиили замърсяване с масло или грес; когато е необходимо се извършвапочистване;д) проверка на всяка бутилка и на изпускателния отвор на всеки подвиженкриогенен съд, за да се потвърди, че това е правилният изход засъответния вид газ;е) проверка на датата за следващото изпитване на клапана - в случай, чеклапанът трябва да се проверява периодично;ж) проверка на бутилки или подвижни криогенни съдове, която гарантира,че всички необходими изпитвания (напр. изпитване на хидростатичнотоналягане или изпитване на бутилките) са били извършени и са валидни;з) проверка, за да се гарантира, че всяка бутилка е с цветен кодсъгласно лиценза за употреба; кодът трябва да съответства на националниили международни стандарти.7.2.10. При пълненето на медицински газове партидата трябва да еопределена.7.2.11. Бутилките, върнати за повторно пълнене, трябва да бъдатподготвени внимателно за пълнене, за да се сведе до минимум рискът отзамърсяване съгласно изискванията на лиценза за употреба. Тазиподготовка включва операции по почистване или продухване на бутилките,които трябва да бъдат валидирани.Забележка. При компресирани газове максималният теоретичен примес от500 ppm v/v трябва да се получава при пълнене под налягане от 200 барапри температура 15 °C (и еквивалентни на друго налягане при пълнене).7.2.12. Преносими криогенни съдове, върнати за повторно пълнене, трябвада бъдат подготвени внимателно за пълнене, за да се сведе до минимумрискът от замърсяване съгласно изискванията на лиценза за употреба.Преносими криогенни съдове, при които няма остатъчно налягане, трябвада се подготвят за пълнене по валидиран метод.7.2.13. Трябва да се извършват съответните проверки, за да сегарантира, че всяка бутилка или преносим криогенен съд е правилнонапълнен.7.2.14. Всяка напълнена бутилка се изпитва за изтичане чрез използванена подходящ метод, преди да се постави пломбата. Изпитването закачество се извършва, след като са взети необходимите проби.7.2.15. След напълване изходните вентили трябва да бъдат подходящопокрити за защита на изходните отвори от замърсяване. Бутилките ипреносимите криогенни съдове трябва да бъдат пломбирани.7.2.16. Всяка бутилка или преносим криогенен съд трябва да бъдеетикетиран. Номерът на партидата и срокът на годност може да сепоставят на отделен етикет.7.2.17. Когато медицински газове са произведени чрез смесване на дваили повече различни газа (напр. на линия преди пълненето или директно вбутилките), процесът на смесване трябва да бъде валидиран, за да сегарантира, че газовете във всяка бутилка са правилно смесени и чесместа е хомогенна. |
| 8. Контрол на качеството.8.1. Всяка партида медицински газ (бутилки или преносими криогеннисъдове) трябва да бъде изпитвана съгласно лиценза за употреба исертифицирана.8.2. Освен с изискванията, посочени в лиценза за употреба, е необходимопланът за вземане на проби и извършването на изпитванията да са всъответствие с определени изисквания, когато:а) медицински газ се пълни в бутилки чрез мултирезервоарен колектор,газ от най-малко един резервоар към тръбопровода трябва да бъдеизпитван за идентичност, както и при всяка смяна на резервоара къмтръбопровода;б) един вид медицински газ се пълни в бутилки една по една, трябва дасе изпитва за идентичност газ от най-малко една бутилка от всекинепрекъснат цикъл на пълнене (напр. една производствена смяна, приработа на един и същ персонал, оборудване и партида газ, която ще сепълни);в) медицински газ е произведен чрез смесване на два или повече вида газв 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 можеда бъде проведено с газ от един резервоар на тръбопровод при всекицикъл на пълнене или при непрекъснат цикъл на пълнене на бутилки една поедна. Ограничен брой бутилки може да бъдат изпитвани при наличие навалидирани 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; присмесени газове се прилагат изискванията като за медицински газ,произведен при смесване на газове в една бутилка, когато не сеизвършват непрекъснати изпитвания на сместа за пълнене.8.3. Трябва да се извършва изпитване за съдържание на вода, освен акотова не е необходимо. Могат да се прилагат и други процедури за вземанена проби и изпитвания, които гарантират най-малко еквивалентно ниво накачество - когато това е необходимо.8.4. Освен изискванията, посочени в лиценза за употреба, окончателнотоизпитване на подвижни криогенни съдове трябва да включва и изпитване заидентичност на всеки съд. Изпитване на партиди се извършва само когатое доказано, че критичните характеристики на газа, останал в съда предиповторно пълнене, са били посочени.8.5. Когато криогенни съдове са задържани от клиенти и са напълнениповторно на място от цистерна, не е необходимо да се вземат проби следпълненето при условие, че при доставката цистерната се придружава отсертификат за анализ на съдържанието. Необходимо е да се докаже, чеслед повторното пълнене спецификацията на газа в съдовете не епроменена.8.6. Не се изисква съхранение на референтни и музейни мостри, освен акое предвидено изрично.8.7. Не се изискват проучвания за стабилност, когато има представенибиблиографски данни. |
| 9. Транспортиране на газ.Пълните бутилки и криогенните съдове с газ трябва да бъдат защитени повреме на транспортирането, така че да бъдат доставени на потребителитев състояние, което съответства на средата, в която ще бъдат използвани. |
| **Раздел VI**Производство на ВМП на растителна основаПринципиПоради обстоятелството, че ВМП на растителна основа са разнообразни поприрода и съдържат множество активни съставки в малки количества,контролът на изходните суровини и материали, съхранението идопълнителните процеси са особено важни при производството им.За изходни суровини при производството на ВМП на растителна основа можеда се използват медицински растения, растителни субстанции илирастителни препарати. Растителните субстанции трябва да бъдат сподходящо качество и с данни, които се предоставят на производителя нарастителни препарати или ВМП на растителна основа. За да се гарантирапостоянно качество на растителните субстанции, производителят може даизиска по-подробна информация за земеделското им производство.Селекцията на семената, култивирането и условията на прибиране нареколтата са от важно значение за качеството на растителните субстанциии могат да влияят на консистенцията на крайния продукт. Препоръки засистема за осигуряване на качеството за добра земеделска и събирателнапрактика са посочени в ръководството "Насоки за изходни субстанции отрастителен произход" на Комитета за растителни лекарствени продукти.Този раздел се прилага за всички изходни суровини: медицински растения,растителни субстанции или растителни препарати.Таблицата показва прилагането на добрите практики при производството наВМП на растителна основа: |
|

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Дейности  | Добра земеделска и събирателна практика  | Глава втора\*  | Глава първа\*  |
| Култивиране, събиране и прибиране на растения, водорасли, гъби и лишеи и събиране на извлеци  | \\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\  |  |  |
| Рязане и сушене на растения, водорасли, гъби и лишеи, извлеци\*\*  | \\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\  | \\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\  | \\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\  |
| Извличане от растенията и дестилация \*\*\*  |  | \\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\  | \\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\  |
| Раздробяване, процеси на извличане и екстракция от растенията, фракциониране, пречистване, сгъстяване или ферментация на растителните субстанции  |  | \\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\  | \\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\  |
| Последваща преработка във фармацевтична форма и опаковане като ВМП  |  |  | \\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\  |

   |
| Обяснителни бележки:\* Класификацията съгласно ДПП за растителен материал зависи от начинана използването му от притежателя на лиценза за производство.Материалът може да се класифицира като активна субстанция, междинен иликраен продукт. Отговорност на производителя на ВМП на растителна основае прилагането на подходяща класификация съгласно ДПП.\*\* Производителите трябва да гарантират, че тези етапи са извършени всъответствие с лиценза за употреба. За тези първоначални етапи, коитосе извършват на полето съгласно лиценза за употреба, трябва да бъдатприложени изискванията за Добра земеделска и събирателна практика заизходни суровини от растителен произход. Изискванията за ДПП сеприлагат за следващи етапи на раздробяване и сушене.\*\*\* Когато е необходимо, извлекът от растенията и дестилацията могат даса интегрирана част от процеса на добив за поддържане качеството напродукта в съответствие със спецификациите, като се приема, че те сеизвършват на полето и култивирането им е в съответствие с изискваниятаза Добра земеделска и събирателна практика. Тези обстоятелства серазглеждат като изключителни и трябва да са посочени в документациятакъм съответния лиценз за употреба. За дейностите, които се извършват наполето, трябва да се прилага документация, контрол и валидиранесъгласно изискванията за ДПП. Органите на БАБХ може да извършватинспекции за спазване на изискванията за ДПП при тези дейности, за дасе 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 несе допуска попадане на инсекти и други животни, особено гризачи. Трябвада се предприемат ефективни мерки за предпазване от такива вредители,предпазване от микроорганизми, внесени заедно със суровините,предотвратяване на ферментацията, растежа на плесени и кръстосанотозамърсяване. Входящите растителни субстанции се карантинират взатворени помещения, различни от тези, в които се съхраняват одобренитерастителни субстанции.1.1.2. Складовите помещения трябва да бъдат добре вентилирани, аконтейнерите да се разполагат на места, които осигуряват свободнодвижение на въздуха.1.1.3. Обръща се специално внимание на поддържането на чистота впомещенията за съхраняване и недопускане на прах и разпрашаване.1.1.4. Съхранението на растения, екстракти, тинктури и други препаратиизисква специални условия на съхранение - влажност, температура ипредпазване 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 растителнисубстанции 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 дагарантират, че използват само изходни растителни суровини, произведенив съответствие с изискванията за ДПП и с досието към лиценза заупотреба. Трябва да бъде предоставена подробна документация отизвършени проверки на доставчици на изходни растителни суровини илипроверки, извършени от производителя на ВМП на растителна основа.Проверките на активните субстанции са от важно значение за качествотона изходните суровини. Производителят трябва да гарантира, чедоставчиците на растителни субстанции или растителни препарати са всъответствие с изискванията за Добра земеделска и събирателна практика.2.1.2. За да се спазват специфичните изисквания, посочени в главапърва, раздел IV, документацията за растителни субстанции и растителнипрепарати трябва да съдържа:a) ботаническото наименование на растението (с посочване на род, вид,подвид/сорт автор); друга допълнителна информация - напр. името на видакултура и хемотип, когато е необходимо;б) подробности за произхода на растението (страната или региона, акогато е необходимо - и култивиране, време и начин на събиране,вероятност за използване на пестициди, вероятност за радиоактивнозамърсяване 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 микроскопскахарактеристика;е) описание на подходящи изпитвания за идентификация, които включватизпитвания на съставки с позната терапевтична активност или маркери,както и сравнителни образци за идентификационни цели;ж) водно съдържание на растителната субстанция съгласно Европейскатафармакопея;з) посочване на подходящи методи за доказване на възможно пестициднозамърсяване, както и допустимите граници, съгласно методите отЕвропейската фармакопея или валидирани методи;и) посочване на изпитване за доказване на гъбично и/или бактериалнозамърсяване, включващо афлатоксини, други микотоксини и наличие навредители и допустимите им граници;к) посочване на изпитване за токсични метали, замърсяване и възможнипримеси;л) посочване на изпитване за чужди материали;м) посочване на други допълнителни изпитвания съгласно общи илиспецифични монографии за растителните субстанции от Европейскатафармакопея - когато е необходимо.Всяко третиране, използвано за намаляване на гъбично и/или микробнозамърсяване, се отбелязва и документира. Трябва да са разработениспецификации и процедури, които съдържат подробно описание напроцесите, изпитванията и допустими граници за остатъци.2.2. Производствени инструкции.2.2.1. Производствените инструкции трябва да описват различнитеоперации 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 чевсеки контейнер с растителна субстанция е изпитан зафалшифициране/заместване или за наличие на чужди примеси (напр. парчетаот метал или стъкло, животински продукти или екскременти, камъни, пясъки др.), загниване или следи от гниене.2.2.3. Инструкциите трябва да описват безопасното пресяване или другиметоди за премахване на чужди материали, както и процедури започистване/подбор на растителния материал преди съхранението му катоодобрена растителна субстанция или преди започване на производството.2.2.4. Инструкциите за производството на растителни препарати трябва давключват 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 илирастителни субстанции е хетерогенно, вземането на проби трябва да сеизвършва от персонал със специални познания. За всяка партида трябва даима отделна документация.3.1.2. Трябва да се взема референтна проба от растителна суровина,когато растителната субстанция не е описана в Европейската фармакопеяили Фармакопея на държава членка. Проби от непресована растителнасуровина са необходими, когато се използват прахове.3.1.3. Персоналът от звеното за контрол на качеството трябва дапритежава необходимите познания за растителни субстанции, растителнипрепарати и ВМП на растителна основа, за да е в състояние да провеждаизпитвания за идентификация и да разпознава примесите, наличието ирастежа на гъбички, наличието на вредители и нееднородност на праткатарастителни суровини.3.1.4. Идентификацията и качеството на растителни субстанции,растителни препарати и ВМП на растителна основа трябва да съответстватна изискванията на Европейското ръководство за качество и спецификациина ВМП на растителна основа, а когато е необходимо - и на монографии отЕвропейската фармакопея. |
| **Раздел VII**Вземане на проби от изходни суровини и опаковъчни материалиПринципВземането на проби е важна операция, при която се взема само малка частот партидата. За качеството на цялата партида не може да се съди порезултата от изпитванията, които са били проведени върхунепредставителни проби. Правилното вземане на проби е съществена частот 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 напроби от изходните суровини и опаковъчните материали. |
| 1. ПерсоналПерсоналът, който извършва вземането на проби, преминава начално ипериодично обучение по дейностите, свързани с правилното вземане напроби, 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/илистерилните субстанции;е) значение на външния вид на суровините, опаковките и етикетите;ж) важността от записване на неочаквани и необичайни обстоятелства. |
| 2. Изходни суровини и материали2.1. Идентичността на цялата партида от изходни суровини и материалиможе да бъде осигурена, ако отделните проби се вземат от всичкиопаковки и изпитванията за идентичност са извършени за всяка проба.Допустимо е да се изпитват само част от опаковките, когато чрезвалидирана процедура е установено, че нито една опаковка изходнасуровина и материал не е етикетирана неправилно.2.2. Валидирането на процедурата по т. 2.1 трябва да бъде съобразеносъс:а) естеството и статуса на производителя и доставчика и технитепознания по изискванията за ДПП, прилагани във фармацевтичнатаиндустрия;б) системата за осигуряване на качеството, която се прилага отпроизводителя на изходните суровини и материали;в) производствените условия, в които изходните суровини и материали сепроизвеждат и контролират;г) естеството на изходните суровини и материали и на ВМП, за които теще бъдат използвани.2.3. При такава система може да се прилага валидирана процедура заизпитване за идентичност на всеки постъпващ контейнер със:а) изходна суровина и материал, които идват от производител на единпродукт или растение;б) изходна суровина и материал, които идват директно от производителили в контейнер, запечатан от производителя, за който има предишниданни за сигурност и са извършени проверки на системата за осигуряванена качеството, прилагана от производителя на тези суровини и материали,от купувача - производител на ВМП или от специално упълномощенаорганизация.2.4. Процедурата по т. 2.3 не може да бъде задоволително валидирана за:а) изходна суровина и материал, доставени от посредници, когатопроизводителят е непознат или не е проверяван;б) изходна суровина и материал, предназначени за производство напарентерални ВМП.2.5. Качеството на партида изходни суровини или материали може да бъдеоценено чрез вземане и изпитване на представителна проба. Пробите,взети за изпитване за идентичност, биха могли да се използват за тазицел. Броят на пробите, взети за изготвяне на представителната проба, сеопределя статистически и се отразява в плана за вземане на проби.Определя се броят на единичните проби, които могат да бъдат смесени, зада оформят смесена проба, като се имат предвид естеството на суровинитеи материалите, познанията на доставчика и хомогенността на смесенатапроба. |
| 3. Опаковъчен материал.3.1. Планът за вземане на проби от опаковъчни материали трябва да бъдесъобразен със:а) количеството на получените опаковъчни материали;б) изискваното качество;в) естеството на материалите - първоначални опаковъчни материали и/илипечатни опаковъчни материали;г) производствените методи и какво е известно за системата заосигуряване на качеството при производство на опаковъчни материали.3.2. Броят на взетите проби се определя статистически и се посочва вплана за вземане на проби. |
| **Раздел VIII**Производство на разтвори, кремове и унгвентиПринципРазтворите, кремовете и унгвентите са особено податливи към микробно идруго замърсяване при производството им. Поради тази причина сеизискват специални мерки за предотвратяване на замърсяване. |
| 1. Помещения и оборудване.1.1. За предпазване на ВМП от замърсяване е препоръчително използванетона затворени системи за обработване и преместване на продукта.Производствената зона, в която се намират продуктите или почистенитеотворени контейнери, се вентилира с филтриран въздух.1.2. Резервоарите, контейнерите, тръбопроводите и помпите трябва да саконструирани и инсталирани по начин, който позволява лесното импочистване и дезинфекциране. В плана на съоръженията трябва да сапосочени най-малко труднодостъпните места или местата, където могат дасе натрупват остатъци, които да се превърнат в благоприятна среда заразвитие на микроорганизми.1.3. Използването на стъклена апаратура трябва да се избягва, когато евъзможно. Висококачествената стомана (неръждаема) е най-предпочитаниятматериал за частите, които влизат в пряк контакт с продукта. |
| 2. Производство.2.1. Химическите и микробиологичните показатели на водата, използвана впроизводството, се определят и контролират. Обръща се внимание наподдръжката на системата за вода, за да не се допуска развитие намикроорганизми. След всяка дезинфекция на системата за вода се прилагавалидирана процедура за измиване, която гарантира, че дезинфекциращиятагент е отстранен.2.2. Качеството на насипните продукти, получени в резервоари, сепроверява, преди продуктите да бъдат преместени в определеното място засъхраняване.2.3. Особено внимание се обръща на пренасянето на суровини презтръбопроводите, за да бъдат доставени до тяхното точно местоназначение.2.4. Материали, които има вероятност да се ронят, да отделят влакна илидруги замърсители (напр. картонени или дървени палети) не трябва да серазполагат в зоните, в които се съхраняват продукти и чисти контейнери.2.5. Особено внимание се обръща на поддържането на хомогенността насмесите, суспензиите и други по време на пълненето. Процесите насмесване и пълнене се валидират. Специално внимание се обръща вначалото на пълненето, след престой и в края на процеса, за да сеосигури поддържане на хомогенността.2.6. Когато крайният ВМП не се опакова веднага, максималният период иусловията на съхранение трябва да бъдат предварително определени иточно да се спазват. |
| **Раздел IХ**Производство на дозирани аерозолни ВМП, предназначени за инхалацияПринципПроизводството на ВМП за инхалация с дозиращо устройство изискваспециално внимание, поради особеното естество на тази лекарственаформа. Производството се извършва при условия, които намаляват риска отмикробно и прахово замърсяване. Качеството на клапата, а присуспензиите - 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 високаточка на кипене, дозата се слага във флакона, клапата се завива иносителят с по-ниска точка на кипене се инжектира през клапата заоформяне на крайния продукт; получената суспензия на активната съставкасе 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 седържи 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 севентилира с филтриран въздух, трябва да отговаря на изискванията начиста зона от категория "D" и в нея трябва да се влиза през въздушеншлюз. |
| 3. Производство и контрол на качеството.3.1. Дозиращите устройства на аерозолите са технически сложни части всравнение с повечето детайли, използвани във фармацевтичнотопроизводство. Това обстоятелство трябва да се взема под внимание приизготвяне 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 сеотстранят частиците, по-големи от 0,2 микрона. Желателно е да сеизвършва 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 отспомагателни вещества, използвани в производството (напр. смазка илидр.) или прекомерно микробно замърсяване. След почистването клапите сесъхраняват в чисти затворени контейнери и се вземат предпазни мерки, зада се избегне замърсяване по време на последващото боравене с тях(напр. вземане на проби). Контейнерите се доставят до линията напълнене в чисто състояние или се почистват на линията непосредственопреди пълненето.3.4. Трябва да се осигури еднородност на суспензията през целия процесна пълнене.3.5. Когато се използва двойно изстрелваща система на пълнене, енеобходимо двата изстрела да са с точно тегло, за да се достигнеточният състав. В този случай е желателно да се извършва пълна проверкана теглото на всеки етап.3.6. Контролът след пълненето трябва да доказва, че няма пропускане.Изпитването се извършва по начин, който не допуска микробно замърсяванеили остатъчна влажност. |
| **Раздел Х**Компютризирани системиПринципиТози раздел се прилага за всички видове компютризирани системи, коитосе използват в ДПП. Компютризираните системи имат софтуер и хардуер,които заедно осигуряват пълноценното им функциониране.Използването трябва да бъде валидирано и да са на разположениеквалифицирани IT специалисти.Когато компютризирани системи заместват ръчните операции, това нетрябва да влошава качеството на продукта, контрола на процеса илиосигуряването на качеството, както и да повишава риска припроизводствения процес. |
| 1. Общи положения.1.1. Управление на риска.Управлението на риска трябва да се прилага през целия период наексплоатация на компютризираната система, като се вземат предвидцелостта на данните и качеството на продукта. Като част от системата зауправление на риска решенията за обхвата на валидирането и контролът зацелостта на данните трябва да се базират на обоснована и документиранаоценка на риска на компютризираната система.1.2. Персонал.Трябва да има тясно сътрудничество между персонала, отговорен запроизводството, компютризираната система, квалифицираното лице испециалистите по информационни технологии (IT). Персоналът трябва да ес подходяща квалификация, ниво на достъп и определени отговорности заизпълнение 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 илисходни услуги за обслужване или обработка на данни се използват третилица (в т.ч. доставчици и доставчици на услуги), трябва да има писменоспоразумение между производителя и тези лица, което ясно да определятехните отговорности. Като трето лице следва да се разглежда и ITзвеното.1.3.2. Компетентността и надеждността на доставчиците са основен факторпри избора на продукт или услуга. Необходимостта от проверка надоставчиците трябва да се основава на оценка на риска.1.3.3. Документацията, която се предоставя с търговския продукт, трябвада се провери от ползвателя, за да се установи, че всички неговиизисквания са изпълнени.1.3.4. Системата за качество и информацията от проверката надоставчиците или лицата, разработили софтуер и системи, се предоставятна органите на БАБХ при поискване.1.4. Валидиране.1.4.1. Валидирането на документация и доклади трябва да покрива отделниетапи от периода на експлоатация на компютризираните системи.Производителите трябва да могат да обосноват своите стандарти,протоколи, критерии за приемане, процедури и документи въз основа наоценка на риска.1.4.2. Валидирането на документацията трябва да включва контрола върхупромените в записите и докладите от всички изменения, възникнали повреме на процесите на валидация.1.4.3. Трябва да има актуален списък на всички важни системи и тяхнотосъответствие с изискванията за ДПП. Актуализацията на критични системитрябва да съдържа подробно описание на физическата и логическатакласификация, на предаването на данни и взаимовръзките с други системиили процеси. За всеки твърд диск и софтуер трябва да бъдат осигуренимерки за защита.1.4.4. Спецификациите на потребителя трябва да съдържат изискванията зафункциониране на компютризираните системи и да се основават надокументирана оценка на риска съгласно ДПП. Изискванията на потребителятрябва да се проследяват през целия период на експлоатация на системата.1.4.5. Потребителят трябва да предприеме необходимите действия, за дагарантира, че системата е разработена в съответствие с подходящасистема за управление на качеството. Доставчикът трябва да се оценявапо подходящ начин.1.4.6. Валидирането на поръчани предварително или разработени по заявкакомпютризирани системи трябва да се извърши на място, за да сегарантира, че е извършена оценка, че е докладвано качеството и саизпълнени мерките за всички етапи за периода на експлоатация насистемата.1.4.7. Трябва да са разработени подходящи методи и планове заизпитване. Трябва да се обръща специално внимание на системите, коитоимат ограничени параметри, ограничения за данните и отчитането нагрешки. Трябва да има документирана оценка за пригодността наавтоматизираните прибори за извършване на изпитване и за изпитване насредата.1.4.8. Когато се прехвърлят данни в друг формат или друга система,валидирането трябва да включва проверки, които гарантират, че даннитене се изменят по стойност и/или значение по време на прехвърлянето им.1.5. Данни.Компютризирани системи, чрез които по електронен път се обменят данни сдруги системи, трябва да имат подходяща вградена защита за правилното исигурно въвеждане и обработка на данните за ограничаване на риска.1.6. Проверки за прецизност.Когато критичните данни се въвеждат ръчно, трябва да се извършвадопълнителна проверка за тяхната прецизност. Тази проверка се извършваот втори оператор или от валидирани електронни средства. Критичността ипотенциалните последствия при грешно или неправилно въвеждане на даннив 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 електронноповреждане. Съхраняваните данни се проверяват за достъпност, трайност иточност. Данните се съхраняват за определен период от време, за да сеосигури достъп до тях.1.7.2. Периодично трябва да се правят резервни копия на всичкинеобходими данни. Целостността и точността на данните от резервнитекопия и възможността за възстановяването им трябва да се проверяват привалидирането и да се наблюдават периодично.1.8. Разпечатване.1.8.1. Трябва да има възможност за разпечатване на чисти печатни копияот електронно съхраняваните данни за проверка на качеството.1.8.2. Записи, които съдържат данни за освобождаване на партида, трябвада позволяват разпечатване на всички промени в данните, извършени следпървоначалното им въвеждане.1.9. Одити.Въз основа на оценка на риска трябва да се разработи система зарегистрация 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 даса представени в разбираема форма, да се съхраняват и периодично да сепреглеждат.1.10. Промяна и управление на конфигурацията.Всяка промяна на компютризирана система, включително системнитеконфигурации, трябва да се направи по контролиран начин в съответствиес определена процедура.1.11. Периодична оценка.Компютризираните системи трябва периодично да се оценяват, за да сепотвърди, че функционират правилно и са в съответствие с изискваниятаза ДПП. Оценяването включва обхвата от функции, записите за отклонения,възникналите инциденти и проблеми, данните за надграждане,изпълнението, надеждността, сигурността и данните в докладите отвалидирането.1.12. Защита.1.12.1. За да се ограничи достъпът на неупълномощени лица докомпютризираната система, трябва да се извършва физически и/илилогически контрол. За ограничаване на достъпа на неупълномощени лица досистемата 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 обособяванена помещения за съхранение на данни.1.12.2. Степента на сигурност се определя в зависимост от критичносттана 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 идокументи, които да регистрират самоличността на операторите, коитовъвеждат, променят, потвърждават или заличават данни, като се отбелязвадатата и часът на всяка операция.1.13. Управление на инциденти.Всички инциденти, включително повреди и въвеждане на грешни данни всистемата, трябва да се докладват и оценяват. Основната причина завсеки критичен инцидент трябва да бъде идентифицирана, за да сепредприемат 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 напредприятието;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 насертифицирането и освобождаването на партида, тя трябва да позволявасамо на квалифицираните лица да сертифицират и освобождават партидите ида 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 даосигуряват непрекъснато поддържане на тези процеси в случай на срив всистемата (напр. чрез използване на ръчна или алтернативна система).Времето, необходимо за прилагане на алтернативните варианти заподдържане на процесите, трябва да се основава на риска и да еподходящо 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. новокомпютърно оборудване или програми), трябва да се осигури възможност завъзстановяване на данните. |
| **Раздел ХI**Използване на йонизираща радиация при производството на ВМПВъведениеЙонизиращата радиация може да се използва за различни цели припроизводствения процес (напр. за намаляване на биологичнотозамърсяване, стерилизация на изходните суровини, опаковъчните материалиили продукти и третиране на кръвни продукти). |
| 1. Има два типа на радиационни процеси:1.1. Гама-радиация от радиоактивен източник и високоенергийнаелектронна радиация (бета-радиация) от ускорител; гама-радиацията имадва различни начина на обработване:а) дозиращ метод: продуктът е поставен на определено място околоизточника на радиация и не може да се въвежда и извежда, докатоизточникът на радиация действа;б) непрекъснат метод: автоматична система пренася продукта врадиационната клетка покрай радиационния източник по определен път и сопределена скорост и накрая излиза от нея.1.2. Електронна радиация: продуктът се пренася покрай постоянен илипулсиращ лъч на високоенергийни електрони (бета-радиация), която сесканира назад и напред напречно на посоката на движение на продукта. |
| 2. Отговорности.2.1. Обработка чрез радиация може да се извършва от фармацевтиченпроизводител или от оператор, с когото производителят има сключендоговор (производител по договор). Всяко от тези лица трябва да ималиценз за производство на ВМП.2.2. Фармацевтичният производител носи отговорност за качеството наВМП, включително и за нивото на необходимата радиация. Операторът, скойто 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 облъчванесе посочват в лиценза за употреба на ВМП. |
| 3. Дозиметрия.3.1. Дозиметрирането е метод за определяне на адсорбираната доза чрезизползване на дозиметър. Познаването и коректното използване натехниката е необходимо за валидация и за извършване на контрола върхупроцеса.3.2. Калибрирането на всяка партида рутинни дозиметри трябва даотговаря на национален или международен стандарт. Периодът на валидностна калибрирането трябва да бъде посочен и стриктно да се спазва.3.3. За установяване на калибрационната крива на рутинните дозиметри иизмерване промяната на поглъщане след облъчване трябва да се използваедин и същ уред. Когато се използват различни уреди, абсолютнатапоглъщаемост на всеки от тях трябва да бъде установена.3.4. В зависимост от вида на дозиметъра, който се използва, приотчитане 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 промянатана поглъщаемостта на дозиметрите, и на уреда, който се използва заизмерване на тяхната плътност, се проверява чрез калибриране наинтервали на базата на стабилност, цел и употреба. |
| 4. Валидиране на процеса.4.1. Валидирането е дейност, която доказва, че чрез получената доза отпродукта ще се постигнат очакваните резултати.4.2. Валидирането включва установяване на дозата на поглъщане отпродукта, поставен в облъчвания контейнер в определена конфигурация.4.3. Спецификациите за процесите на облъчване включват най-малкоследното:а) подробности за пакетирането на ВМП;б) мострите в контейнера за облъчване; когато в контейнера за облъчванеима смеси от продукти, се вземат мерки за недопускане на по-слабооблъчване 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 вконтейнера 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 контейнераза 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 севключва и информацията по букви "г" и "д". |
| 5. Извършване на процеса - общи положения.5.1. Извършването на процеса представлява получаване и документиране надоказателства, че облъчването се извършва непрекъснато при спазване наопределените параметри в съответствие със спецификацията на процеса. Втези случаи определените параметри са максимумът и минимумът дози запоглъщане от контейнера за облъчване. Без знанието на оператора не седопуска вариране на определената доза облъчване на контейнера извънопределените параметри.5.2. Процесът трябва да включва следните елементи:а) планиране;б) дозата на поглъщане от продукта при определена конфигурация вконтейнера;в) документация;г) изисквания за повторно облъчване. |
| 6. Гама-лъчение.6.1. Планиране:6.1.1. Погълнатата доза, получена от всяка част на облъчванияконтейнер, зависи от следните фактори:а) активност и геометрия на източника;б) разстояние между източника и контейнера;в) времетраене на облъчването, контролирано от специално часовниковоустройство или от скоростта на пренасяне;г) състав и плътност на материала, включително други продукти, междуизточника и всяка част на контейнера.6.1.2. Погълнатата доза зависи и от пътя на контейнера презнепрекъснатия излъчвател или от заредените мостри и от циклите наоблъчване.6.1.3. При облъчвател с непрекъснато действие и фиксирана честотналента или типов облъчвател с фиксиран модел на натоварване при даденасила на източника и вид на продукта основният производствен параметър,контролиран от оператора, е или скоростта на конвейера, или настройкитена времезадаващото устройство.6.2. Доза на поглъщане от продукта при определена конфигурация вконтейнера.6.2.1. Облъчвателят трябва да е пълен със съдове, които съдържатимитация на продукт със същата плътност; дозиметрите се поставятнай-малко в три контейнера, които минават през облъчвателите, и саобградени със сходни съдове или продукти; когато продуктът не еопакован с еднакви опаковки, дозиметрите се поставят в по-голям бройсъдове;6.2.2. Позициите на дозиметрите зависят от размера на контейнера (напр.за контейнери с размери 1 х 1 х 0,5 м дозиметрите са на разстояние 20см от стената на контейнера, като се отчита и външната повърхност); акомаксималната и минималната доза са познати за определена позиция, някоидозиметри могат да се преместят от област на средна доза в област сразстояние 10 см от областта за екстремна доза;6.2.3. Резултатите от тези процедури посочват минималната имаксималната поглъщана доза от продукта и от повърхността наконтейнера, 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 определянена доза на поглъщане от продукта при определена конфигурация вконтейнера, поради тяхната по-голяма прецизност и точност; допуска сеизползването на рутинни дозиметри, но е препоръчително до тях да сепоставят еталонни дозиметри на очакваните позиции за минимална имаксимална доза и на рутинните наблюдавани позиции на всеки отоблъчваните контейнери; наблюдаваните стойности на дозите може да иматизвестна неточност, която се преценява според данните от повторнитеизмервания;6.2.5. При определяне на минималната очаквана доза на облъчване,измерена с рутинни дозиметри, която е необходима за осигуряванеполучаването 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 поглъщанеот продукта при определена конфигурация в контейнера; записите срезултатите 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 готоватапродукция и частта от продукта;д) разстояние от прозореца до контейнера.7.1.2. Основните параметри (характеристиките за лъча и скоростта наконвейера) се контролират от оператор.7.2. При определяне на дозата на поглъщане от продукта при определенаконфигурация в контейнера:а) дозиметрите се поставят между пластовете на хомогенните абсорбционнилистове, които правят макет на продукта, или между пластовете напредставените продукти с еднаква плътност с разчет, че могат да бъдатизвършени най-малко десет измервания на максималния обсег наелектроните;б) параметрите на облъчвателите трябва да са постоянни, контролирани изаписвани по време на определяне на дозата; записите с дозиметричнитерезултати 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 облъчванияконтейнер (напр. промяна на източника). Степента на повторнотооблъчване се определя в зависимост от промяната в облъчвателя. Присъмнение облъчването се повтаря. |
| 9. Помещения.Помещенията трябва да са конструирани и използвани така, че да отделятоблъчените от необлъчените контейнери, за да се избегне тяхнотокръстосано замърсяване. Когато продуктите се намират в затворениконтейнери, които ще се облъчват, не е необходимо разделянето нафармацевтични от нефармацевтични продукти, като се приема, че напо-късен етап няма риск от замърсяване. Не се допуска замърсяване напродукти с радионуклиди от източника. |
| 10. Процеси.10.1. Контейнерите, които ще се облъчват, се опаковат в съответствие собразците, използвани при валидирането.10.2. По време на процеса радиационната доза в облъчваните контейнерисе контролира, като се използват валидирани дозиметрични процедури.Връзката между тази доза и погълнатата доза от продукта в контейнера сеустановява по време на процеса на валидиране и при процеса на облъчване.10.3. За отделяне на облъчените от необлъчените контейнери се използватрадиационни индикатори. Те обаче не могат да бъдат единственитесредства за отделяне или за индикация за задоволително облъчване.10.4. Едновременно обработване на серия от смесени контейнери воблъчвателната клетка се извършва, когато от предишни опити припускането 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 радиационнадоза ще се получи чрез повече от една експозиция, това се извършва впредварително определен период от време след съгласие на притежателя налиценза за употреба. Непланираните прекъсвания по време на облъчванетосе 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. Тозиметодът включва използването на индикатори по т. 10.3 и осигуряванетона 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 дваот тях да са изложени през цялото време на облъчване.11.2. При дозирания метод поне два дозиметъра са разполагат така, че даотговарят на позицията за минимална доза.11.3. При непрекъснатия метод е необходимо да има положителен знак заточното положение на източника, както и за отношението междуположението на източника и движението на конвейера. Скоростта наконвейера се контролира и записва непрекъснато.11.4. Във връзка с процеса на дозиране движението на източника ипродължителността на облъчване на всяка партида се контролира.11.5. За подаване на желаната доза при промяна на източника енеобходимо настройване на таймерното устройство и скоростта наконвейера. Периодът на валидност на настройката или скоростта трябва дасе 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, електроннатаенергия, ширината на сканиране и скоростта на конвейера. Тезипроменливи величини с изключение на скоростта на конвейера секонтролират по определени параметри по време на включване наоблъчвателите. |
| 13. Документация.13.1. Броят на получените, облъчените и изпратените контейнери трябвада съответства на документацията. Всяка разлика се докладва иотстранява.13.2. Операторът на облъчвателя документира дозите, получени от всекиконтейнер в партидата или доставката.13.3. Записите на процесите и контролът на всяка партида се проверявати подписват от упълномощено за това лице и се съхраняват. Начинът имястото за съхранение се съгласуват между оператора и притежателя налиценза за употреба.13.4. Документацията, свързана с валидирането и пускането наинсталацията, се съхранява най-малко една година след изтичане срока йна валидност или най-малко пет години след освобождаване на последнияобработен продукт - от двата срока се спазва по-дългият. |
| 14. Микробиологично наблюдение.Микробиологичното наблюдение е задължително за фармацевтичнияпроизводител. То включва контрол на средата, в която е произведенпродуктът, както и контрола на продукта преди облъчването му, съгласнолиценза за употреба на ВМП. |
| **Раздел ХII**Референтни проби и музейни мостриПринципиОсновната цел при вземане на проби от ВМП е да се извърши аналитичноизпитване 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 заизвършване на аналитично изпитване до изтичане срока на годност насъответната партида; когато стабилността на продукта позволява, севземат и проби от критичните междинни етапи (напр. при процеси, прикоито се изисква аналитично изпитване и освобождаване) или от междиннипроцеси, които се извършват извън контрола на производителя;б) музейна мостра е мостра от ВМП в крайна опаковка и от крайнапартида; 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); приопределени условия се допускат изключения, при които посоченитеизисквания се изпълняват, без да се запазва двойна проба (напр. приопаковани малки количества от партиди за различни пазари или припроизводството на много скъпи ВМП).В много случаи по отношение референтната проба и музейната мостра открайния ВМП са идентични. В тези случаи референтната проба и музейнатамостра са взаимно заменяеми.Производителят или вносителят трябва да съхраняват на мястото наосвобождаване на партидата референтната проба и/или музейната мостра отвсяка партида от крайния ВМП. Производителят съхранява референтна пробаот партида от изходните суровини и материали и/или от междиннияпродукт. На мястото на опаковане на ВМП се съхраняват референтни пробиот всяка партида първични и напечатани опаковъчни материали. Наличиетона напечатани опаковъчни материали се приема за част от референтнатаи/или музейната мостра на крайния ВМП.Референтните проби и/или музейните мостри се включват към партиднатадокументация на крайния ВМП или на изходните суровини и материали имогат да се изпитват при оплаквания, свързани с качеството на ВМП, спускането на ВМП на пазара, с етикетирането и опаковането на ВМП илипри изготвяне на доклада за фармакологична бдителност.Трябва да се водят записи за проследяване на пробите, които сесъхраняват и представят за проверка на органите на БАБХ. |
| 1. Продължителност на съхранение.1.1. Референтните проби и музейните мостри от всяка партида краен ВМПсе съхраняват най-малко една година след изтичане срока на годност напродукта. Референтната проба трябва да се съхранява в крайната сипървична опаковка или в опаковка от материал, еднакъв с този напървичната опаковка, в която ВМП е пуснат на пазара.1.2. Пробите от изходните суровини и материали, с изключение наразтворителите, газовете или водата, които са използвани в процеса напроизводство, трябва да се съхраняват най-малко две години следпускането на ВМП на пазара. Този срок може да бъде съкратен, когатосрокът 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 извършваненай-малко на две пълни аналитични изпитвания на партидата съгласнодосието към лиценза за употреба на ВМП. За провеждане на всякоизпитване се използва неразпечатана опаковка. Всяко изключение от тозипринцип трябва да бъде обосновано и предварително съгласувано сорганите на БАБХ.2.2. Референтната проба трябва да е представителна за партидата поотношение на изходните суровини и материали, междинния и крайнияпродукт, от които е взета. Могат да се вземат и други проби замониторинг на най-значимите части от производствения процес (напр.началото и края на процеса). Когато партидата е опакована посредствомдве или повече опаковъчни операции, трябва да се вземе поне еднамузейна мостра от всяка операция. Всяко изключение от този принциптрябва да бъде обосновано и предварително съгласувано с органите наБАБХ.2.3. Всички материали и оборудването, необходимо за провеждане наизпитванията, трябва да са на разположение или да могат да бъдатосигурени за извършване на изпитвания, посочени в спецификацията, доедна година след изтичане срока на годност на последната произведенапартида ВМП. |
| 3. Условия за съхранение.3.1. Референтната проба от крайния продукт и от активните субстанции сесъхранява в съответствие с актуалната версия на Ръководството заосигуряване на условия за съхранение на лекарствени продукти и активнисубстанции.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 отлицето, отговорно за освобождаване на партидата на територията наЕвропейската общност, отговорността за вземане и съхранение нареферентната проба/музейната мостра трябва да се определи в писменоспоразумение съгласно раздел VII. Споразумение за определяне наотговорностите на страните за вземане и съхранение на пробите сесключва и в случаите, когато производството или освобождаването нададена партида се извършва на място, различно от определеното запроизводство или освобождаване на партидата за пазара на Европейскатаобщност.4.2. Квалифицираното лице, което освобождава партидата ВМП за продажба,трябва да осигури по всяко време достъп до всички референтни проби имузейни мостри. Когато е необходимо, достъпът до пробите и мострите сеопределя с писмено споразумение.4.3. Когато производството на крайния ВМП се извършва на няколко места,писменото споразумение има основно значение за контрола на вземането имястото 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 наразположение на лаборатория, в която се използват валидирани методи. Заизходните суровини и материали, произвеждани в Европейската общност ипредназначени за производство на крайни ВМП, за място на производствосе счита обектът, в който се произвежда крайният ВМП, а за крайнитеВМП, произвеждани в Европейската общност, това е мястото напроизводство.5.2. Когато за крайни ВМП, произвеждани извън Европейската общност, есключено споразумение за взаимно признаване, референтните проби може дасе вземат и съхраняват в производственото предприятие. За вземането исъхранението на пробите се сключва писмено споразумение между вносителяили представител на обекта за освобождаване на партидата ипроизводителя извън Европейската общност.5.3. Когато за крайни ВМП, произвеждани извън Европейската общност,няма споразумение за взаимно признаване, референтните проби от крайнияВМП се вземат и съхраняват от упълномощен производител, установен натериторията на Общността. Пробите трябва да се вземат съгласно писменоспоразумение, сключено между заинтересованите страни, и да сесъхраняват на мястото, където се извършва изпитването при внасяне напродуктите.5.4. Референтните проби от изходните суровини и опаковъчните материалитрябва да се съхраняват в предприятието, в което са използвани запроизводство на ВМП. |
| 6. Музейни мостри - основни положения.6.1. Музейните мостри трябва да са представителни за съответнатапартида ВМП, който се разпространява в Европейската общност, и порадитова, че може да възникне необходимост от изпитването им запотвърждаване на нетехническите подробности за съответствие с лицензаза употреба или законодателството на ЕС, те трябва да бъдат съхраняванив обекта, в който квалифицираното лице е сертифицирало партидата краенпродукт.6.2. Когато има споразумение за взаимно признаване и референтните пробисе 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 упълномощенпроизводител за осигуряване на достъп на контролните органи до тях.6.4. Когато в повече от един обект в Европейската общност се извършвапроизводство, внос, опаковане, изпитване, освобождаване на партидипродукт, отговорността за вземане и съхранение на музейни мостри трябвада бъде определена в писмени споразумения между заинтересованите страни. |
| 7. Референтни проби и музейни мостри за паралелен внос/паралелноразпространение на ВМП.7.1. Когато вторичната опаковка не се отваря, се съхранява самоопаковъчният материал поради липса на опасност или наличие на малкаопасност от смесване на ВМП.7.2. Когато вторичната опаковка се отваря (напр. за замяна на картоненакутия или листовка за употреба), поради риск от смесване по време наотделните процеси при всяка опаковъчна операция се взема по еднамузейна мостра. В случай на смесване трябва възможно най-бързо да сеустанови кой е отговорен за това - производителят или паралелниятвносител. |
| 8. Референтни проби и музейни мостри при прекратяване дейността напроизводител.8.1. Когато производител е прекратил дейността си и лицензът запроизводство е прекратен или отнет, е възможно много от партидите ВМП снеизтекъл срок на годност, произведени от него, да останат на пазара.За да останат на пазара тези партиди, техният производител трябва дапредостави референтни проби и музейни мостри, както и съответнатадокументация за ДПП, в обект за съхранение, за който е издаден лицензза търговия на едро с ВМП. Производителят трябва да докаже на органитена БАБХ, че условията на съхранение на ВМП отговарят на изискванията иче пробите и мострите са на разположение за изпитване, когато това енеобходимо.8.2. Когато производителят не е в състояние да предприеме необходимитемерки, може да упълномощи за това друг производител. Притежателят налиценза за употреба на ВМП е отговорен за упълномощаването и запредоставянето на необходимата информация на органите на БАБХ.Притежателят на лиценза за употреба трябва да се консултира относнопредложените условия за съхранение на референтните проби и музейнитемостри с компетентния орган на всяка държава членка, на пазара на коятоса пуснати партиди ВМП с неизтекъл срок на годност.8.3. Тези изисквания се прилагат и когато е прекратено производствотона ВМП извън Европейската общност. В тези случаи вносителят е отговоренза осигуряване на необходимите условия за съхранение и за консултиранес компетентния орган на съответната държава членка. |
| **Раздел XIII**(Изм. – ДВ, бр. 32 от 2017 г., в сила от 21.04.2017 г.)Квалификация и валидиранеПринципиНастоящият раздел описва принципите за квалификация и валидиране, които са приложими към помещенията, оборудването, съоръженията и процесите, използвани при производството на ВМП, и може също да се ползва като допълнителни насоки за активните субстанции, без да въвежда допълнителни изисквания към глава трета. Изискване на добрата производствена практика (ДПП) е производителите да контролират критичните аспекти на различните операции чрез извършване на квалификация и валидиране през целия жизнен цикъл на продукта и процеса. Всички планирани промени в съоръжения, оборудване, помещения и процеси, които могат да повлияят на качеството на продукта, се документират и се оценява въздействието им върху валидационния статус или стратегията за контрол. Компютризираните системи, използвани при производството на ВМП, се валидират в съответствие с изискванията на глава трета, раздел Х. Съответните концепции и насоки, публикувани от Международната организация за хармонизиране на техническите изисквания за регистрация на лекарствени продукти (International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Medicinal Products (ICH) в документите Q8, Q9, Q10 и Q11, също следва се вземат под внимание. |

|  |
| --- |
| Общи положения През целия жизнен цикъл на даден ВМП следва да се прилага подход за управление на риска за качеството. Като част от системата за управление на риска за качеството решенията относно обхвата и степента за извършване на квалификация и валидиране трябва да се базират на обоснована и документирана оценка на риска на помещенията, оборудването, съоръженията и процесите. Ретроспективното валидиране вече не се счита за приемлив подход. Данните в подкрепа на квалификацията и/или валидирането, които са получени от източници, различни от собствените програми на производителя, могат да се използват, при условие че този подход е обоснован и е налице достатъчна гаранция, че по време на придобиването на тези данни е упражняван контрол.1. Организиране и планиране на дейностите по квалификация и валидиране.1.1. Всички дейности по квалификация и валидиране се планират, като се взема предвид жизненият цикъл на помещенията, оборудването, съоръженията, процесите и продуктите.1.2. Квалификация и валидиране се извършват само от подходящо обучен персонал, който спазва утвърдени процедури.1.3. Персоналът, участващ в квалификация и валидиране, трябва да докладва за извършените от него дейности на лица, определени съгласно фармацевтичната система по качество на производителя, като тези лица може да не са ръководителите на управление на качеството и/или осигуряване на качеството. Въпреки това през целия цикъл на квалификация и валидиране трябва да има подходящ надзор върху качеството.1.4. Ключовите елементи от програмата за квалификация и валидиране в обекта следва да бъдат ясно дефинирани и документирани в общ план за валидиране (ОПВ) или еквивалентен документ.1.5. Общият план за валидиране или еквивалентният на него документ трябва да определя системата за валидиране и да включва или да препраща към най-малко следната информация:1.5.1. Политика за квалификация и валидиране.1.5.2. Организационна структура, включително ролите и отговорностите за дейностите по квалификация и валидиране.1.5.3. Кратко описание на съоръженията, оборудването, системите, процесите в обекта и техния квалификационен и валидационен статус.1.5.4. Контрол на промените и управление на отклоненията при квалификация и валидиране.1.5.5. Ръководство за разработване на критерии за приемане.1.5.6. Позовавания на съществуващи документи.1.5.7. Стратегията за квалификация и валидиране, включително реквалификация/ревалидиране, когато е приложимо.1.6. При големи и сложни проекти планирането е от ключово значение и в тези случаи се предпочитат отделни валидационни планове с цел по-голяма яснота.1.7. При квалификационните и валидационните дейности следва да се прилага подход за управление на риска за качеството. Във връзка с извършени промени по време на фазата на разработване на проекта или по време на комерсиалното производство на продуктите оценките на риска се повтарят при необходимост. Начинът, по който оценките на риска се използват в подкрепа на дейностите по квалификация и валидиране, трябва ясно да бъде документиран.1.8. Дейностите по квалификация и валидиране трябва да включват подходящи проверки, за да се гарантира целостта на всички получени данни. |
| 2. Документация, включително ОПВ.2.1. Добрите практики за документиране са важни за управлението на данните през целия жизнен цикъл на продукта.2.2. Всички документи, генерирани по време на квалификацията и валидирането, трябва да бъдат одобрени и утвърдени от определен персонал в съответствие с фармацевтичната система по качество.2.3. Взаимовръзката между документите в комплексни проекти за валидиране трябва да бъде ясно дефинирана.2.4. Протоколите за валидиране се изготвят в съответствие с определените критични системи, свойства, параметри и критерии за приемане.2.5. Квалификационните документи при необходимост могат да се съчетават, напр.инсталационна квалификация (ИК) и операционна квалификация (ОК).2.6. Когато протоколите за валидиране и друга документация се предоставят от изпълнител на валидационните дейности по договор, определен персонал от производствения обект трябва преди одобряването им да потвърди тяхната пригодност и спазването на вътрешните процедури. Тези протоколи може да бъдат придружени и от допълнителна документация/протоколи от изпитвания преди въвеждането им в приложение.2.7. Всички значителни промени в одобрен протокол по време на изпълнение, напр. критерии за приемане, работни параметри и др., трябва да бъдат документирани като отклонение и научно обосновани.2.8. Резултатите, които не отговарят на предварително определените критерии за приемане, се регистрират като отклонение и се проучват подробно в съответствие с утвърдени процедури. Потенциалното им влияние върху валидирането се обсъжда в доклада за валидиране.2.9. Прегледът и заключенията от валидирането се докладват и получените резултати се обобщават и сравняват с критериите за приемане. Последващи промени в критериите за приемане трябва да бъдат научно обосновани и се изготвя окончателна препоръка в съответствие с резултата от валидирането. 2.10. Пристъпването към следващия етап в процеса на валидиране се разрешава от определен персонал или с одобряване на доклада за валидиране, или с отделен документ. Може да се предостави условно одобрение за пристъпване към следващия етап от валидирането, когато определени критерии за приемане не са напълно изпълнени или възникнало отклонение не е приключено, но е налице документирана оценка, че това няма да доведе до значимо въздействие върху следващата дейност.  |
| 3. Етапи на квалификация на помещения, оборудване, съоръжения и системи.3.1. При извършване на дейностите по квалификация трябва да се вземат предвид всички етапи от първоначалното изготвяне на спецификацията на изискванията на потребителя до приключване на използването на дадено помещение, оборудване, съоръжение или система. Основните елементи, както и някои възможни критерии (макар че това зависи от индивидуалните особености на проекта и може да има различия), които могат да бъдат включени във всеки етап, са:3.2. Спецификация на изискванията на потребителя (СИП). Спецификацията на помещенията, оборудването, съоръженията или системите се определя в СИП и/или функционална спецификация. Основните изисквания за качеството се залагат на този етап и рисковете във връзка с ДПП трябва да се намалят до приемливо ниво. СИП следва да бъде отправна точка през целия цикъл на валидиране.3.3. Квалификация на дизайна (КД). При този елемент от квалификацията на помещенията, оборудването, съоръженията или системите се доказва и документира съответствието на проекта с ДПП. Изискванията, заложени в СИП, се проверяват и потвърждават по време на квалификация на дизайна. 3.4. Изпитване за приемане при доставчика (ИПД)/Изпитване за приемане на място (ИПМ). При необходимост (особено ако включва нова или сложна технология) дадено оборудване може да се оцени от неговия производител преди доставката му.3.5. Преди монтажа на оборудването при необходимост неговият доставчик трябва да потвърди съответствието му със СИП/функционалната спецификация. 3.6. Когато е обосновано, може да се провери документацията и да се извършат някои тестове във връзка с ИПМ или на друг етап, без да е необходимо да се повтарят на място в производствения обект, където оборудването е доставено и са извършени ИК и ОК. Това се допуска, ако може да се докаже, че функционалността на оборудването не е засегната при транспортирането и монтажа. 3.7. Изпитването за приемане при доставчика може да се допълни от извършване на ИПМ след получаване на оборудването в производствения обект. 3.8. Инсталационна квалификация (ИК). Инсталационната квалификация се извършва на оборудване, помещения, съоръжения и системи. 3.9. Инсталационната квалификация включва, без да се ограничава до: 3.9.1. Проверка на правилното монтиране на компоненти, измервателна апаратура, оборудване, тръбопроводи и други елементи спрямо инженерните чертежи и спецификации. 3.9.2. Проверка за правилно монтиране спрямо предварително определени критерии. 3.9.3. Събиране и съпоставяне на функционалните и работните инструкции на доставчика и изискванията за поддръжка. 3.9.4. Калибриране на измервателната апаратура. 3.9.5. Проверка на използваните конструктивни материали. 3.10. Операционна квалификация (ОК). Операционната квалификация обикновено следва ИК, но в зависимост от сложността на оборудването може да се извършат едновременно. 3.11. Операционната квалификация включва, без да се ограничава до: 3.11.1. Изпитвания, разработени на основата на познаването на процесите, системите и оборудването, за да се гарантира, че системата функционира, както е проектирана. 3.11.2. Изпитвания за проверка на горните и долните работни граници и/или в условия на "най-лош случай". 3.12. Успешното приключване на ОК позволява завършването на стандартните оперативни процедури за работа и почистване, обучението на операторите и изискванията за превантивна поддръжка. 3.13. Квалификация на поведението (КП). Квалификацията на поведението обикновено следва успешно приключилите ИК и ОК. В някои случаи е необходимо КП да се извърши едновременно с ОК или с валидирането на процеса. 3.14. Квалификацията на поведението включва, без да се ограничава до: 3.14.1. Изпитвания, при които се използват материали за производство, квалифицирани заместители или симулиран продукт с доказано равностойно поведение при нормални условия на работа и най-лош случай за размер на партида. Честотата на вземане на проби за контрол на процеса трябва да бъде обоснована. 3.4.2. Изпитванията следва да обхващат целия работен диапазон на процеса, освен ако не е налично документирано доказателство от етапите на разработване, което определя точно работния диапазон.  |
| 4. Реквалификация.4.1. Помещенията, оборудването, съоръженията и системите трябва да се оценяват с подходяща честота, за да се потвърди статусът им на контрол. 4.2. Когато е необходимо ревалидиране и такова се извършва през определен период, срокът трябва да бъде обоснован и да са определени критериите за оценка. Оценява се и възможността за настъпване на малки промени с течение на времето.  |
| 5. Валидиране на процес.Общи положения 5.1. Изискванията и принципите за валидиране на процес се прилагат при производството на всички лекарствени форми. Те обхващат първоначалното валидиране на нови процеси, последващото валидиране на модифицирани процеси, производствен трансфер и текущия контрол на процеса. За успешно валидиране се изисква процесът на разработване на продукта да е бил последователен и ясен.5.2. При валидиране на процес е необходимо да се вземат под внимание и публикуваните от Европейската агенция по лекарствата (EMA) текущи насоки за валидиране на процес. 5.2.1. Текущите насоки за валидиране на процес предоставят информация и данни, които обикновено се включват в документацията за издаване на лиценз за употреба на лекарствен продукт. Въпреки това изискванията на ДПП за валидиране са приложими през целия жизнен цикъл на процеса. 5.2.2. Този подход осигурява връзка между разработването на продукта и развитието на производствения процес и осигурява валидирането и статуса на контрол над процесите по време на рутинното търговско производство на продукта.5.3. Производствените процеси могат да бъдат разработени чрез традиционен подход или чрез подход на продължаваща проверка. И в двата случая процесите трябва да бъдат доказано ясни и да гарантират постоянно качество на продукта преди пускането му на пазара. Производствените процеси с традиционния подход подлежат на проспективно валидиране съгласно предварителна програма, когато това е възможно, преди сертифицирането на продукта. Ретроспективното валидиране не е приемлив подход. 5.4. Валидирането на процесите за нови продукти трябва да обхваща всяка предлагана концентрация и място на производство. Групиране при валидиране на нови продукти се допуска за добре познати процеси, включително от етапа на разработване, в съчетание с подходяща програма за текущ контрол. 5.5. При валидиране на процеси за продукти, производството на които се трансферира от един обект в друг или в рамките на един обект, броят на валидационните партиди може да се намали чрез използването на подхода на групиране. В този случай се изисква да бъде на разположение цялата първоначална документация от валидирането на процесите, свързани с тези продукти. Когато е обосновано, използването на подхода на групиране е приложим и при валидиране на процеси, свързани с нови концентрации, размери/видове опаковки и размери на партидите.5.6. При трансфериране на утвърдени продукти от един производствен обект в друг производственият процес и контролът трябва да отговарят на лиценза за употреба и на актуалните стандарти за издаване на лиценз за употреба за такива продукти. Ако е необходимо, се извършват промени в лицензите за употреба на продуктите. 5.7. При валидиране на процесите трябва да се установи дали всички качествени характеристики и параметри на технологичните процеси могат да бъдат постоянно поддържани. Начинът, по който дадени параметри на процеса и качествени характеристики са определени като критични или некритични, ясно се документира, като се отчитат и резултатите от извършената оценка на риска.5.8. Обикновено размерът на партидите, произведени с цел валидиране на процес, съвпада с размера на планираните търговски партиди, а използването на различен размер на партида следва да бъде обосновано. 5.9. Помещенията, оборудването, съоръженията и системите, използвани при валидиране на процес, трябва да са квалифицирани. Методите за изпитване трябва да са валидирани за предназначението им. 5.10. За всички продукти, независимо от използвания подход за валидиране, документацията от развойните проучвания или от други източници трябва да бъде достъпна в производствения обект, освен ако не е обосновано друго, и да служат за основа за дейностите по валидиране.5.11. В процеса на валидиране може да се включва персонал от производството, от развойната дейност или от друг обект. Валидационните партиди следва да се произвеждат само от обучен персонал в съответствие с ДПП и при използване на одобрена документация. Очаква се производственият персонал да участва в производството на тези партиди, за да се повишат познанията за продукта.5.12. Преди производството на валидационни партиди се извършва квалификация на доставчиците на критичните изходни и опаковъчни материали, в противен случай се представя обосновка съгласно принципите за управление на риска за качеството. 5.13. Когато е извършвана обосновка на пространствения дизайн или са използвани математически модели за потвърждение на стратегията за контрол на процесите, документацията за тях трябва да е на разположение в обекта. 5.14. Предварително се определят условията, при които валидационни партиди могат да се пускат на пазара. Тези партиди трябва да са произведени съгласно ДПП, да отговарят напълно на критериите за приемане при валидиране или при подход за текущ контрол на процеса (ако се прилага), както и на лиценза за употреба на ВМП (ако има издаден такъв). 5.15. Съпътстващо валидиране. При извънредни обстоятелства, при доказана полза за пациентите, е допустимо програмата за валидиране да не се изпълни преди започване на рутинното производство, а да се приложи подход на съпътстващо валидиране. Решението за провеждане на съпътстващо валидиране трябва да бъде обосновано, документирано в ОПВ и одобрено от съответния персонал. 5.16. Когато се възприеме подход за съпътстващо валидиране, трябва да има достатъчно данни в подкрепа на заключението, че всички произведени партиди имат едни и същи характеристики и отговарят на определените критерии за приемане. Резултатите и заключението се документират и се предоставят на квалифицираното лице преди сертифицирането на партидата.5.17. Традиционен подход за валидиране на процес. При традиционния подход определен брой партиди краен продукт се произвеждат при рутинни условия, за да се потвърди възпроизводимостта. 5.18. Броят на произведените партиди и на взетите проби трябва да се основава на принципите за управление на риска за качеството, да позволява да се установят нормалните граници на отклонение и тенденции и да предоставя достатъчно данни за оценка. Всеки производител трябва да определи и обоснове броя на партидите, необходими за доказване с висока степен на сигурност, че технологичните процеси са в състояние да осигурят постоянно качество на продукта. 5.19. Приема се, че най-малко три последователно произведени партиди при рутинни условия са необходими за валидиране на процес. Броят на валидационните партиди може да бъде и друг, обосновано на базата на това, дали се прилагат стандартни методи за производство и дали подобни продукти или процеси вече са внедрени в обекта. Първоначалното валидиране с три партиди може да се наложи да бъде допълнено с още данни, получени при производството на следващите партиди, като част от подхода за текущ контрол на процеса. 5.20. Съставя се протокол за валидиране, в който са определени критичните параметри на процеса (КПП), критичните качествени характеристики (ККХ) и съответните критерии за приемане, основани на данните, получени по време на разработването, или на други документирани данни за процеса. 5.21. Протоколите за валидиране включват най-малко следното: 5.21.1. Кратко описание на процеса и препратка към съответното основно партидно досие. 5.21.2. Длъжности и отговорности на лицата, участващи във валидирането. 5.21.3. Посочване на ККХ, които трябва да се проверяват.5.21.4. Посочване на КПП и границите им.5.21.5. Посочване на други (некритични) характеристики и параметри, които трябва да се проверяват или проследяват по време на валидирането, както и причините за тяхното включване.5.21.6. Изброяване на оборудването/съоръженията (включително за измерване/наблюдение/отчитане) и посочване на статуса им на калибриране. 5.21.7. Посочване на аналитичните методи, а когато е необходимо – и данни за тяхното валидиране.5.21.8. Контролните изпитвания по време на процеса със съответните критерии за приемане, както и причините за извършване на тези изпитвания. 5.21.9. Допълнителни изпитвания, които следва да се проведат спрямо критериите за приемане.5.21.10. Обоснован план за вземане на проби. 5.21.11. Метод за отчитане и оценка на резултатите. 5.21.12. Процес на освобождаване и сертифициране на партидите (ако е приложимо). 5.22. Текущ контрол на процеса. При продукти, разработени с подход на заложено в проекта качество, за които по време на разработването е установено, че предложената стратегия за контрол гарантира с висока степен на сигурност качеството на продукта, може да се използва подходът за текущ контрол на процеса като алтернатива на традиционното валидиране. 5.23. Методът, по който се контролира процесът, трябва да бъде ясно определен. Трябва да е разработена научно обоснована стратегия за контрол на необходимите характеристики на изходните материали, на критичните качествени характеристики и критичните параметри на процеса, за да се гарантира създаването на продукта. Извършва се редовна оценка на стратегията за контрол. Могат да се използват като инструменти процесно-аналитичните технологии и мултивариантният статистически контрол. Всеки производител трябва да определи и обоснове броя на партидите, необходими за доказване с висока степен на сигурност, че процесите са в състояние да осигурят постоянно качество на продукта.5.24. Общите принципи, посочени в т. 5.1 – 5.14, са приложими и за текущ контрол на процеса. 5.25. Комбиниран подход. Може да се използва съчетание от традиционния подход за валидиране и текущ контрол на процеса, когато са налице значителни познания и разбиране за продукта и процеса, придобити от производствения опит и предишните данни за партидите. 5.26. Този подход може да се използва също и при валидиране след извършени промени или по време на текущо валидиране, въпреки че първоначално е бил приложен традиционен подход. 5.27. Текущ контрол на процеса (текущо валидиране) по време на жизнения цикъл. Точки 5.27 – 5.31 се прилагат и за трите посочени по-горе подхода за валидиране на процес – традиционен, текущ и смесен. 5.28. Производителите трябва да следят за качеството на продукта, за да се гарантира статусът на контрол през целия жизнен цикъл на продукта, с оценяване на съответните тенденции в процеса.5.29. Степента и честотата на текущото валидиране трябва да се преразглеждат периодично. Във всеки един момент от жизнения цикъл на продукта може да се извършат промени в изискванията, съобразени с актуалното разбиране за процеса и изпълнението му. 5.30. Текущо валидиране на процеса се провежда съгласно одобрен протокол или еквивалентен документ и се изготвя доклад за получените резултати. При необходимост се използват статистически методи с цел подкрепа на заключенията по отношение на променливите данни и гарантирането на статуса на контрол. 5.31. Текущото валидиране трябва да се прилага през целия жизнен цикъл на продукта, за да се потвърждава неговият валидационен статус, както е документиран в прегледа на качеството на продукта. Настъпилите с течение на времето промени също се вземат под внимание, за да се оцени необходимостта от допълнителни действия, например увеличаване на пробовземанията.  |
| 6. Верификация на транспорта.6.1. Крайните ВМП, междинните продукти и пробите се транспортират от производствените обекти в съответствие с условията, посочени в лиценза за употреба, одобрения етикет, спецификацията на продукта или други указания на производителя. 6.2. Приема се, че верификацията на транспорта може да бъде трудно осъществена поради променливите фактори, влияещи върху него, но най-малко транспортните маршрути трябва да бъдат ясно определени. Вземат се под внимание сезонните промени, както и други влияещи фактори. 6.3. Извършва се оценка на риска относно влиянието на други променливи фактори в процеса на транспортиране, различни от тези, които са обект на непрекъснат контрол или наблюдение, като например забавяния по време на транспортирането, повреда на устройствата за мониторинг, необходимост от доливане на течен азот, чувствителност на продукта и др.6.4. Заради променливите условия при транспортиране трябва да се извършва постоянно наблюдение и отчитане на критичните условия на средата, на които продуктът може да бъде подложен, освен ако не е обосновано друго.  |
| 7. Валидиране на опаковката. 7.1. Промените в параметрите на оборудването, особено при първичното опаковане, могат да имат значително въздействие върху целостта и пригодността на опаковката, напр. блистери, сашета и стерилни компоненти, по тази причина оборудването за първично и вторично опаковане на крайни и насипни продукти трябва да е квалифицирано. 7.2. Квалификацията на оборудването, използвано за първично опаковане, се извършва при минималните и максималните функционални граници, определени за критичните параметри на процеса, като температура, скорост на машината, налягане при запечатване и др.  |
| 8. Квалификация на съоръжения.8.1. Качеството на парата, водата, въздуха, други газове и т.н. следва да се потвърди след монтажа, като се спазват стъпките за квалификация, описани в т. 3. 8.2. Времето за извършване и степента на квалификацията трябва да са съобразени с евентуалните сезонни промени и предназначението на съоръжението. 8.3. Когато е налице пряк контакт с продукта (напр. системи за отопление, вентилация и климатизация (ОВК) или при непряк контакт (напр. чрез топлообменници), се извършва оценка на риска с цел намаляване на потенциалните неблагоприятни въздействия върху продукта. |
| 9. Валидиране на методите на изпитване. 9.1. Когато е необходимо, аналитичните методи на изпитване, използвани при квалификация, валидиране на процеси или почистване, трябва да се валидират с подходящи граници на откриване и количествено определяне съгласно изискванията на глава първа, раздел 6.9.2. Когато се извършва микробиологично изпитване на продукта, методът се валидира, за да се гарантира, че продуктът не влияе на възстановяването на микроорганизмите. 9.3. Когато се извършва микробиологично тестване на повърхности в чисти помещения, методът на изпитване се валидира, за да се гарантира, че хигиенизиращите средства не влияят на възстановяването на микроорганизмите.  |

|  |
| --- |
| 10. Валидиране на почистването. 10.1. Почистването се валидира, за да се потвърди ефективността на процедурите за почистване на всички части от оборудване, които имат контакт с продукта. Симулиращи средства могат да се използват след подходяща научна обосновка. Когато сходни видове оборудване се групират, е необходима обосновка за избора на конкретното оборудване, за което ще се извърши валидиране на почистването. 10.2. Визуалната проверка на чистотата е важна част от критериите за приемане при валидиране на почистването, но не се допуска този критерий да се използва самостоятелно. Неколкократните почиствания с последващи тестове до постигането на приемливи резултати не се счита за приемлив подход. 10.3. Програмата за валидиране на почистването може да изисква допълнително време, като за някои продукти (напр. лекарствени продукти в процес на разработване) може да е необходима проверка на почистването след всяка партида. Трябва да са налични достатъчно данни от проверките на почистването в подкрепа на заключението, че оборудването е чисто и годно за следваща употреба. 10.4. Валидирането трябва да е съобразено с нивото на автоматизация на процеса на почистване. Когато се използва автоматичен процес, трябва да се валидира нормалният функционален диапазон на съоръженията и оборудването. 10.5. За всички процеси на почистване се извършва оценка за определяне на променливите фактори, които влияят на ефективността и изпълнението на почистването, напр. оператори, детайлност на описаното в процедурите, като време на изплакване и т.н. Ако са идентифицирани променливи фактори, валидирането на почистването трябва да се основава на подхода за най-лош случай. 10.6. Границите за пренасяне на остатъци от продукт трябва да се основават на токсикологична оценка съгласно глава първа, раздел V. Обосновката на избраните граници се документира в оценка на риска, която включва всички подкрепящи данни. Установяват се граници за отстраняването на използваните почистващи препарати. Критериите за приемане трябва да са съобразени с потенциалния кумулативен ефект от множеството елементи на оборудването. 10.6.1. Терапевтичните макромолекули и пептиди се разграждат и денатурират при много високо или много ниско рН и/или топлина, като по този начин стават фармакологично неактивни. Токсикологична оценка може да не е необходимо да се прилага в тези случаи. 10.6.2. Ако не е възможно да се провеждат тестове за специфични остатъчни продукти, могат да бъдат изследвани други представителни параметри, напр. общ органичен въглерод (ООВ) и проводимост. 10.7. Рискът от замърсяване с микроби и ендотоксини трябва да се вземе предвид при изготвянето на протоколи за валидиране на почистването. 10.8. Трябва да се вземе предвид влиянието на времето между производство и почистване и между почистване и следваща употреба на оборудването, за да се определят времената за максимален престой на непочистено и почистено оборудване. 10.9. При кампанийно производство оценката на почистването след приключване на производството се основава на най-продължителната кампанийна серия (измерена във време и/или брой партиди) и тя е основа за валидиране на почистването.10.10. Когато се използва подходът на най-лош случай като модел за валидиране на почистването, трябва да се представи научна обосновка за избора на продукта в най-лошия случай и се оценява влиянието на новите продукти на обекта. Критериите за определяне на най-лош случай може да включват разтворимост, възможност за почистване, токсичност и активност. 10.11. Протоколите от одобряване на почистването следва да посочват или да дават препратка за местата, от които се вземат проби, обосновката за избора на тези места, както и да определят критериите за приемане. 10.12. Вземането на проби се извършва с натривка и/или смив, или по друг начин в зависимост от естеството на производственото оборудване. Материалите и методът за вземане на проби не трябва да влияят на резултата. Трябва да се докаже, че е възможно възстановяване на търсеното вещество от пробите от всички материали в контакт с продукта и при всички използвани методи за вземане на проби. 10.13. Процедурата за почистване трябва да се изпълни подходящ брой пъти съгласно оценка на риска и получените резултати трябва отговарят на критериите за приемане, за да се докаже, че методът на почистване е валидиран. 10.14. Когато процесът на почистване е неефективен или неподходящ за дадено оборудване, трябва да се използва посветено оборудване или да се предприемат други подходящи мерки за всеки продукт, както е посочено в глава първа, раздели III и V.10.15. Когато се извършва ръчно почистване на оборудване, от особено значение е ефективността на ръчното почистване да се проверява през определени интервали.  |
| 11. Контрол на промените.11.1. Контролът на промените е важна част от фармацевтичната система за качество. 11.2. Необходимо е наличието на писмени процедури, описващи действията, които се предприемат, ако се предложи планирана промяна в изходен материал, продуктов компонент, процес, оборудване, сгради, продуктова гама, метод на производство или изпитване, размер на партидата, пространствен дизайн или всяка друга промяна по време на жизнения цикъл на продукта, която може да повлияе на качеството или възпроизводимостта на продукта. 11.3. Когато е използван подходът на пространствен дизайн, въздействието на евентуалните промени върху пространствения дизайн трябва да се разглеждат спрямо представените данни в регистрационната документация на продукта и се оценява необходимостта от предприемане на регулаторни действия. 11.4. Управлението на риска за качеството се използва за оценка на планираните промени, за да се определи потенциалното им въздействие върху качеството на продуктите, фармацевтичната система за качество, документацията, одобряването на технологичните дейности, регулаторния статус, калибрирането, поддръжката и др., за да се избегнат непредвидени неблагоприятни последствия, както и за да се планират необходимите дейности по реквалификация, валидиране на процес и верификация. 11.5. Промените следва да бъдат разрешени и одобрени от определени лица в съответствие с фармацевтичната система за качество. 11.6. Трябва да се прегледат доказателствените данни, напр. копия на документи, за да се потвърди, че потенциалното въздействие на дадена промяна е оценено преди окончателното й одобряване. 11.7. Когато е необходимо, след въвеждане на промяна нейната ефективност трябва да се оцени, за да се потвърди успешното й прилагане. |
| **Раздел XIV**(Изм. – ДВ, бр. 32 от 2017 г., в сила от 21.04.2017 г.)Сертифициране от квалифицираното лице и освобождаване на партиди ветеринарномедицински продуктиОбхватТози раздел съдържа указания за сертифициране от квалифицираното лице и освобождаването за продажба в Европейския съюз на партида ВМП, лицензиран за употреба, или партида ВМП, произведена за изнасяне.Основните изисквания за освобождаване на партидите от даден ВМП се определят от неговия лиценз за употреба. |

|  |
| --- |
| 1. Общи положения.1.1. Крайната отговорност за ВМП през целия му жизнен цикъл за неговата безопасност, качество и ефикасност се носи от притежателя на лиценза за употреба.Отговорност на квалифицираното лице е да гарантира, че всяка отделна партида се произвежда и проверява в съответствие с действащото законодателство в държавата членка, в която се извършва сертифицирането, в съответствие с изискванията на лиценза за употреба и Добрата производствена практика.1.2. Процесът на освобождаване за продажба на партидите се състои от:а) проверка на производството и изпитването на партидата в съответствие с процедурите, определени за освобождаване на партида;б) сертифицирането на партида краен ВМП от квалифицираното лице означава, че партидата е произведена и окачествена в съответствие с изискванията на лиценза за употреба и изискванията за ДПП;в) при предаването на партида краен продукт в склад с наличности, освободени за продажба и/или за изнасяне, трябва да се вземе предвид сертифицирането от квалифицираното лице; ако прехвърлянето се извършва на място, различно от мястото на сертифициране, условията за тази дейност трябва да бъдат документирани и определени в писмено споразумение между страните.1.3. Целта на контрола при освобождаване на партидите е: а) да се удостовери и гарантира, че партидата е произведена и контролирана в съответствие с изискванията на лиценза за употреба;б) да се удостовери и гарантира, че партидата е произведена и контролирана съгласно изискванията за ДПП;в) да се гарантира, че всички законови разпоредби са изпълнени;г) да се установи наличието на условия за бързо идентифициране на квалифицираните лица, участвали в сертифицирането или потвърждаването (информацията, необходима за потвърждаването, когато отговорностите на квалифицираното лице за партидата се прехвърлят между обекти, е представена в т. 5.4), и проследяване на съответната документация, в случай че е необходимо да се проучи даден дефект по отношение на качеството или да се изтегли определена партида от пазара. |
| 2. Процес на сертифициране.2.1. Всяка партида краен продукт трябва да бъде сертифицирана от квалифицирано лице, установено на територията на ЕС, преди да бъде освободена за продажба или доставка в ЕС или за износ. Сертифицирането може да се извършва само от квалифицирано лице на производителя и/или вносителя, посочено в лиценза за употреба.2.2. Всяко квалифицирано лице, участващо в сертифицирането или потвърждаването на партида, трябва да притежава задълбочени познания за дейностите, за които носи отговорност. Квалифицираните лица трябва да могат да докажат своето непрекъснато обучение по отношение на типа продукти, производствените процеси, техническите постижения и промените в изискванията за ДПП.2.3. Възможно е няколко обекта да участват в различните етапи на производство, внасяне, изпитване и съхранение на партидата, преди тя да бъде сертифицирана. Независимо от броя на включените обекти квалифицираното лице, сертифициращо крайния продукт, трябва да гарантира, че са извършени всички необходими дейности съгласно приетите системи за качество на фармацевтични продукти, за да се осигури съответствието на партидата с изискванията за ДПП, лиценза за употреба и всички други нормативни разпоредби в държавата членка, в която се извършва сертифицирането.2.4. За производствените дейности, извършвани в обекти на територията на ЕС, всеки производител трябва да разполага с поне едно квалифицирано лице.2.4.1. Когато даден обект изпълнява само частични производствени операции във връзка с партидата, квалифицираното лице в този обект трябва най-малкото да потвърди, че операциите, извършени в обекта, са в съответствие с изискванията за ДПП и условията на писменото споразумение, описващо операциите, за които обектът отговаря. Ако квалифицираното лице е отговорно за потвърждаване съответствието на тези производствени дейности с лиценза за употреба, трябва да има достъп до необходимата информация от лиценза за употреба.2.4.2. Квалифицираното лице, което сертифицира партидата краен продукт, може да поеме пълна отговорност за всички етапи от производството на партидата или отговорността може да бъде споделена с други квалифицирани лица, потвърдили определени етапи от производството и контрола на партидата. Това може да са квалифицирани лица, които работят за същия притежател на лиценз за производство, или квалифицирани лица, които работят за друг притежател на лиценз за производство.2.4.3. Всяка споделена отговорност между квалифицираните лица по отношение на съответствието на партидата трябва да бъде посочена в документ, официално одобрен от всички страни. В този документ трябва подробно да се разпише отговорността за оценка на въздействието на всяко отклонение, свързано със съответствието на партидата с ДПП и лиценза за употреба.2.5. За лекарствени продукти, произведени извън територията на ЕС, физическият внос и сертифицирането са последните етапи на производство, които предхождат освобождаването на партидата за продажба.2.5.1. Процесът на сертифициране се прилага за всички лекарствени продукти, предназначени за пазарите на ЕС или за износ, независимо от сложността на веригата за доставки и местоположението на участващите производствени обекти.2.5.2. В съответствие с принципите, описани в т. 2.4, квалифицираното лице, което сертифицира партидата краен лекарствен продукт, може да вземе под внимание потвърждението от квалифицирано лице и да сподели определени отговорности с други квалифицирани лица по отношение на някои операции от производството и внасянето, които се извършват в други обекти на територията на ЕС и от други притежатели на лицензи за производство, посочени в съответния лиценз за употреба.2.5.3. Преди сертифицирането на партидата квалифицираното лице трябва да вземе под внимание условията за съхранение и транспортиране на партидата ВМП и на пробата, ако са изпратени поотделно.2.5.4. Отговорност на квалифицираното лице, което сертифицира партида краен продукт, е да гарантира, че всяка партида на краен ВМП е произведена в съответствие с ДПП и лиценза за употреба. Ако няма споразумение за взаимно признаване или друго подобно споразумение между ЕС и държавата износител, квалифицираното лице също така гарантира, че партидата краен ВМП се подлага в държава членка на пълен качествен анализ, количествен анализ поне на всички активни субстанции, както и всички други изпитвания или проверки, необходими да гарантират, че качеството на ВМП съответства на изискванията на лиценза за употреба.2.5.5. Пробите от внесения продукт трябва да са представителни за цялата партида. Пробите могат да се вземат след пристигане на партидата в ЕС или на мястото на производствения обект в третата страна в съответствие с технически обоснован подход, документиран в рамките на системата за качество на производителя. Отговорностите по отношение на вземането на проби трябва да са определени в писмено споразумение между обектите. Всички проби, взети извън територията на ЕС, трябва да се изпращат при същите условия на транспортиране, както и партидата, която представляват.2.5.6. Когато вземането на проби се извършва в обекта на производство в трета страна, техническата обосновка трябва да включва установен процес за управление на качеството на риска, за да се идентифицират и управляват всички рискове, свързани с този подход. Това трябва да бъде документирано и да включва най-малко следните елементи:а) одит на производствената дейност, включително на дейностите по вземане на проби в обекта в третата страна, и оценка на последващото транспортиране както на партидата, така и на пробите, за да се гарантира, че пробите са представителни за внесената партида;б) цялостно научно изследване, включително данни в подкрепа на заключенията, че пробите, взети в третата страна, са представителни за партидата след внасяне; това проучване трябва да включва най-малко:ба) описание на процеса на вземане на проби в третата страна;бб) описание на условията на транспортиране на пробата и на внесената партида; ако има различия, те трябва да бъдат обосновани;бв) сравнителен анализ на пробите, взети в третата страна, и пробите, взети след внасянето;бг) преглед на времевия интервал между вземането на пробите и внасянето на партидата и на база на получените данни да се определят подходящи граници;в) осигуряване извършването на периодичен анализ на случаен принцип на пробите, взети след внасянето, за да се гарантира запазване надеждността на пробите, взети в трета страна;г) преглед на всички неочаквани резултати или резултати, които не отговарят на спецификацията; те могат да имат последствия за надеждността на пробите, взети на мястото на производство в третата страна, и следва да бъдат докладвани пред надзорния орган на мястото, където се извършва сертифицирането; това трябва да се разглежда като потенциален недостатък по отношение на качеството и да се разследва.2.5.7. Различни внесени партиди краен ВМП може да произхождат от една и съща партида на насипен продукт. Квалифицираните лица, които сертифицират отделните партиди краен ВМП, могат да базират решението си на изпитването за контрол на качеството на първата внесена партида краен ВМП при условие наличието на документирана обосновка, основа на принципите за управление на риска за качеството. Следва да се вземат под внимание разпоредбите на т. 2.5.6 относно надеждността на пробите, взети в трети страни. Необходимо е наличието на доказателства, че целостта и идентичността на внесената партида краен ВМП са установени чрез документирано потвърждение най-малко на следното:а) спазени са съответните изисквания за съхранение на насипния продукт преди опаковането;б) партидата краен ВМП е съхранявана и транспортирана при спазване на определените условия;в) пратката е била защитена и няма следи от намеса по време на съхранението или транспортирането; г) продуктът е правилно идентифициран;д) изпитаните проби са представителни за всички партиди краен ВМП, произхождащи от партидата на насипния продукт.2.6. Квалифицираното лице лично трябва да гарантира, че следните оперативни отговорности са изпълнени преди сертифицирането на партида за освобождаване за продажба или за изнасяне:а) сертифицирането е в съответствие с условията на лиценза за производство/внасяне;б) спазени са допълнителните задължения и изисквания на националното законодателство;в) сертифицирането се отчита в дневник или еквивалентен документ.2.7. В допълнение квалифицираното лице носи отговорност за осигуряване прилагането и спазването на точки 2.7.1 – 2.7.20. Тези задачи могат да бъдат делегирани на подходящо обучен персонал или трети лица. Квалифицираното лице трябва да разчита на системата за качество на фармацевтичните продукти.2.7.1. Всички дейности, свързани с производството и изпитването на лекарствения продукт, са извършени в съответствие с изискванията за ДПП.2.7.2. Цялата верига на доставки на активната субстанция и ВМП до етапа на сертифициране е документирана и достъпна за квалифицираното лице. Това трябва да включва производствените обекти на изходните суровини, опаковъчните материали за лекарствения продукт и всякакви други материали, определени за критични на базата на оценка на риска на производствения процес. Документът трябва да бъде под формата на цялостна схема, която включва всички страни, в т.ч. подизпълнителите на критични дейности, като напр. стерилизация на компонентите и оборудването за асептична обработка.2.7.3. Всички одити на обектите, включени в производството и изпитването на ВМП, както и в производството на активната субстанция, са били проведени и докладите от одитите са на разположение на квалифицираното лице, което извършва сертифицирането.2.7.4. Всички обекти за производство, анализ и сертифициране отговарят на условията на лиценза за употреба за съответната територия.2.7.5. Всички дейности, свързани с производството и изпитването, отговарят на описаните в лиценза за употреба.2.7.6. Източникът и спецификациите на изходните суровини и опаковъчните материали, използвани в партидата, са в съответствие с лиценза за употреба. Налични са системи за управление на качеството на доставчик, които гарантират доставяне на материали с необходимото качество.2.7.7. Активните субстанции за ВМП са произведени в съответствие с изискванията за ДПП.2.7.8. Когато е уместно, статусът по отношение на ТСЕ (трансмисивна спонгиформна енцефалопатия) на всички суровини, използвани в производството на партидата ВМП, трябва да е в съответствие с условията на лиценза за употреба.2.7.9. Всички записи са завършени и одобрени от съответния квалифициран персонал. Извършени се всички необходими контролни изпитвания по време на производствения процес (in-process) и проверки на самия производствен процес.2.7.10. Всички процеси, свързани с производството и изпитването, са валидирани. Персоналът е обучен и квалифициран за съответните функции.2.7.11. Данните от изпитването на качествения контрол на крайния продукт съответстват на спецификацията на крайния продукт, описана в лиценза за употреба, или когато е разрешено, на програмата за изпитване и освобождаване в реално време.2.7.12. Всички нормативни изисквания за освобождаване за продажба, свързани с производството или изпитването на продукта, са изпълнени. Данните за стабилност са в подкрепа на сертифицирането.2.7.13. Въздействието на всяка промяна в производството или изпитването на продукта е оценено и са извършени всички допълнителни проверки и изпитвания.2.7.14. Всички изпитвания, свързани със сертифицирането на партидата (включително на несъответствия със спецификацията или тенденциите), са завършени в степен, достатъчна за сертифицирането.2.7.15. Всички текущи жалби, разследвания или причини за изтегляния от пазара не променят условията за сертифициране на въпросната партида.2.7.16. Налични са необходимите технически споразумения.2.7.17. Програмата за самоинспекции е активна и актуална.2.7.18. Налични са подходящи механизми за разпространение и доставка.2.8. За някои продукти може да се прилагат специални изисквания, като напр. глава трета "Допълнителни изисквания при производството на различни категории ветеринарномедицински продукти", раздел II "Производство на радиофармацевтични ВМП".2.9. В случай на паралелен внос и паралелно разпространение препакетирането на пусната на пазара партида трябва да бъде одобрено от компетентния орган на целевия пазар.2.9.1. Преди сертифицирането на препакетирана партида квалифицираното лице трябва да потвърди спазването на националните изисквания за паралелен внос и правилата на ЕС за паралелна дистрибуция.2.9.2. Квалифицираното лице на притежателя на лиценз за производство/внасяне, което е посочено в лиценза за употреба като отговорно за сертифицирането на партидата препакетиран краен продукт, удостоверява, че препакетирането е извършено съгласно съответното разрешение, касаещо препакетирания продукт и ДПП.2.10. Регистриране на сертифицирането от квалифицираното лице.2.10.1. Сертифицирането на ВМП се регистрира от квалифицираното лице в предвиден за целта дневник или еквивалентен документ. Регистрираните данни показват, че всяка производствена партида отговаря на разпоредбите на член 55 от Директива 2001/82/ЕО. Регистрираните данни трябва да се актуализират в хода на операциите, представят се на органите на БАБХ при поискване и се съхраняват най-малко пет години от последното вписване съгласно чл. 353а, ал. 5 ЗВД.2.10.2. При наличие на доклад за проведен контрол, подписан от квалифицирано лице, или сертификат, издаден от квалифицирано лице съгласно чл. 353а, ал. 2 ЗВД, или друго доказателство за освобождаване за продажба на въпросния пазар, основано на еквивалентна система, не се изисква провеждането на допълнителни проверки на съответната партида при влизане в друга държава членка. |
| 3. Позоваване на оценки на ДПП на трети страни, напр. одити. В някои случаи квалифицираното лице може да се позове за правилното функциониране на системата за качество на фармацевтични продукти на обекти, участващи в производството на продукта, на базата на одити, извършени от трети лица.3.1. Позоваването на оценка на трета страна, напр. одити, трябва да съответства на глава първа "Основни изисквания при производството на ветеринарномедицински продукти", раздел VII "Възлагателно производство и анализ", с цел правилното определяне, договаряне и контролиране на всяка дейност, възложена на външен изпълнител.3.2. При одобряването на докладите от одити трябва да се обърне специално внимание на следното:а) докладът от одита трябва да обхваща общите изисквания за ДПП, като например системата за управление на качество, съответните процедури за производство и контрол на качеството, свързани с доставения продукт, например производство на активната субстанция, изпитванията за контрол на качеството, първична опаковка и пр.; резултатите от всички одитирани области трябва да бъдат точно описани в подробен доклад от одита;б) трябва да се определи дали производството и контролът на качеството на активната субстанция и на ВМП са в съответствие с изискванията за ДПП или в случай на производство в трети страни, за ДПП, най-малко еквивалентна на посочената в член 50 от Директива 2001/82/ЕО;в) при възлагане на дейности на външен изпълнител трябва да се провери съответствието с лиценза за употреба;г) квалифицираното лице трябва да гарантира наличието на писмена окончателна оценка и одобрение на докладите от одити от трети лица; квалифицираното лице трябва да има достъп до цялата документация с цел улесняване прегледа на резултатите от одита и за потвърждаване надеждността на изпълнението на възложената дейност;д) възложените дейности с критично въздействие върху качеството на продукта трябва да бъдат определени в съответствие с принципите на управлението на риска за качеството, както е описано в част III, том 4 на EudraLex; квалифицираното лице трябва да е запознато с резултатите от одита на дейностите с критично въздействие върху качеството на продукта, преди да сертифицира съответните партиди;е) повторни одити трябва да се извършват в съответствие с принципите на управлението на риска за качеството. |
| 4. Управление на неочаквани отклонения.При условие че са спазени спецификациите за активните субстанции, помощните вещества, опаковъчните материали и ВМП, квалифицираното лице може да прецени дали да потвърди съответствието, или да сертифицира партида, за която е установено неочаквано отклонение в данните от производствения процес и/или методите за анализ от тези, посочени в лиценза за употреба и/или ДПП. Отклонението трябва да се проучи и да се отстрани основната причина. Това може да изиска подаване на заявление за промяна на лиценза за употреба във връзка с възможността за продължаване производството на продукта.4.1. Въздействието на отклонението трябва да се оцени съгласно процеса на управление на риска за качеството с помощта на подходящ подход, както е посочено в глава IV, раздел ІІ "Управление на риска за качеството".4.2. Процесът на управление на риска за качеството трябва да включва следното:а) оценка на потенциалното въздействие на отклонението върху качеството, безопасността и ефикасността на въпросната(ите) партида(и) и заключение, че въздействието е незначително;б) разглеждане на необходимостта от включване на въпросната(ите) партида(и) в програмата за текуща стабилност;в) за биологичните лекарствени продукти – отчитане на възможността отклонението от одобрения процес да има неочаквано въздействие върху безопасността и ефикасността.4.3. Като се има предвид, че отговорностите могат да бъдат споделени между повече квалифицирани лица, участващи в производството и контрола на партидата, квалифицираното лице, което сертифицира партида ВМП, трябва да вземе под внимание отклоненията, които потенциално могат да повлияят на съответствието с изискванията за ДПП и/или съответствието с лиценза за употреба. |
| 5. Освобождаване за продажба на партида.5.1. Партиди ВМП могат да се освобождават за продажба или да се пускат на пазара само след сертифициране от квалифицирано лице, както е описано по-горе. До приключване на процеса на сертифициране партидата трябва да остане в обекта на производство или да се постави под карантина в друг обект, одобрен за целта от БАБХ.5.2. Трябва да се прилагат писмени процедури с мерки, които да гарантират, че несертифицирани партиди няма да се прехвърлят в зони с партиди, освободени за продажба. Мерките могат да включват физическо разделяне и етикетиране или електронно маркиране чрез използване на валидирани компютризирани системи. Тези мерки за предотвратяване на преждевременно освобождаване за продажба трябва да се прилагат и когато несертифицирани партиди се преместват от един одобрен обект в друг.5.3. Необходимите стъпки за уведомяване относно сертифицирането от квалифицираното лице на обекта, в който освободените за продажба партиди ще бъдат прехвърлени и откъдето ще се пускат на пазара, трябва да се определят в рамките на техническото споразумение. Уведомяването на обекта от квалифицираното лице трябва да бъде официално и недвусмислено и да е в съответствие с изискванията на глава 4, том 4, част I от EudraLex.5.4. Съдържание на потвърждението на частично производство на ВМП:5.4.1. Име на продукта и описание на етапа на производство (напр. парацетамол 500 mg таблетки, първична опаковка в блистери).5.4.2. Номер на партида.5.4.3. Име и адрес на обекта, извършил частичното производство.5.4.4. Посочване на техническото споразумение за качество (в съответствие с раздел VII "Възлагателно производство и анализ").5.4.5. Декларация за потвърждение:"С настоящото потвърждавам, че етапите на производство, посочени в техническото споразумение за качество, са извършени в пълно съответствие с изискванията за ДПП на ЕС и описаните в споразумението условия за осигуряване на съответствие с изискванията на лиценза(ите) за употреба, както е предвидено от възложителя по договор/производителя, който сертифицира и освобождава за продажба партидата."5.4.6. Име на квалифицираното лице, потвърждаващо частичното производство.5.4.7. Подпис на квалифицираното лице, потвърждаващо частичното производство.5.4.8. Дата на подписване.5.5. Съдържание на партидния сертификат за ВМП:5.5.1. Име, концентрация, фармацевтична форма и големина на опаковката (идентични с текста на опаковката на крайния продукт).5.5.2. Номер на партида на крайния продукт.5.5.3. Държава(и) на дестинация на партидата, поне когато е в ЕС.5.5.4. Декларация за сертифициране:"С настоящото удостоверявам, че всички производствени етапи на тази партида краен продукт са извършени в пълно съответствие с изискванията за ДПП на ЕС и (когато е в рамките на ЕС) с изискванията на лиценза(ите) за употреба на държавата(ите), за които е предназначена партидата ВМП." 5.5.5. Име на квалифицираното лице, сертифицирало партидата.5.5.6. Подпис на квалифицираното лице, сертифицирало партидата.5.5.7. Дата на подписване. |
| **Раздел XV**(Изм. – ДВ, бр. 48 от 2019 г., в сила от 18.06.2019 г.)Изпитвания за освобождаване в реално време и параметрично освобождаване на партиди ВМППринципиЛекарствените продукти, когато отговарят на одобрените за тях спецификации и са произведени съгласно изискванията на ДПП, се освобождават за продажба чрез провеждане на пълния набор изпитвания на активните субстанции и/или на крайните продукти, както е определено в лиценза за употреба на съответния ВМП. При определени обстоятелства и, когато е разрешено, за освобождаване на партиди може да се използва информацията, събрана по време на производствения процес, въз основа на познанията за продукта и разбирането на процеса вместо провеждане на изпитване на крайния продукт. Всяка отделна дейност, необходима за тази форма на освобождаване на партиди, трябва да бъде интегрирана в Системата за качество на фармацевтичните продукти (СКФП).ОбхватТози раздел има за цел да представи основните изисквания за прилагане на изпитването за освобождаване в реално време (ИОРВ) и параметричното освобождаване, при които контролът на критичните параметри е разрешен като алтернатива на рутинното изпитване на активните субстанции и/или крайните продукти. Специфична цел на този раздел е да включи прилагането на ИОРВ на всеки етап от производствения процес и за всеки вид крайни продукти или активни субстанции, включително междинните им продукти.1. Изпитване за освобождаване в реално време.1.1. При прилагане на ИОРВ комбинацията от мониторинг и контрол на процесите може да осигури, когато е разрешено, заместване на изпитването на крайния продукт като част от решението за освобождаване на партиди. Преди одобрението на ИОРВ от регулаторния орган е необходимо да се осъществи взаимодействие и да се проведе обсъждане със заинтересованите регулаторни органи преди и по време на процеса на оценяване. Нивото на взаимодействие зависи от степента на сложност на прилаганата процедура за контрол на ИОРВ.1.2. При разработването на стратегията за ИОРВ трябва да бъдат установени и изпълнени следните минимални критерии:а) измерването и контролът в реално време на съответните характеристики на материалите и параметрите на процеса по време на производствения процес ("in-process") да се приемат като точна прогноза за характеристиките на крайния продукт;б) да се определи обоснована комбинация от оценяваните характеристики на материалите и контролираните параметри на процесите, използвана за заместване на изпитванията на крайния продукт, с помощта на научни доказателства, основани на познания за материалите, продуктите и процесите;в) комбинираните измервания на процесите (параметри на процесите и характеристики на материалите) и всички други данни от изпитванията, получени по време на производствения процес, е необходимо да осигуряват стабилна основа за ИОРВ и за решението за освобождаване на партидите.1.3. Стратегията за ИОРВ трябва да бъде интегрирана и контролирана чрез СКФП. Тя трябва да включва или да препраща към информация най-малко за следното:– управление на риска за качеството, включително процеса за оценка на риска, в съответствие с изискванията на глава първа, раздел I и глава втора, т. 2;– програма за контрол на промените;– стратегия за контрол;– специална програма за обучение на персонала;– политика за квалификация и валидиране;– система за управление на отклоненията/коригиращи и превантивни мерки;– процедура за действия при извънредни ситуации, като повреда на технологичен сензор/оборудване, използвани в производствения процес;– програма за периодичен преглед/оценяване на ефективността на плана за ИОРВ за непрекъснато осигуряване на качеството на продукта.1.4. В съответствие с принципите, описани в глава първа, раздел I, глава втора, т. 17, и глава трета, раздел XIII, програмата за контрол на промените е важна част от изпитването за освобождаване в реално време. Всяка промяна, която би могла да повлияе върху производството и изпитването на продуктите или върху валидирането на съоръженията, системите, оборудването, аналитичните методи или процесите, трябва да бъде оценена за евентуален риск за качеството на продуктите и въздействие върху възпроизводимостта на производствения процес. Всяка промяна трябва да бъде обоснована с прилагане на принципите за управление на риска за качеството и документирана. След въвеждането на промяната трябва да се направи оценка, за да се докаже, че няма непредвидено или вредно въздействие върху качеството на продукта.1.5. Трябва да се разработи стратегия за контрол не само за наблюдение на процеса, но и за поддържане определено състояние на контрол и гарантиране на постоянно производство на продукт с необходимото качество. Стратегията за контрол трябва да посочва и обосновава определените контролни параметри по време на процеса, характеристиките на материалите и показателите на процеса, които изискват наблюдение, и трябва да се основават на познанията за продукта, неговия състав и процеса. Стратегията за контрол е динамична и може да се променя през жизнения цикъл на продукта, което изисква прилагането на подхода за управление на риска за качеството. Стратегията за контрол също така трябва да включва план за вземане на проби и критериите за приемане/отхвърляне.1.6. Персоналът трябва да премине през специфично обучение за ИОРВ по отношение на технологиите, принципите и процедурите. Ключовият персонал трябва да има необходимия опит и познания за продуктите и процесите. Успешното прилагане на ИОРВ изисква участие на мултидисциплинарен екип със съответния опит по конкретни теми, като инженеринг, анализ, хемометрично моделиране или статистика.1.7. Важна част от стратегията за ИОРВ е политиката за валидиране и квалификация с насоки към съвременните аналитични методи. Особено внимание трябва да се обърне на квалификацията, валидирането и управлението на методите за анализ в реално време и онлайн, при които вземането на проби се осъществява непосредствено от производственото оборудване.1.8. Всяко отклонение или грешка в процеса трябва да се разследват подробно, както и всички неблагоприятни тенденции, показващи промяна в контрола, трябва да се проследяват по подходящ начин.1.9. Непрекъснатото проучване чрез събиране и анализ на данни през жизнения цикъл на продукта е важен елемент и трябва да се включи като част от СКФП. С напредъка на технологиите могат да се наблюдават някои тенденции в данните, които са приемливи за процеса към този момент. Производителите трябва да правят научна оценка на данните, ако е целесъобразно, съвместно с регулаторните органи, за да определят как и дали тези тенденции показват възможности за подобряване на качеството и/или постоянството на процеса.1.10. Когато ИОРВ е одобрено, може да се използва като рутинен метод за освобождаването на партиди. В случай че резултатите при ИОРВ са неуспешни или с тенденция за неуспех, този метод не може да бъде заменен с провеждането на изпитвания на крайния продукт. Всеки проблем трябва да бъде внимателно проучен, а решението за освобождаване на партиди трябва да е съобразено с проблема и резултатите от проучването, както и да е в съответствие с лиценза за употреба и изискванията за ДПП. Тенденциите трябва да се проследяват по необходимия начин.1.11. Характеристиките (например съответствието на състава), които са индиректно контролирани при прилагане на ИОРВ, също трябва да са включени в сертификата за анализ на партидите. Одобреният метод за изпитване на крайния продукт трябва да бъде посочен в сертификата, а резултатите да се представят като "съответства при изпитване", с бележка под линия: "контролирани с одобрени изпитвания за освобождаване в реално време".2. Параметрично освобождаване и стерилизация.2.1. Тук са представени насоките за параметрично освобождаване, което се определя като освобождаване на партида крайно стерилизиран продукт въз основа на прегледа на критичните параметри за контрол на процеса вместо да се изисква изпитване на крайния продукт за стерилност.2.2. Изпитването за стерилност на крайния продукт има ограничени възможности за откриване на микробиологично замърсяване (бионатоварване), тъй като се използват малък брой проби спрямо общия размер на партидата, както и това, че хранителната среда може да стимулира растежа само на някои, но не и на всички микроорганизми. Следователно изпитването на крайния продукт за стерилност дава възможност за откриване на по-големите пропуски в системата за осигуряване на стерилността (т.е. пропуски, които водят до замърсяване на голям брой единици от продукта в партидата и/или до замърсяване със специфични микроорганизми, чийто растеж се стимулира от използваната хранителна среда). За разлика от това данните, получени по време на in-process контрола (например бионатоварване на продукта преди стерилизацията или мониторинга на средата) и чрез мониторинг на съответните параметри по време на стерилизацията, може да предоставят по-точна и адекватна информация за осигуряване на стерилността на продукта.2.3. Параметричното освобождаване може да се прилага само за продукти, които се подлагат на стерилизация в крайната им опаковка, като се използва влажна топлина (пара), суха топлина или йонизираща радиация (дозиметрично освобождаване) в съответствие с изискванията на Европейската фармакопея.2.4. За да се приложи този метод, производителят трябва да има достатъчно дълъг производствен опит, приемлива история за съответствие с изискванията на ДПП и да разполага с надеждна програма за осигуряване на стерилност, за да се гарантира последователен контрол на процеса.2.5. Програмата за осигуряване на стерилност трябва да бъде документирана и да включва най-малко идентификация и мониторинг на критичните параметри на процеса, разработване и валидиране на процеса на стерилизация, валидиране на целостта на контейнерите/опаковките, контрол на бионатоварването, програма за мониторинг на средата, план за разделяне (сегрегация) на продуктите, оборудване, услуги, програма за проектиране и квалификация на съоръженията, програма за поддръжка и калибриране, програма за контрол на промените, обучение на персонала, както и управление на риска за качеството.2.6. Управлението на риска е основно изискване при параметричното освобождаване и трябва да се фокусира върху намаляване на факторите, които увеличават риска от невъзможност да се постигне и поддържа стерилност във всяка единица продукт от партидата. При разглеждане на нов продукт или процес за параметрично освобождаване трябва да се извърши оценка на риска по време на разработването на процеса, включително оценка на производствените данни от съществуващи продукти, ако е приложимо. Ако се разглежда съществуващ продукт или процес, оценката на риска трябва да включва оценка на наличните вече данни.2.7. Персоналът, участващ в процеса на параметрично освобождаване, трябва да има опит в следните области: микробиология, осигуряване на стерилност, инженеринг, производство и стерилизация. Квалификацията, опитът, компетентността и обучението на персонала, ангажиран в параметричното освобождаване, трябва да бъдат документирани.2.8. Всяка предложена промяна, която може да повлияе върху осигуряването на стерилността, трябва да се документира в системата за контрол на промените и да бъде прегледана от подходящ квалифициран персонал с необходимия опит в осигуряването на стерилност.2.9. Необходимо е да се разработи програма за мониторинг на микробиологичното замърсяване на продукта преди стерилизацията му, както и съответните компоненти, които да послужат за подпомогане на параметричното освобождаване. Бионатоварването трябва да се определя за всяка партида. Местата за вземане на проби от напълнените единици преди стерилизация трябва да се основават на най-лошия случай и да са представителни за партидата. Всички организми, открити по време на тестовете за бионатоварване, трябва да бъдат идентифицирани, за да се потвърди, че не са спорообразуващи, тъй като те могат да бъдат по-устойчиви на процеса на стерилизация.2.10. Бионатоварването на продуктите трябва да бъде сведено до минимум чрез подходящо проектиране на производствената среда и процесите с помощта на:– подходяща конструкция на оборудването и съоръженията, която позволява ефективно почистване, дезинфекция и хигиенизиране;– наличие на подробни и ефективни процедури за почистване, дезинфекция и хигиенизиране;– използване на микробни филтри, където е възможно;– наличие на производствени практики и процедури, които насърчават хигиената на персонала и налагат подходящ контрол на облеклото;– подходящи микробиологични спецификации за суровините, междинните продукти и помощните средства за процесите (например газове).2.11. За водни разтвори или други потенциално податливи на микробиологично замърсяване форми на продукти трябва да се определи времето между разтварянето на изходните суровини, филтрирането и стерилизацията, за да се сведе до минимум възможността за микробиологично замърсяване и увеличаване на ендотоксините (ако е приложимо).3. Процес на стерилизация.3.1. Квалификацията и валидирането са критични дейности, с които се гарантира, че оборудването, използвано за стерилизация, може да осигури по систематичен начин необходимите параметри, както и че устройствата за мониторинг осигуряват верификацията на процеса на стерилизация.3.2. Трябва да се планира периодично реквалифициране на оборудването и ревалидиране на процесите в съответствие с изискванията на глава трета, радел I и раздел XIII.3.3. Подходящото измерване на критичните показатели на процеса на стерилизацията е критично изискване на програмата за параметрично освобождаване. Трябва да се определят необходимите стандарти за устройствата, използвани за измерване на параметрите по време на процесите, а калибрирането им трябва да отговаря на националните или международните стандарти.3.4. Критичните параметри на процеса трябва да се определят, дефинират и да подлежат на периодична преоценка. Работният диапазон трябва да се определя въз основа на процеса на стерилизация, възможностите на процеса, границите на толеранс на калибриране и критичността на параметрите.3.5. Данните от мониторинга на стерилизатора трябва да показват, че валидираните условия, необходими за осъществяване на процеса, се постигат при всеки цикъл. Критичните процеси трябва да са обект на специално наблюдение по време на етапа на стерилизация.3.6. Записите на данните от стерилизацията трябва да включват всички критични параметри на процеса. Документацията за извършената стерилизация трябва да се проверява за съответствие със спецификациите от най-малко две независими системи. Тези системи могат да се състоят от двама души или от валидирана компютърна система плюс един човек.3.7. След като параметричното освобождаване е одобрено от регулаторния орган, решенията за освобождаване или отхвърляне на партидите трябва да се основават на одобрените спецификации и на прегледа на данните за контрол на критичните процеси. Всички рутинни проверки на стерилизатора, промените, отклоненията, непланираните и планирани дейности по поддръжката трябва да бъдат документирани, оценени и одобрени преди пускане на продуктите на пазара. При несъответствие с изискванията за параметрично освобождаване крайният продукт не може да бъде освободен, дори и да е преминал теста за стерилност.  |
| **Раздел XVI**(Нов – ДВ, бр. 104 от 2023 г., в сила от 15.12.2023 г.)Внасяне на ветеринарномедицински продукти 1. ОбхватНастоящият раздел определя изискванията за ДПП, приложими за притежателя на лиценза за производство/внасяне на ВМП, при внасяне на ВМП от страни извън Европейския съюз/Европейското икономическо пространство (ЕС/ЕИП). Всички приложими изисквания за ДПП за дейности, свързани с внасянето на ВМП, посочени в наредбата, също се прилагат. Настоящият раздел не се отнася за ВМП, които се внасят в ЕС/ЕИП единствено с цел износ и които не се преработват под никаква форма и не се пускат на пазара в ЕС/ЕИП.2. Принципи 2.1. За целите на настоящия раздел терминът "внасяне" се отнася за дейностите, свързани с физическо транспортиране на ВМП от страни извън територията на ЕС/ЕИП, като фискалните трансакции не попадат в обхвата на настоящия раздел. Сертифицирането от квалифицирано лице (КЛ) на дадена партида ВМП или потвърждението от КЛ при внасяне на насипни или междинни продукти се осъществява след физическия внос и митническото оформяне на митническата територия на страна от ЕС/ЕИП. Внесените насипни или междинни продукти може да преминат през допълнителни производствени операции съгласно лиценза за употреба на ВМП преди сертифицирането/потвърждаването от квалифицирано лице. Обектите, в които лицата осъществяват съответните дейности и носят конкретни отговорности за внасянето на ВМП, или насипните продукти, или междинните продукти, са:a) обект за физически внос; б) обект за сертифициране от КЛ на внесените партиди ВМП или потвърждаване от КЛ за насипни или междинни продукти, подлежащи на допълнителна обработка.Отговорностите, свързани с внасянето, се възлагат на лица, упълномощени от притежателя на лиценза за производство/внасяне на ВМП.2.2. Всички етапи от производството на внасяните ВМП, които се извършват в трети страни, трябва да са в съответствие с Европейското ръководство за ДПП или еквивалентни на него стандарти, както и с лиценза за употреба или съответното споразумение за качество, което е приложимо.2.3. За ВМП с лиценз за употреба в ЕС/ЕИП отговорността за пускането на продуктите на пазара е на притежателя на лиценза за употреба.2.4. Квалифицираното лице, което сертифицира партидата, трябва да гарантира, че всички ВМП, които се внасят в Съюза от трета страна, са произведени в съответствие с Европейското ръководство за ДПП или признати еквивалентни на него стандарти, а за продуктите, които имат лиценз за употреба, че са изпитани при вноса им в Съюза, освен ако са налице приложими споразумения между Съюза и съответната трета страна (напр. Споразумение за взаимно признаване или Споразумение за оценяване на съответствието и приемане на промишлени продукти, виж също раздел XIV).2.5. Изпитването на ВМП в страна от ЕС/ЕИП трябва да включва всички тестове, необходими за доказване, че ВМП отговаря на спецификациите, съгласно лиценза за употреба.2.6. Трябва да има сключени писмени споразумения съгласно глава първа, раздел VII между производителя, вносителя и притежателя на лиценза за употреба на ВМП съобразно конкретния случай. 3. Фармацевтична система по качество3.1. В обекта/обектите за осъществяване на дейностите по внасяне се прилага подходяща фармацевтична система по качество съгласно глава първа, раздел I в съответствие с извършваните дейности.3.2. В обекта, в който се сертифицират партиди от КЛ, трябва да се извършва преглед на качеството на продуктите (ПКП), включително на продуктите, внасяни с цел допълнителна обработка преди износ.3.2.1. Трябва да има сключени писмени споразумения, в които да са описани отговорностите на притежателя на лиценза за употреба, вносителя/вносителите, в обекта, в който се сертифицират партидите от КЛ, както и отговорностите на производителите от трети страни, във връзка с изготвянето на ПКП, съгласно изискванията на глава първа, раздел I.3.2.2. В допълнение към изискванията за извършване на ПКП, посочени в глава първа, раздел I, когато проби от внасяните продукти се вземат в третата страна съгласно глава трета, раздел XIV, ПКП трябва да включват и оценка на системата за вземане на пробите. Прегледът на качеството на продуктите трябва да включва и преглед на отклоненията, свързани с транспортирането на продуктите до мястото на сертифициране на партидата. Конкретните изисквания за вземане на пробите и транспортирането на внесените продукти са посочени в глава трета, раздел XIV.3.2.3. Като част от ПКП резултатите от изпитването на внесените продукти трябва да бъдат сравнявани с тези от сертификата за анализ, издаден от производителя на продуктите в третата страна. Всички отклонения или резултати извън тенденциите трябва да се документират. 4. Помещения и оборудване4.1. Обектът/обектите, в които се извършват дейности по внасяне, трябва да разполагат с подходящи помещения и оборудване с цел осигуряване извършването на съответните дейности съгласно изискванията на наредбата.4.2. След получаване внесените ВМП трябва да се съхраняват под карантина в обособени зони до освобождаването им за допълнителна обработка или до сертифицирането/потвърждаването им от КЛ съгласно приложимото в случая в съответствие с глава трета, раздел XIV. Всяка система, заместваща физическото поставяне под карантина, трябва да гарантира еквивалентно ниво на сигурност.5. Документация5.1. Притежателят на лиценза за производство/внасяне на ВМП, отговарящ за сертифицирането/потвърждаването на партидата от КЛ, трябва да разполага с пълна документация за партидата към момента на сертифицирането/потвърждаването й. Ако в процеса по внасяне участва и друг притежател на лиценз за производство/внасяне на ВМП, той трябва да има достъп до необходимата документация на партидата в съответствие с дейностите, които извършва, и в съответствие с отразеното в писмените споразумения между страните, участващи в процеса по внасяне.5.1.1. В обекта, в който се извършва сертифицирането/потвърждаването на партидите от КЛ, трябва да бъде налична частта от партидната документация, необходима за сертифицирането на партидата от КЛ, съгласно изискванията на глава трета, раздел XIV. Честотата на извършване на преглед на пълната партидна документация в обекта, отговарящ за сертифицирането/потвърждаването на партидата от КЛ, трябва да бъде съобразена с оценката на риска и определена във фармацевтичната система по качество. Необходимо е да са налични документални доказателства, потвърждаващи, че КЛ е сертифицирало партидата в съответствие с лиценза за употреба на ВМП и са взети предвид и други регулаторни ограничения (напр. когато Европейският сертификат за ДПП, издаден на производствения обект в третата страна, ограничава дейностите по отношение на конкретни производствени цехове/сгради).5.1.2. Документацията, съхранявана в обекта, в който се осъществява физическият внос, трябва да съдържа най-малко данните, свързани с транспорта и получаването на продукта (виж също глава трета, раздел XIV). 5.1.3. В обекта за сертифициране на партидите от КЛ трябва да бъдат на разположение за проверка всички документи, свързани с поръчките и доставките на ВМП, в които ясно се посочва:– обектът, от който е изпратен продуктът (произход на продукта);– обектът за физически внос;– данни за транспорта (включително маршрут и записи от проследяването на температурните стойности) и митническа документация (напр. опаковъчен лист; документация за товара; митническа декларация за внос).5.2. Документацията трябва да се съхранява съгласно изискванията на глава първа, раздел IV. Вносителят, отговорен за сертифицирането на партидите, трябва да гарантира, че производственият обект в третата страна прилага политика за съхранение на документацията, еквивалентна на изискванията в ЕС.5.3. Партидната документация, включително сертификатите за партидата, предоставени от производствения обект в третата страна, трябва да са във формат, разбираем за вносителя. При необходимост документите могат да бъдат предоставени на повече от един език с цел да се улесни разбирането.5.4. Трябва да са налице документални доказателства, че вносителят, отговорен за сертифициране на партиди от ВМП, е извършил оценка на производителя в третата страна и осъществява редовен надзор над дейността му посредством периодични проверки на място в обекта в третата страна, извършвани от негови представители или от изпълнител по договор, в съответствие с глава трета, раздел XIV, с оглед гарантиране, че внесените продукти са произведени в съответствие с европейските правила за ДПП или еквивалентни на тях изисквания, и в съответствие с лиценза за употреба за ВМП.5.5. Когато партидите са разделени и съответните им части се внасят поотделно, в обекта за сертифициране от КЛ трябва да е на разположение документация, удостоверяваща съответствието на частите с общото количество. Всяко несъответствие трябва да се проучва, за което е отговорно КЛ, сертифициращо партидата.6. Операции6.1. В обекта, в който се извършва сертифицирането на партидите от КЛ, трябва да е осигурено изпълнението на текуща програма за мониторинг на стабилността на продуктите съгласно изискванията на глава първа, раздел VI. Програмата за текуща стабилност може да се изпълнява в производствен обект в трета страна като дейност, възложена на подизпълнител, при условие че КЛ разполага с цялата необходима информация за гарантиране качеството на продукта. Информация за текущата програма за мониторинг на стабилността, като протоколи с резултати от изпитвания и доклади, трябва да е налична за проверка в обекта, в който се извършва сертифицирането от КЛ.6.2. Квалифицираното лице, сертифициращо партидата, потвърждава чрез проверките, които извършва, че всички знаци за безопасност, когато е приложимо, са поставени върху опаковката.6.3. Квалифицираното лице, сертифициращо партидата, отговаря, че референтните и музейните проби са взети в съответствие с изискванията на глава трета, раздел XII.7. Жалби, отклонения в качеството и изтегляне на продукти7.1. В обекта/обектите, в които се извършват дейностите по внасяне, трябва да се прилагат подходящи правила, валидни и за производителя от трета страна, и за притежателя на лиценза за употреба, отнасящи се до обработването на жалби, отклонения в качеството и изтегляне на продукти. Тези правила трябва да бъдат в съответствие с изискванията на глава първа, раздел VIII и да са посочени в договорите между страните. |
| **Глава четвърта**ДОКУМЕНТИ, СВЪРЗАНИ С ДОБРАТА ПРОИЗВОДСТВЕНА ПРАКТИКА |

|  |
| --- |
| **Раздел I**Основен документ на производствения обект1. Основен документ на производствения обект.1.1. Основният документ на производствения обект (Site master file) сеизготвя от фармацевтичния производител и трябва да съдържа информацияза политиката за управление на качеството, дейностите в производственияобект, производството и/или контрола на качеството на производственитеоперации, извършвани в обекта, и всички свързани с производствотопроцеси, извършвани в прилежащи или съседни сгради. Когато само част отпроизводствените процеси се извършва в производствения обект, основниятдокумент на производствения обект трябва да описва само тази част(напр. изпитвания, опаковане и т.н.).1.2. Основният документ на производствения обект трябва да предоставяна органите на БАБХ ясна информация за производителя и дейностите вобекта, свързани с ДПП, с оглед ефективно планиране и провеждане наинспекции за спазване на изискванията за ДПП.1.3. Основният документ на производствения обект трябва да съдържадостатъчно информация и да не е с обем, по-голям от 25 - 30 страницизаедно с приложенията. Когато е възможно, текстовите описания сезаменят с чертежи, планове и схеми. Основният документ напроизводствения обект и приложенията трябва да са лесно четливи иразбираеми при разпечатване във формат А 4.1.4. Основният документ на производствения обект трябва да е част отсистемата за управление на качеството на производителя и трябва да сеактуализира своевременно. Този документ трябва да има номер, дата навлизане в сила и дата, на която трябва да бъде прегледан заосъвременяване в съответствие с актуалната дейност на производственияобект. 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 производственияобект се прилагат за всички видове производствени операции (напр.производство, опаковане, етикетиране, изпитвания, преетикетиране,преопаковане на всички видове ВМП), както и при производството наактивни 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 ипроизводствените мощности, разположени в обекта;в) телефонен номер на производителя за 24-часова връзка за приемане насигнали за отклонения в качеството на продуктите или изтегляне напродукти от пазара;г) идентификационен номер на производствения обект (напр. GPS данни илидруга система за географска локализация, уникален идентификационенномер (D-U-N-S)[\*1]\_\_\_\_\_\_\_\_\_[\*1] Уникален идентификационен номер (D-U-N-S) се изисква за основендокумент на производствен обект, намиращ се извън територията на ЕС/ЕИП.2.1.2. Лицензирани производствени дейности в обекта за производство.2.1.2.1. Към основния документ на производствения обект се прилагакопие на валиден лиценз за производство, издаден от съответниякомпетентен орган (приложение 1), или препращане към базата данни наEudraGMP. Когато не се изисква издаване на лиценз за производство, товаобстоятелство трябва да бъде изрично посочено.2.1.2.2. Основният документ на производствения обект съдържа краткоописание на производството, вноса, износа, разпространението и другидейности, разрешени от съответен компетентен орган, както и разрешенитеза производство фармацевтични форми/дейности - когато не са включени влиценза за производство.2.1.2.3. Към основния документ на производствения обект се прилагасписък на видовете ВМП и/или активни субстанции, които се произвеждат вобекта (приложение 2) - когато не са включени в лиценза за производствоили в базата с данни на EudraGMP.2.1.2.4. Към основния документ на производствения обект се прилагасписък с проведените инспекции за спазване на изискванията за ДПП впроизводствения обект за последните 5 години с посочени дата наинспекцията, име на компетентния орган, извършил инспекцията, идържавата, от която е компетентният орган. Копие от актуален сертификат заДПП или препратка към базата данни на EudraGMP се прилагат (приложение3), ако са налични.2.1.3. Други производствени дейности, извършвани в производственияобект.Основният документ на производствения обект съдържа описание нанефармацевтичните 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, прилаганаот производителя, и информация за използваните стандарти;б) описание на отговорностите, свързани с поддържане на системата зауправление на качеството, включително и тези на ръководния персонал;в) информация за дейностите, за които обектът е акредитиран исертифициран, 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 ипрофесионален 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 квалифициранотолице при карантиниране и освобождаване на крайни продукти и оценка насъответствието на продукта с лиценза за употреба;г) описание на взаимодействията между упълномощените лица иликвалифицираните лица - когато тези лица са няколко;д) посочване дали прилаганата стратегия за контрол включва технологияза анализ на процеса (PAT) и/или система за параметрично освобождаванена партиди.2.2.3. Описание на системата за управление на доставчици и изпълнителипо договор, което съдържа:а) кратка информация за доставчиците и програмата за одитирането им;б) кратко описание на системата за одобряване на изпълнителите подоговор, производителите на активни субстанции и доставчиците наматериали с критично значение;в) мерките, които гарантират, че продуктите се произвеждат всъответствие с изискванията за ограничаване на трансмисивнитеспонгиформни енцефалопатии;г) мерките при съмнение или установяване на наличието на подправени илифалшифицирани продукти, насипни продукти (напр. неопаковани таблети),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 сключендоговор, с посочени адреси и координати за връзка, както и схема надоставките за извършване на възложени с договор дейности, свързани спроизводството и контрола на качеството - напр. стерилизация напървични опаковъчни материали, използвани в асептични производственипроцеси, изпитване на изходните суровини и материали и т.н. (приложение4).ж) кратко описание на отговорностите на възложителя и изпълнителя подоговора 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 закачеството, използвана от производителя;б) обхват и цели на управлението на риска за качеството, включителнократко описание на всички дейности, които се извършват на местно и накорпоративно ниво. Трябва да бъде посочено всяко прилагане на систематаза управление на риска за качеството за оценка на непрекъснатостта надоставките.2.2.5. Преглед на качеството на продукта - кратко описание наизползваните методологии.2.3. Информация за персонала.2.3.1. Прилага се схема на организационната структура на звената зауправление на качеството, производството и контрола на качеството, симената и длъжностите на ръководителите на тези звена, както и нависшия ръководен състав и квалифицираното лице - (приложение 5).2.3.2. Посочва се броят на служителите, работещи в звената зауправление 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 площи списък на сградите; когато производството на продукти е предназначеноза различни пазари - националния пазар, пазари в Европейската общност,пазари в САЩ и т.н., и се извършва в различни сгради на производственияобект, в списъка се посочва за кои пазари се произвеждат продукти всъответната сграда - когато не е посочено в информацията за контакт спроизводителя;б) кратко описание или план на производствените зони с посочване намащаба (архитектурни и инженерни чертежи не се изискват);в) технологична схема на производствените зони (приложение 6),показваща класификацията на помещенията, разликите в налягането междусъседните зони, както и производствените дейности (напр. смесване,пълнене, съхраняване, опаковане и т.н.);г) технологична схема на складовете и зоните за съхранение собозначение на специалните места за съхранение и работа със силнотоксични, опасни и сенсибилизиращи материали - когато има такива;д) кратко описание на специфичните условия за съхранение, които не сапосочени в технологична схема.2.4.1.1. Кратко описание на отоплителната, вентилационната иклиматичната система, което съдържа начините на подаване на въздух,поддържане на температура, влажност, разлики във въздушното налягане ициркулация 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. подаванена пара, компресиран въздух, химичен азот и др.).2.4.2 Описание на оборудването - списък на основното производствено илабораторно оборудване с идентифициране на критичните му точки(приложение 8).2.4.3. Почистване и хигиенизиране - кратко описание на методите започистване и хигиенизиране на повърхностите, които са в контакт спродукта (напр. ръчно или автоматизирано почистване и т.н.).2.4.4. Компютризирани системи - описание на критичните по отношение наДПП компютризирани системи (с изключение на системите за програмиранена контролното оборудване и за управление на процеси).2.5. Описание на документацията, което съдържа:а) описание на системата за документиране (напр. електронно или ръчновъвеждане);б) списък с видовете документи/записи, наименованието и адреса наобекта, в който се съхранява документацията, и времето, необходимо задоставяне на документите от архива - когато документите се съхраняватили архивират извън производствения обект (включително данни зафармакологична 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 сепроизвеждат в обекта;б) описание на дейностите с токсични или опасни субстанции (напр. силнодействащи активни субстанции или такива със сенсибилизиращи свойства);в) списък на видовете продукти, които се произвеждат в специалнопредназначени мощности или на кампаниен принцип - когато такивапродукти се произвеждат;г) информация за прилагане на технология за анализ на процеса (PAT) -когато такава технология се използва, и обща оценка на съответнитетехнологии и на свързаните с тях компютризирани 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 заскладирането, 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, материалии крайни продукти.2.7. Данни за контрола на качеството - описание на дейностите законтрол на качеството в производствения обект, свързани с провеждане наизпитвания 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, свързанас 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 запроизводство и т.н.), както и местонахождение на дейността на фирмите(САЩ, Европейския съюз, Европейското икономическо пространство), накоито 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 повреме на транспортиране (напр. мониторинг на температурата);г) данни за организацията на разпространение на продуктите и начинитеза тяхното проследяване;д) данни за предприетите мерки, които гарантират, че продуктите напроизводителя няма да попаднат в нелегална мрежа за разпространение.2.8.2. Информация за оплаквания, отклонения в качеството на продукта иизтегляне на продукти - кратко описание на системата за приемане иобработване на жалби и сигнали, сигнали за отклонения в качеството напродукта и изтегляне на продукти от пазара.2.8.3. Информация за самоинспекции - кратко описание на системата засамоинспекции с акцентиране върху критериите за определяне на зоните отпроизводствения обект, в които ще се извършват планови инспекции,практическото им изпълнение и последващите действия. |
| **Раздел II**Управление на риска за качеството1. Въведение.1.1. Принципите на управление на риска за качеството се прилагатефективно в много области на бизнеса, държавното управление, включващофинанси, застрахователно дело, професионална безопасност, общественоздраве, фармакологична бдителност, както и от компетентните органи,които контролират тези дейности. Въпреки че има някои примери заизползване на управление на риска за качеството във фармацевтичнатаиндустрия, те са ограничени и не обхващат цялостната система.Значимостта на системите по качество във фармацевтичния сектор е факт иуправлението на риска за качеството е неотменна част от ефективнатасистема по качество.1.2. Рискът за качеството е комбинация от възможности за възникване навреди, както и степента на тези вреди. Изграждането на общи понятия зауправление на риска за всички дружества е трудно, тъй като всекиотделен производител степенува и оценява по различен начин възможносттаза възникване на потенциалните вреди. Въпреки сложната структура нафармацевтичния сектор, който включва голям брой дружества, пациенти,практикуващи лекари, както и правителството и индустрията, защитата напациентите чрез управление на риска за качеството е от първостепеннозначение.1.3. Производството и употребата на ВМП (включително на съставките му)е свързано с някаква степен на риск. Рискът за качеството е само единкомпонент от цялостния риск. Качеството на продукта трябва да сеподдържа през целия период на употребата му, така че параметрите, важниза качеството, да останат постоянни и сходни с тези, определени приклиничното изпитване. Ефективният подход на управлението на риска закачеството по време на проучването и производството за идентифициране иконтрол на възможни проблеми в качеството може да осигури висококачество на ВМП. Използването на управлението на риска за качествотоможе да улесни вземането на решение при реално възникване на проблем.Ефективното управление на риска за качеството спомага за по-информирании по-добри решения, може да даде на компетентните органи по-голямасигурност за възможността на дружеството да се справи с потенциаленриск и да подобри обхвата и нивото на прекия държавен контрол.1.4. Целта на този раздел е да предложи систематизиран подход къмуправлението на риска за качеството. Този раздел служи за основа илиизточник, който е независим, поддържа други ICH документи по качествотои допълва съществуващите практики по качество, изисквания, стандарти иръководства във фармацевтичната индустрия и опазване на околната среда.Той осигурява специфично ръководство за принципите и някои методи зауправление на риска за качеството, които могат да осигурят по-ефективнии логични решения, свързани с риска, както от страна на компетентнитеоргани, така и на индустрията по отношение на качеството насубстанциите и ВМП в периода на употреба на продукта. Той не епредвиден да създава нови регулаторни очаквания извън съществуващитеизисквания.1.5. Невинаги е подходящо и необходимо да се използва формален процесза управление на риска (използвайки признати методи, вътрешнипроцедури, включително стандартни оперативни процедури). Допуска сеизползване на неформални процеси за управление на риска (емпиричниначини и/или вътрешни процедури). Подходящото прилагане на управлениетона риска за качеството може да улесни, но не отменя задължението наиндустрията да спазва нормативните изисквания и не заместванеобходимата комуникация между индустрията и компетентните органи. |
| 2. Обхват.Този раздел съдържа принципи и примери за методи за управлението нариска за качеството, които могат да се приложат в различните аспекти нафармацевтичното качество. Тези аспекти включват развитие, производство,разпространение, както и инспекция и преглед на процесите през периодана използване на субстанциите, ВМП, биологичните и биотехнологичнитепродукти (включително използване на изходни суровини, разтворители,ексципиенти, 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 въввръзка със защитата на пациента; иб) ниво на усилия, ред и документиране на управлението на риска закачеството, 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 времена използването му.Модел за управление на риска за качеството е представен на диаграмата(фигура 1). Могат да бъдат използвани и други модели. Акцентът на всекикомпонент от диаграмата може да е различен във всеки отделен случай, ноедин надежден процес включва разглеждане на всички компоненти съсстепен на подробност, съответстваща с конкретния риск.Фигура 1: Общ преглед на типичен процес за управление на риска закачеството.Моментите за вземане на решения не са показани на диаграмата, защоторешенията могат да се вземат по всяко време на процеса. Възможно е тезирешения да бъдат върнати към предишната стъпка и да бъде потърсенадопълнителна информация за коригиране на моделите на риска или запрекратяване на процеса по управление на риска въз основа на информацияв подкрепа на такова решение.Забележка. "Неприемлив" в диаграмата не се отнася до нормативниизисквания и до необходимостта от ревизиране на процеса по оценка нариска.4.1. Отговорности.Дейностите по управление на риска за качеството обикновено, ноневинаги, се предприемат от екипи. Екипите включват експерти отподходящи области (отдел по качество, отдел за търговско развитие,инженерни специалисти, управленско звено, производствени звена,специалисти по продажбите, юристи, статистици и клиницисти), както испециалисти с познания в управлението на риска за качеството.Лицето, което взема решения, трябва да:а) поема отговорност за координиране на управлението на риска закачеството между различните дейности, отдели и тяхната организация; иб) гарантира, че процесът по управлението на риска за качеството едефиниран, 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, създаденида координират, улесняват и подобряват научно обосновани решения поотношение на риска. Възможните стъпки за започване и планиране напроцеса за управлението на риска за качеството могат да включват:а) формулиране на проблема и/или въпроса за риска, включително ивъзможните предпоставки за риск;б) събиране на информация и данни за възможна вреда, увреждане иливлияние върху човешкото здраве;в) избор на ръководител и необходими средства;г) определяне на срокове, възможност и подходящо ниво на решения запроцеса на оценка на риска.4.3. Оценка на риска.4.3.1. Оценката на риска се състои от идентифициране на опасностите ипроучване на риска, свързан с тях. Оценката на риска започва с добреформулирано описание на проблема или въпрос за риска. За да бъдеразбран въпросът за риска, той трябва да е правилно формулиран, както иинформацията, необходима за правилно адресиране на въпроса, като сеизбере подходящ метод за управлението му (виж примерите в т. 5). Трипомощни въпроса могат да улеснят определянето на риска:а) какво може да се случи;б) каква е вероятността да се случи, ив) какви ще са последствията, ако се случи.4.3.2. Определянето на риска е системно използване на информация заидентифициране на опасностите, свързана с въпроса за риска, илиописание на проблема. Информацията може да включва данни от предишнипериоди, теоретичен анализ, мнения и предложения от фармацевтичнатаиндустрия. Идентификацията на риска кореспондира с въпроса "Какво есгрешено", включвайки определяне на възможните последствия. Товаосигурява основа за по-нататъшни стъпки в процеса на управлението нариска за качеството.4.3.3. Анализът на риска е пресмятане на риска, свързан сидентифицираните опасности. Това е качествен или количествен процес напресмятане вероятността от възникване на вреди и тяхната степен. Принякои методи за управление на риска възможността за определяне навредния фактор също се приема за фактор при преценяване на риска.4.3.4. При изчисляване на риска се съпоставят определеният и оцененриск и предварително определените критерии за риск. Вземат се предвидсилата на фактите при отговорите и на трите фундаментални въпроса,посочени по-горе.При извършване на ефективна оценка на риска яснотата на данните е отзначение, тъй като определя качеството на резултата. Разкриването напредположения и основателни източници ще повиши доверието в тозирезултат и/или ще помогне за определяне на неговото ограничаване.Несигурността се дължи на комбинация от непълни данни за процеса инеговата очаквана и неочаквана променливост. Типични източници занесигурност са пропуски във фармацевтичните познания и в разбирането напроцесите, източници на вреда (възможни грешки в процеса, източници напроменливост) и вероятността за откриване на проблема.Резултатът от оценката на риска е количествено изчисление на риска иликачествено описание на степента на риск. Когато рискът е изразенколичествено, се използва цифрово изражение на вероятността.Алтернативно рискът може да се изрази с използване на количественихарактеристики (напр. "висок", "среден" или "нисък"), които трябва дасе определят възможно по-детайлно.Понякога резултатът от оценка на риска се използва за по-нататъшноопределяне на степента на риска. При количественото определяне на рискаоценката включва вероятността за специфична последователност и набор отриск генериращи обстоятелства. Количествената оценка на риска еприложима за подробно заключение. Някои методи за определяне на рискаизползват сравнителна мярка за риска, която включва много степени ивероятности в една обща оценка на сравнителния риск. Междинните стъпкив процеса могат да включват количествено измерване на риска.4.4. Контрол на риска.4.4.1. Контролът на риска включва вземане на решения за намаляванеи/или приемане на риска. Целта на контрола на риска е той да бъденамален до допустимо ниво. Степента на положените усилия за контролатрябва да е пропорционална на значимостта на риска. Лицата, вземащирешения, 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, иг) дали новите определени рискове са резултат от контрола на вечеопределените рискове.4.4.2. Намаляването на риска се фокусира върху смекчаването илиизбягването на риска, когато той надхвърля определеното допустимо ниво.Намаляването на риска може да включва действия, предприети засмекчаване на тежестта и вероятността на вредата. Процеси, коитоподобряват откриването на опасностите и риск за качеството, могат да сеизползват като част от стратегията за контрол на риска. Въвеждането намерки за намаляване на риска може да представи нови видове риск всистемата или увеличаване на значимостта на вече съществуващи видовериск. Необходимо е да се ревизира оценката на риска за определяне иизчисляване на всяка възможна промяна в него след въвеждане на процесаза намаляването му.4.4.3. Приемането на риска е решението да се приеме рискът. То може дае формално решение за приемане на остатъчен риск или пасивно решение, вкоето остатъчният риск не е определен. За някои видове вреди инай-добрите практики по управление на риска може да не го елиминиратизцяло. При тези обстоятелства може да се съгласува приемането наподходящата стратегия за управление на риска за качеството, за да сесведе рискът до допустимо ниво. Това допустимо ниво зависи от многопараметри 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 нариска между вземащите решение и останалите. Страните могат дакомуникират на всеки етап от процеса. Резултатът от процеса науправление на риска за качеството трябва да е съпроводен с комуникацияи да бъде документиран. Комуникацията може да включва следнитезаинтересовани страни: компетентни органи, индустрия, дружества,потребители и др. Включената в комуникацията информация може да есвързана с вида, съществуването, вероятността, тежестта, допустимостта,контрола, третирането, разпознаваемостта или други аспекти на риска.Комуникация се извършва за всеки приет риск. Комуникацията междуфармацевтичната индустрия и компетентните органи по отношение вземанетона решения при управление на риска за качеството се осъществява поначини, определени в законодателството.4.6. Преглед на риска.4.6.1. Управлението на риска трябва да е неделима част от процеса поуправление на качеството. Трябва да се въведе механизъм за преглед инаблюдение на събитията.Резултатът от процеса по управление на риска трябва да подлежи напреглед, като се вземе предвид опитът и нововъведенията. Следзапочването му процесът за управление на риска за качеството трябва дапродължи да се използва за събития, които могат да окажат въздействиевърху първоначалното решение за управление на риска за качеството,независимо дали тези събития са планирани (напр. резултати от прегледна продукта, инспекции, одити, контрол на промените), или не сапланирани (напр. при разследване на причините за несъответствието,изтегляне на продукт и др.). Честотата на всеки преглед трябва да еопределена спрямо нивото на риск. Прегледът на риска може да включвапреоценка на решенията за допустимост на риска. |
| 5. Методология на управлението на риска.5.1. Управлението на риска за качеството включва научни и практическиподходи за вземането на решения и документирани, прозрачни,възпроизводими методи за завършване на етапите в процеса на управлениена риска за качеството, основани на съвременно познание за оценка навероятността, тежестта и разпознаваемостта на риска.5.2. Рискът за качеството се оценява и ръководи по неформални начини(емпирично, с вътрешни процедури), основани на компилация отнаблюдения, тенденции и друга информация. Този подход продължава даосигурява полезна информация, която се използва при обработка на жалбии сигнали, дефекти в качеството, отклонение и разпределение насредствата.5.3. Индустрията и компетентните органи могат да оценят и ръководятриска с използване на познати методи за управление на риска,включително и стандартни оперативни процедури. Тук са представени някоиот 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 зауправлението на риска за качеството и поддържащите статистически методимогат да се използват в комбинация (оценка на вероятния риск).Комбинираната употреба осигурява гъвкавост, която може да улесниприлагането на принципите на управлението на риска за качеството. |
| 6. Интегриране на управлението на риска за качеството въвфармацевтичната индустрия и регулаторните операции.6.1. Управлението на риска за качеството е процес, който включванаучнообосновани и практически решения, когато са интегрирани всистемите по качество. Ефективното прилагане на управлението на рисказа качеството не освобождава индустрията от задължението да спазванормативните изисквания. Ефективното управление на риска за качествотоулеснява вземането на по-добри и информирани решения, осигурява накомпетентните органи по-голяма увереност за работа с потенциалния риски може да повлияе на нивото и обхвата на директния държавен контрол.Управлението на риска за качеството оптимизира използването насредствата от всички заинтересовани страни.6.2. Обучението на персонала във фармацевтичната индустрия и наслужителите на компетентните органи в управление на риска за качествотоосигурява по-добро разбиране на процесите за вземане на решение и давасигурност в изхода при управлението на риска.6.3. Управлението на риска за качеството трябва да се интегрира всъществуващите дейности и да се документира. В т. 8 са представенипримерни ситуации, в които управлението на риска за качествотопредоставя информация, която може да бъде използвана в редицафармацевтични дейности. Тези примери са илюстративни и не бива да сесчитат за списък, изчерпващ всички възможности. Тези примери неформулират 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 етикетиране.6.4.1.2. Примери за регулаторни операции: инспекции и дейности пооценка.6.5. Докато регулаторните решения се вземат на регионална основа,разбирането и прилагането на принципите на управление на риска закачеството улеснява взаимната увереност и спомага за вземане наобосновани решения от компетентните органи на базата на полученаинформация. Това сътрудничество може да се окаже важно в развитието наполитиката и ръководството, които интегрират и поддържат практиките зауправление на риска за качеството. |
| 7. Методи и средства за управление на риска.Целта е да се осигури общ преглед и референтни документи за някоиосновни методи, които могат да се използват за управление на риска закачеството от индустрията и компетентните органи. Важно е да сеотбележи, че нито един метод или набор от методи не е напълно приложимкъм всяка една възникнала ситуация, при която се прилага процедурата зауправление на риска за качеството.7.1. Методи за улесняване на управлението на основния риск.Някои от по-елементарните методи, използвани за структуриране науправлението на риска чрез организиране на данните и улесняване привземането 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 итехния възможен ефект върху изхода и/или представянето на продукта.Установяването на грешка в процеса може да бъде използвано занамаляване на риска за елиминиране, ограничаване, намаляване иликонтролиране на потенциалните грешки. Методът за анализ на грешки сеосновава на разбирането на продукта и процесите, като методологичноразбива анализа на комплекс от процеси на по-малки, подлежащи науправление етапи. Този метод е инструмент за обобщаване на важнитепричини и факторите, предизвикващи тези грешки, и възможния ефект оттях.7.2.2. Потенциални области на прилагане.7.2.2.1. Методът за анализи на грешки и ефектите от тяхното възникванеможе да се използва за създаване на приоритети в риска и за наблюдениена ефективността на дейностите по контрола на риска.7.2.2.2. Методът за анализи на грешки и ефектите от тяхното възникванеможе да се приложи за оборудване и мощности и да се използва за анализна 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 катооснова за проектиране или за по-нататъшен анализ или управление наресурсите.7.3. Режим на грешки, ефектите от тях и критични анализи.7.3.1. Методът за анализи на грешки и ефектите от тяхното възникванеможе да бъде разширен, като се включи проучване на степента на тежестна последствията, вероятностите за възникване, както и възможността затяхното установяване, като по този начин се превръща в анализ на режимна грешки, ефектите от тях и критични анализи. За да бъде извършенанализът, трябва да има установени спецификации на продукта илипроцеса. С този анализ може да се идентифицират места, където евъзможно извършването на допълнителни превантивни действия занамаляване на риска до минимум.7.3.2. Потенциални области на прилагане.7.3.2.1. Режимът на грешки, ефектите от тях и критични анализи трябвада се прилага във фармацевтичната промишленост при грешки и рискове,свързани с производствените процеси. Данните от анализа представляватотносителен "резултат" за риска за всеки режим на грешки, който сеизползва 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 нафункционалността на даден продукт или процес. Те могат да оценяватгрешки на системата (или подсистема) една по една, но могат дакомбинират и множество причини за грешки чрез идентифициране напричинно-следствените връзки. Резултатите се представят образно подформа на дърво на грешките. На всяко ниво от дървото комбинациите нарежими на грешки се описват с логически знак за действие (напр. "и","или" и т.н.). Анализът се основава на експертното разбиране на даденпроцес 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 заустановяване на пътищата до основната причина на грешката. Този анализсе използва за разследване на рекламации или отклонения, за да сеустанови тяхната основна причина и да се гарантира, че предвиденитеподобрения ще решат проблема и няма да доведат до други проблеми (т.е.решаване на един проблем с цената на предизвикване на друг). Анализътна дървото на грешките представлява ефективен инструмент за оценка натова, как множество фактори оказват въздействие върху даден проблем.Резултатът от анализите включва визуално представяне на грешки. Той еполезен както за оценката на риска, така и за разработване на програмиза контрол.7.5. Анализ на опасностите и контрол на критичните точки (НАССР).7.5.1. Анализът на опасностите и контрол на критичните точки есистематизиран, 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 напродукта.7.5.2. Анализът на опасностите и контрол на критичните точки се състоиот следните стъпки:а) извършване на анализ на опасността и определяне на превантивни меркиза 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 еустановено, че има промяна при критичните точки за контрол;е) създаване на система за проверка на ефективността на HACCP 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 дасе използва за идентифициране и управление на рисковете, свързани сфизични, химични и биологични опасности (включително и микробиологичнозамърсяване). Този анализ е най-полезен, когато познаването напроцесите и продуктите е достатъчно детайлно, така че да осигуривъзможност за идентифициране на критичните точки. Резултатът от тозианализ представлява информация за управление на риска, която улесняванаблюдението на критичните точки не само в производствения процес, но ив 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 рисковитесъбития се причиняват от отклонения от проекта или работните цели. Тозианализ представлява методичен подход за идентифициране на опасноститечрез 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 напотенциалните отклонения от обичайната употреба или целите, предвиденив проекта. Често се използва екип от хора с експертна квалификация иопит, оценяващи проекта на процеса или продукта и неговото прилагане.7.6.2. Потенциални области на прилагане.Анализът на риска при работоспособност се прилага при производственипроцеси, включително при възлагателно производство, както и придоставчици, оборудване и съоръжения за лекарствени субстанции. Тозианализ е използван първоначално и във фармацевтичната индустрия заоценка на безопасността на процеса. Както и при HACCP, резултатите отанализа на риска при работоспособността представляват списък с критичниоперации за управление на риска. Това улеснява редовното наблюдение накритичните точки в производствения процес.7.7. Предварителен анализ на риска.7.7.1. Това е метод, основан на прилагане на предишен опит или познанияза риска или за грешки при идентифициране на бъдещи рискове, опасниситуации и събития, които могат да предизвикат вреда, както и преценкана вероятността от поява при дадена дейност, мощности, продукти илисистема. Методът се състои от:а) идентификация на възможностите за възникване на рисковото събитие;б) качествена оценка на степента на възможното увреждане или щети наздравето, които могат да възникнат;в) сравнително подреждане на опасностите чрез използване на комбинацияот 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 съществуващисистеми или определяне на опасности с предимство, когатообстоятелствата не позволяват употребата на по-детайлен техническиметод. Този анализ може да се използва за продукт, процес, проекти насъоръжения, както и за оценка на видове опасности, общи за видапродукт, за класа продукт и за конкретния продукт. Този анализ сеприлага в ранния етап на развитие на проект, когато има малкоинформация за детайлите на проекта или оперативните процедури ипредшества по-нататъшни изследвания. Опасността, установена прианализа, впоследствие се оценява и с други методи за управление нариска.7.8. Определяне на степента и филтриране на риска.7.8.1. Определянето на степента и филтрирането на риска е метод засравнение и класиране на риска. Определяне на степента на риска засложни системи изисква оценка на много разнообразни количествени икачествени 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, койтовпоследствие може да бъде използван за класифициране на рисковете. Заприспособяване на определянето на степента на риска към целите науправлението 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 заопределяне предимството на производствени обекти за инспекция откомпетентните органи или от индустрията. Този метод е приложим и приситуации, в които е трудно да се дефинират и сравняват рисковитефактори чрез използване на един метод. Този метод е полезен и прикомплексната количествена и качествена оценка на риска в еднаорганизация.7.9. Помощни статистически средства. |
| Помощните статистически средства поддържат и улесняват управлението нариска за качеството. Те подобряват ефективната обработка на данни иопределянето значимостта на данните и улесняват вземането на решения.Някои от принципните статистически средства, които обикновено сеизползват във фармацевтичната индустрия, са:7.9.1. Контролни диаграми:а) диаграми за контрол на допустимостта (съгласно ISO 7966);б) контролни диаграми със средноаритметично и предупредителноопределени 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 закачеството.Целта е да се идентифицира потенциалната употреба на принципите иметодите на управлението на риска за качеството от индустрията икомпетентните органи. Изборът на специални методи за управление нариска зависи от специфични фактори и обстоятелства.Тези примери илюстрират целите и посочват потенциалните области наприлагане на управлението на риска за качеството, като не създават новиправила, различни от нормативните изисквания.8.1. Управление на риска за качеството като част от интегрирана системапо управление на качеството.8.1.1. Документация.Преглед на актуалните интерпретации и прилагане на регулаторнитеочаквания.Трябва да бъде определена необходимостта от разработване на стандартниоперативни процедури, указания, ръководства и т.н.8.1.2. Обучение и образование.8.1.2.1. Трябва да бъде определена необходимостта от провеждане наначално и последващо обучение за повишаване професионалнатаквалификация, опит и работни навици, както и от периодична оценка напредишни обучения (ефективност).8.1.2.2. Трябва да се извърши идентификация на обучението, опита,подготовката, квалификацията и физическите възможности на персонала занадеждно изпълнение на операциите, без странични фактори да оказватвлияние върху качеството на продукта.8.1.3. Отклонения в качеството.8.1.3.1. Трябва да бъде осигурена база за идентифициране, оценка икомуникация при потенциална възможност за влияние върху качеството приочаквано отклонение в качеството, рекламации, отклонения, разследвания,неотговарящи на спецификацията резултати и др.8.1.3.2. Трябва да се улеснят комуникациите с контролните органи пририск и при определяне на подходящи действия при значителни недостатъцив 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 надружеството или лабораторията;в) яснота на действията на дружеството в управлението на риска закачеството;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 основенперсонал;к) опит в производството на продукта (честота, обем, брой произведенипартиди);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 интерпретацияна резултатите с отклонения в данните при прегледа на качеството напродукта.8.1.5.2. Трябва да се извършва интерпретация на данните от наблюдението(поддържане на оценката за приложимостта на ревалидирането илипромените при вземане на проби).8.1.6. Управление и контрол на промените.8.1.6.1. Необходимо е управление на промените, основани на познания иинформация, събрана при усъвършенстване на ВМП и по време напроизводството.8.1.6.2. Трябва да се извършва оценка на влиянието на промените, коитовлияят на годността на крайния продукт.8.1.6.3. Трябва да се извършва оценка на влиянието върху качеството напродукта вследствие на промени в мощностите, оборудването, материалите,процесите или техническо преместване.8.1.6.4. Трябва да бъдат определени подходящи действия, предхождащивъвеждането на промяна (допълнителни изпитвания, реквалификация,ревалидация или комуникация с компетентните органи).8.1.7. Извършване на подобрения.Постоянното подобрение на процесите по време на периода на употреба напродукта трябва да бъде улеснено. |
| 9. Управление на риска за качеството като част от регулаторнитеоперации.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 чрезоценка на интензивността на инспекциите.9.1.2. Трябва да се извършва оценка на значимостта на установените повреме 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 отфармацевтичната индустрия, включително на информацията за фармацевтичниразработки.9.1.5. Оценка на влиянието на предложените промени.9.1.6. При обмена на информация между инспекторите и оценителите рискъттрябва да се идентифицира с цел осъществяване на ефективен контролвърху него (параметрично освобождаване, аналитична технология напроцеса). |
| 10. Управление на риска за качеството като част от разработването напродукта.10.1. Трябва да се осигури създаване на качествен продукт с постояннипоказатели при изпълнението на производствените процеси.10.2. Необходимо е увеличаване на познанията върху представянето напродукта по отношение широк спектър от свойства (напр. разпределение начастиците, съдържание на влага, течливост), възможности и параметри напроцеса.10.3. Трябва да се извърши оценка на критичните свойства на изходнитесуровини, разтворителите, активните субстанции, помощните вещества иопаковъчните материали.10.4. Трябва да се изготвят подходящи спецификации, да се извършиидентификация на критичните параметри на процеса и контрола напроизводството (използване на информация от проучвания при разработванена ВМП, характеризиращи качеството, както и възможността за контрола импо време на производствения процес).10.5. За намаляване променливостта на качествените свойства трябва дасе 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 исъоръжения.11.1. Проектиране на сгради и оборудване.11.1.1. Когато се проектират сгради и оборудване, трябва да сеопределят 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 подходящпри контакт с продукта материал (напр. неръждаема стомана, уплътнители,смазка).11.1.3. Трябва да се определят подходящи средства (пара, газ, източникна енергия, компресиран въздух, източник на нагряване, вентилация иклиматизация на въздуха, вода).11.1.4. Трябва да се осигури необходимата поддръжка на съответнотооборудване (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, включителнохимични, микробиологични и физични (напр. чрез осигуряване на подходящопредпазно облекло и хигиена).11.1.5.2. Трябва да се защити средата от опасности, свързани спроизвеждания продукт (напр. от персонала или от възможно кръстосанозамърсяване).11.1.6. Квалификация на съоръженията, оборудването и производственитесредства.Трябва да се определи обхватът и степента на квалификация насъоръженията, 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 спредвидената употреба (напр. многократна или еднократна употреба,производство на партиди или непрекъснато производство).11.1.7.2. Трябва да се определят приемливи граници за валидиране напочистването.11.1.8. Калибриране и превантивна поддръжка.Трябва да се изготвят подходящи графици за калибриране и поддръжка наоборудването.11.1.9. Компютризирани системи и оборудване, управлявано от компютър.11.1.9.1. Трябва да се определят конфигурацията и видът на компютърнияхардуер 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 наматериалите.12.1. Оценка на доставчици и производители по възлагателен договор.Трябва да се извършва оценяване на доставчиците и производителите повъзлагателен 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 насинтез, срок на годност).12.3. Употреба на суровините и материалите.12.3.1. Трябва да се прецени дали е подходящо да се използват суровинии материали под карантина (напр. за допълнителна вътрешна обработка).12.3.2. Трябва да се прецени целесъобразността за извършване наповторна обработка, преработка, както и за използването на върнатипродукти.12.4. Условия на съхранение, логистика и разпространение.12.4.1. Трябва да се установи адекватността на организацията надейностите за осигуряване поддържането на подходящи условия засъхранение и транспортиране (напр. температура, влажност, конструкцияна контейнерите).12.4.2. Трябва да се установи ефектът на несъответствията в условиятана съхранение и транспортиране (напр. управление на студената верига)върху качеството на продукта.12.4.3. Трябва да се поддържа инфраструктурата (напр. капацитет заосигуряване на подходящи условия на транспортиране, междинносъхранение, работа с опасни материали и контролирани вещества,освобождаване от митници).12.4.4. Трябва да има информация за наличността на фармацевтичнитепродукти (напр. определяне степента на рисковете за снабдителнатаверига). |
| 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 запроверка, квалификация и валидиране (напр. методи за анализ, процеси,оборудване и методи за почистване).13.1.2. Трябва да се определи степента на дейностите вследствие навалидирането (напр. вземане на проби, наблюдение и повторно валидиране).13.1.3. Трябва да се направи разграничение между критичните инекритичните етапи на процеса за улесняване на валидирането.13.2. Вземане на проби за извършване на контрол по време напроизводствения процес (in-process).13.2.1. Трябва да се оцени честотата и обхватът на контролнитеизпитвания, извършвани по време на процеса.13.2.2. Трябва да се оцени и обоснове използването на технология заанализ на процесите заедно с параметричното освобождаване иосвобождаването 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 контроли изпитване на стабилността.14.1. Резултати, неотговарящи на спецификациите.Трябва да се идентифицират потенциалните основни причини и коригиращидействия при проучването на резултатите, неотговарящи на спецификациите.14.2. Повторно изпитване и срок на годност.Трябва да се оцени адекватността на съхранението и изпитването намеждинните продукти, помощните вещества и изходните суровини иматериали. |
| 15. Управление на риска за качеството като част от опаковането иетикетирането.15.1. Проект на опаковката.Трябва да се създаде проект на външна опаковка за защита на продукт спървична опаковка (напр. за да се гарантира автентичността на продуктаи четливостта на етикета).15.2. Избор на система на затваряне на контейнера.Трябва да се определят критичните параметри на системата за затварянена контейнери.15.3. Контрол на етикетите.Трябва да се прилагат процедури за контрол на етикетите с целнедопускане смесване на етикети за различни продукти, както и смесванена различни варианти на един и същ етикет. |
| **Раздел ІІІ**(Нов – ДВ, бр. 91 от 2014 г., в сила от 4.11.2014 г.)Международни хармонизирани изисквания за сертифициране на партиди1. Общи положенияВ съответствие със споразуменията за взаимно признаване, сключени между Европейския съюз и трети страни, се изисква прилагането на сертификационна схема за лекарствените продукти във връзка със спазване на принципите за ДПП. Партиден сертификат за лекарствен продукт се изисква също при сключени споразумения за оценка на съответствието и одобряването на индустриални продукти и други свързани с ДПП споразумения между Европейския съюз и трети страни.Всяка партида ВМП, доставяна между страни, участващи в споразуменията, трябва да е съпроводена от партиден сертификат, издаден от производителя й в страната износител.Всички производствени обекти, участващи в производството на партидата, трябва да се намират на територията на страната, която издава сертификата, или на територията на друга страна, участваща в споразумението за взаимно признаване. В съответствие със споразумението за оценка на съответствието и одобряването на индустриални продукти между Европейския съюз и Израел всички места за контрол на качеството трябва да се намират на територията на Израел или на държава – членка на ЕС.Партидният сертификат се издава след провеждане на пълни количествени и качествени изследвания на активните субстанции и ексципиентите от съществено значение, за да се гарантира, че качествата на продукта отговарят на изискванията на лиценза му за употреба в страната вносител. С партидния сертификат се удостоверява, че партидата отговаря на съответните спецификации и е произведена съгласно изискванията на лиценза за употреба на ВМП в страната вносител, използвани са утвърдените аналитични методи и получените резултати отговарят на изискванията за този ВМП. Сертификатът съдържа текст, в който се посочва, че партидната документация, свързана с производството, опаковането и контрола на качеството, е проверена и отговаря на изисквания за ДПП. Сертификатът се подписва от лицето, отговорно за сертифициране на партидата, и потвърждава, че същата е освободена за продажба, доставяне и/или износ. Вносителят трябва да разполага със сертификата за освобождаване на партидата ВМП, издаден от страната износител, и да го съхранява. При поискване този сертификат се предоставя на регулаторните власти в страната вносител. Партидният сертификат потвърждава съответствието на дадена партида ВМП с изискванията за ДПП и с лиценза за употреба на продукта и позволява на вносителя да не я подлага на повторни контролни изпитвания.Когато е приложимо, партиден сертификат може да се издава и за междинен, насипен или частично опакован продукт, както и за активни субстанции, предназначени за производство на ВМП, или за ВМП в процес на разработване и предназначени за клинични изпитвания. |
| 2. Партидният сертификат трябва да съдържа следната информация:а) данни за производителя на партидата в страната износител;б) наименование на продукта;в) страна вносител;г) номер на лиценза за употреба или номер на разрешителното за клинични изпитвания;д) концентрация/активност;е) фармацевтична форма;ж) вид и размер на опаковката;з) партиден номер;и) дата на производство;к) дата на изтичане срока на годност;л) име, адрес и номер на лиценза на всеки обект за производство и контрол на качеството на партидата;м) номер и дата на сертификата за Добра производствена практика на всеки обект за производство и контрол на качеството на партидата или препращане към базата данни EudraGMP;н) резултати от извършените анализи;о) допълнителна информация (например условия за съхранение и транспортиране);п) становище от лицето, подписващо сертификата, съдържащо следния текст: "Декларирам, че съдържащата се в този сертификат информация е вярна и точна. Партидата ВМП е произведена, опакована, етикетирана и подложена на анализи за контрол на качеството в посочените в този сертификат обекти, в съответствие с изискванията на Добрата производствена практика, приложими в страната износител, и в съответствие с условията на лиценза за употреба на ВМП или спецификациите за ВМП в процес на разработване в страната вносител. Партидната документация, свързана с производството, опаковането и контрола на качеството, е проверена и отговаря на изисквания за ДПП.";р) име и длъжност на лицето, което разрешава освобождаването на партидата;с) дата и подпис на лицето, което разрешава освобождаването на партидата. |