

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
УКРАЇНИ З ПИТАНЬ
БЕЗПЕЧНОСТІ ХАРЧОВИХ
ПРОДУКТІВ ТА ЗАХИСТУ
СПОЖИВАЧІВ

Держпродспоживслужба
вул. Б. Грінченка, 1, м. Київ, 01001
тел. 279-12-70, факс 279-48-83
web: www.consumer.gov.ua
код ЄДРПОУ 39924774
e-mail: info@consumer.gov.ua



STATE SERVICE OF
UKRAINE ON FOOD SAFETY
AND CONSUMER
PROTECTION
SSUFSCP

1, B.Hrinchenko str., Kyiv 01001
tel. +38(044)279-12-70
fax +38(044)279-48-83
web: www.consumer.gov.ua
e-mail: info@consumer.gov.ua

27.12.2017 № 602-1121-16/16285

На № _____ від _____

Державна регуляторна служба
України

Щодо переузгодження проекту наказу

Державна служба України з питань безпеки харчових продуктів та захисту споживачів надсилає на переузгодження опрацьований з Міністерством юстиції України проект наказу Міністерства аграрної політики та продовольства України "Про затвердження Положення про основні вимоги до виробництва ветеринарних препаратів та Правил належної виробничої практики ветеринарних препаратів" та просить переузгодити проект наказу в дводенний термін.

Додаток: проекти на ___ арк. в 1 прим.

Перший заступник Голови

Андрій ЖУК





МІНІСТЕРСТВО ЮСТИЦІЇ УКРАЇНИ

вул. Городецького, 13, м. Київ, 01001
Тел.: +380 44 278-37-23, факс: + 380 44 271-17-83
E-mail: themis@minjust.gov.ua
http://www.minjust.gov.ua
Код ЄДРПОУ 00015622

Міністерство аграрної політики та
продовольства України

05.12.2017 № 21941-0-26-17/10.1

На № _____

Про повернення нормативно-
правового акта на доопрацювання

Згідно з наказом Міністерства юстиції від 04 грудня 2017 року № 3857/5 «Про повернення нормативно-правового акта без державної реєстрації для доопрацювання» повертаємо без державної реєстрації для доопрацювання наказ Міністерства аграрної політики та продовольства 10 листопада 2017 року № 606 «Про затвердження Положення про основні вимоги до виробництва ветеринарних препаратів та Правил належної виробничої практики ветеринарних препаратів» з метою приведення його у відповідність до вимог чинного законодавства, правил нормопроектувальної техніки і правоприєму. надання висновку Секретаріату Урядового уповноваженого у справах Європейського суду з прав людини Міністерства юстиції України щодо відповідності нормативно-правового акта положенням Конвенції про захист прав людини і основоположних свобод та практиці Європейського суду з прав людини та погодження з Міністерством економічного розвитку і торгівлі України, Державною службою України з питань праці, Міністерством соціальної політики України, Міністерством охорони здоров'я України, Міністерством регіонального розвитку, будівництва та житлово-комунального господарства України, Державною інспекцією ядерного регулювання України, Спільним представницьким органом сторони роботодавців на національному рівні, Спільним представницьким органом репрезентативних всеукраїнських об'єднань профспілок на національному рівні та переузгодження з Державною регуляторною службою України, Державною службою України з питань безпечності харчових продуктів та захисту споживачів.

Одночасно зазначаємо, що відповідно до пункту 11¹ Положення про державну реєстрацію нормативно-правових актів міністерств, інших органів виконавчої влади, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 28 грудня 1992 року № 731, у разі повернення нормативно-правового акта без державної реєстрації суб'єкт нормотворення повинен врахувати всі висловлені органом державної реєстрації зауваження та усунути виявлені порушення і протягом місяця повторно подати акт на державну реєстрацію або надати органу реєстрації копію документа про скасування такого акта.

Термін доопрацювання – до 03 січня 2018 року.

Додатки:

1. Оригінал нормативно-правового акта та його завірена копія на 348 арк.
2. Копія наказу Мін'юсту від 04 грудня 2017 року № 3857/5 на 1 арк.
3. Копія висновку про доопрацювання нормативно-правового акта на 7 арк.
4. Оригінали аркушів погоджень та листи до них на 6 арк.

Директор Департаменту реєстрації
та систематизації правових актів

Карнаух І.В.
271-15-51

Н.А. Железник

150944



ДЕРЖАВНА РЕГУЛЯТОРНА СЛУЖБА УКРАЇНИ

01011, м. Київ, вул. Арсенальна, 9/11

тел. (044) 254-56-73, факс 254-43-93

e-mail: inform@dkrp.gov.ua

Від _____ № _____

Рішення № 456 від 17.10. 2017 р.
про погодження проекту регуляторного акта

Державною регуляторною службою України відповідно до Закону України «Про засади державної регуляторної політики у сфері господарської діяльності» розглянуто проект наказу Міністерства аграрної політики та продовольства України «Про затвердження Положення про основні вимоги до виробництва ветеринарних препаратів та Правил належної виробничої практики ветеринарних препаратів» (далі – проект наказу), а також документи, що додаються до проекту наказу, подані листами Міністерства аграрної політики та продовольства України від 14.08.2017 № 37-30-7/18987 та від 25.09.2017 № 37-60-7/21959.

Під час знаходження на погодженні проект наказу був доопрацьований головним розробником у робочому порядку за результатами проведеної узгоджувальної наради.

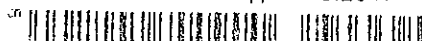
За результатами проведеного аналізу доопрацьованого проекту наказу та відповідного аналізу регуляторного впливу на відповідність вимогам статей 4, 5, 8 і 9 Закону України «Про засади державної регуляторної політики у сфері господарської діяльності», та керуючись частиною п'ятою статті 21 цього Закону, Державною регуляторною службою України

вирішено:

погодити доопрацьований проект наказу Міністерства аграрної політики та продовольства України «Про затвердження Положення про основні вимоги до виробництва ветеринарних препаратів та Правил належної виробничої практики ветеринарних препаратів».

Голова

Ксенія Любіна

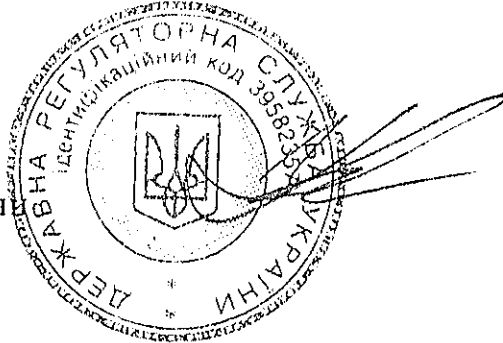


АРКУШ ПОГОДЖЕННЯ

проекту наказу Міністерства аграрної політики та продовольства України
«Про затвердження Положення про основні вимоги до виробництва ветеринарних
препаратів та Правил належної виробничої практики ветеринарних препаратів»

ПОГОДЖЕНО:

Голова Державної
регуляторної служби України



Ксенія Ляшкіна



МІНІСТЕРСТВО АГРАРНОЇ ПОЛІТИКИ ТА ПРОДОВОЛЬСТВА УКРАЇНИ

Н А К А З

10. 11. 2017

Київ

№ 606

Про затвердження Положення
про основні вимоги до виробництва
ветеринарних препаратів та Правил
належної виробничої практики
ветеринарних препаратів

Відповідно до статті 17 та пункту 3 статті 66 Закону України “Про ветеринарну медицину”, пункту 8 Положення про Міністерство аграрної політики та продовольства України, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 25 листопада 2015 р. № 1119, з метою забезпечення державного контролю та нагляду за виробництвом та обігом ветеринарних препаратів,

НАКАЗУЮ:

1. Затвердити такі, що додаються:
 - 1) Положення про основні вимоги до виробництва ветеринарних препаратів;
 - 2) Правила належної виробничої практики ветеринарних препаратів.
2. Департаменту тваринництва забезпечити у встановленому порядку подання цього наказу на державну реєстрацію до Міністерства юстиції.
3. Цей наказ набирає чинності з дня його офіційного опублікування, крім:

пункту 6 глави 2 підрозділу 4, пунктів 2, 3 глави 5 підрозділу 5, пункту 6 глави 6 підрозділу 6 розділу II Правил належної виробничої практики ветеринарних препаратів, які набирають чинності з 1 червня 2018 року;

пунктів 1 - 4 глави 5 підрозділу 1 розділу II та пунктів 1 - 3 глави 6 підрозділу 1 розділу II Правил належної виробничої практики ветеринарних препаратів, які набирають чинності з 1 червня 2019 року;

підрозділів 1 “Виробництво стерильних ветеринарних препаратів (окрім ветеринарних імунобіологічних засобів)”; 2 “Виробництво ветеринарних імунобіологічних засобів”; 9 “Кваліфікація і валідація” розділу III Правил належної виробничої практики ветеринарних препаратів, а також всіх пунктів розділу II Правил належної виробничої практики ветеринарних препаратів, що стосуються кваліфікації та валідації, які набирають чинності з 1 січня 2023 року.

4. Контроль за виконанням цього наказу лишаю за собою.

Перший заступник Міністра



Максим МАРТИНЮК

ПОЯСНЮВАЛЬНА ЗАПИСКА

до проекту наказу Міністерства аграрної політики та продовольства України “Про затвердження Положення про основні вимоги до виробництва ветеринарних препаратів та Правил належної виробничої практики ветеринарних препаратів”

1. Обґрунтування необхідності прийняття наказу

Проект наказу Міністерства аграрної політики та продовольства України “Про затвердження Положення про основні вимоги до виробництва ветеринарних препаратів та Правил належної виробничої практики ветеринарних препаратів” (далі – проект наказу) розроблено з метою впровадження галузевої співпраці, зазначеної в Указі Президента України від 11.06.1998 № 615/98 “Про затвердження стратегії інтеграції України до Європейського Союзу”, відповідно до Закону України “Про Загальнодержавну програму адаптації законодавства України до законодавства Європейського Союзу”, на виконання пункту 62 Всеохоплюючої стратегії імплементації Глави IV (Санітарні та фітосанітарні заходи) Розділу IV “Торгівля і питання, пов’язані з торгівлею” Угоди про асоціацію між Україною, з однієї сторони, та Європейським Союзом, Європейським Співтовариством з атомної енергії і їхніми державами-членами, з іншої сторони схваленої розпорядженням Кабінету Міністрів України від 24.02.2016 № 228-р та необхідний для забезпечення виробництва ветеринарних препаратів за вимогами міжнародного стандарту – належної виробничої практики, адаптованого до національних вимог усіх серій одного і того ж ветеринарного препарату, які виробляються на підприємствах.

Наразі в Україні немає законодавчої та нормативної бази, яка регулює виробництво саме ветеринарних препаратів за принципами належної виробничої практики. Тому прийняття цього наказу має важливе значення для забезпечення потреб ветеринарної медицини якісними та ефективними препаратами. У свою чергу, це важливо для якості харчових продуктів тваринного походження, призначених для споживання людьми, оскільки продуктивні тварини отримують для лікування і профілактики захворювань вітчизняні ветеринарні препарати, ефективність і безпека яких може бути оцінена тільки клінічними методами, а не біофармацевтичними чи біологічними, які є економічно обґрунтованими та дозволяють оберігати здоров’я тварин із позицій біоетики. Прийняття цього нормативного-правового акта має важливе значення для промислового виробництва ветеринарних препаратів, а відтак – високоякісних харчових продуктів тваринного походження.

2. Мета і шляхи її досягнення

Проект наказу розроблено з метою встановлення та дотримання уніфікованих вимог до постійного процесу виробництва та контролю якості вітчизняних ветеринарних препаратів, і зменшення ризиків на будь-якому етапі фармацевтичного виробництва, які не можуть бути усунені при випробуванні готового продукту.

3. Правові аспекти

Перелік нормативно-правових актів, що діють у відповідній сфері:

Закон України “Про ветеринарну медицину”;

Директива 2001/82/ЄС Європейського парламенту та Ради від 6 листопада 2001 року про Кодекс Спільноти щодо ветеринарних лікарських засобів;

Директива Комісії 91/412/ЄЕС від 23 липня 1991 року стосовно принципів та робочих вказівок належної виробничої практики для ветеринарних препаратів.

4. Фінансово-економічне обґрунтування

Реалізація наказу не потребує додаткових матеріальних та інших витрат.

5. Позиція заінтересованих органів

Проект наказу потребує погодження з Мінекономрозвитку, Державною регуляторною службою України, МОЗ України, Мінсоцполітики, Мінрегіони, Держатомрегулювання, Державною службою України з питань праці, Спільним представницьким органом сторони роботодавців на національному рівні, Спільним представницьким органом репрезентативних всеукраїнських об'єднань профспілок на національному рівні та підлягає державній реєстрації в Міністерстві юстиції України.

6. Регіональний аспект

Проект наказу не стосується питання розвитку адміністративно-територіальних одиниць.

6¹. Запобігання дискримінації

У проекті наказу відсутні положення, які містять ознаки дискримінації. Громадська антидискримінаційна експертиза проекту акта не проводилася.

7. Запобігання корупції

Проект наказу не містить правил і процедур, які можуть містити ризики вчинення корупційних правопорушень.

Проект наказу не потребує проведення громадської антикорупційної експертизи.

8. Громадське обговорення

З метою отримання зауважень та пропозицій громадськості проект наказу розміщено на офіційному веб-сайті Державної служби України з питань безпечності харчових продуктів та захисту споживачів www.consumer.gov.ua та на офіційному веб-сайті Міністерства аграрної політики та продовольства України www.minagro.gov.ua, розділ “Регуляторна політика”.

9. Позиція соціальних партнерів

Проект наказу не стосується соціально-трудової сфери.

10. Оцінка регуляторного впливу

Прийняття зазначеного проекту наказу відповідає загальним принципам державної регуляторної політики.

10¹. Вплив реалізації акта на ринок праці

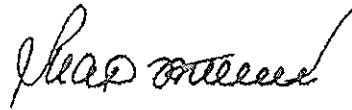
Відсутній вплив реалізації проект наказу на ринок праці.

11. Прогноз результатів

Реалізація наказу Міністерства аграрної політики та продовольства України “Про затвердження Положення про основні вимоги до виробництва ветеринарних препаратів та Правил належної виробничої практики ветеринарних препаратів” дасть можливість вітчизняним підприємствам-виробникам ветеринарних препаратів бути конкурентоспроможними серед інших виробників, оскільки їх продукти більш високої якості поступатимуть на вітчизняний, а в подальшому і на міжнародний ринки, що забезпечить потреби

ветеринарної медицини у якісних і безпечних ветеринарних препаратах, які у свою чергу сприятимуть отриманню високоякісних харчових продуктів тваринного походження, а також ефективному виконанню Угоди про асоціацію між Україною та Європейським Союзом.

Перший заступник Міністра



Максим МАРТИНЮК

" 02 " березня 2017 р.

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства аграрної політики
та продовольства України
№ _____

ПОЛОЖЕННЯ

про основні вимоги до виробництва ветеринарних препаратів

I. Загальні положення

1. У цьому Положенні викладено основні вимоги до виробництва ветеринарних препаратів.

2. У цьому Положенні терміни вживаються в таких значеннях:

виробник ветеринарних препаратів – суб'єкт господарювання незалежно від організаційно-правової форми та форми власності, який здійснює хоча б один із етапів виробництва ветеринарних препаратів, субстанцій або їх комбінацій, включаючи пакування або фасування;

уповноважена особа виробника ветеринарних препаратів (далі – Уповноважена особа) – особа, яка має необхідну освіту та кваліфікацію відповідно до кваліфікаційних вимог, визначених чинним законодавством України з питань виробництва і контролю якості ветеринарних препаратів та практичний досвід роботи за фахом не менше двох років; відповідає за

функціонування фармацевтичної системи якості кожної серії ветеринарного препарату, зокрема відповідно до вимог чинного законодавства України;

забезпечення якості продукту – сукупність організаційних заходів, здійснених з метою забезпечення необхідної якості ветеринарних препаратів для їх використання за призначенням;

належна виробнича практика (Good Manufacturing Practice, GMP) – сукупність організаційно-технічних вимог і правил, яка є частиною системи забезпечення якості і гарантує, що ветеринарні препарати постійно виробляються і контролюються відповідно до стандартів якості, які відповідають їх призначенню, та відповідно до вимог реєстраційного досьє, матеріалам досліджуваного ветеринарного препарату для клінічних випробувань або специфікації на цю продукцію.

3. Виробник ветеринарних препаратів повинен гарантувати, що кожен етап виробництва здійснюється відповідно до Правил належної виробничої практики, затверджених наказом Міністерства аграрної політики та продовольства України від 10 листопада 2017 року № 606 “Про затвердження Положення про основні вимоги до виробництва ветеринарних препаратів та Правил належної виробничої практики ветеринарних препаратів”.

4. Виробник ветеринарних препаратів повинен гарантувати, що всі виробничі процеси, здійснюються відповідно до належної виробничої практики та інформації, зазначеної у поданому відповідно до вимог чинного законодавства реєстраційному досьє та заявці на реєстрацію ветеринарного препарату.

5. Виробник ветеринарних препаратів повинен регулярно переглядати методи виробництва, враховуючи та використовуючи наукові, технічні та програмні інновації. У разі необхідності внесення змін до реєстраційного досьє, заявка на внесення таких змін повинна бути подана до компетентних органів.

II. Принципи та правила належної виробничої практики

1. Управління якістю, персонал

1. Виробник ветеринарних препаратів повинен розробити та впровадити ефективну систему забезпечення якості продукції.

2. На кожній виробничій ділянці виробник ветеринарних препаратів повинен мати у своєму розпорядженні достатню кількість компетентного та відповідно кваліфікованого персоналу для досягнення цілей забезпечення якості продукції.

3. Обов'язки персоналу, включаючи Уповноважену(их) особу(іб), яка відповідає за впровадження і дієвість належної виробничої практики, повинні бути визначені в посадових інструкціях. Організаційна структура та посадові інструкції повинні бути затверджені відповідно до внутрішніх процедур виробника ветеринарних препаратів.

4. Персонал повинен мати достатньо повноважень для належного виконання своїх обов'язків.

5. Персонал повинен одержати початкове навчання і проходити подальше навчання, включаючи теорію і застосування концепції забезпечення якості і належної виробничої практики та дотримуватись розроблених програм з гігієни праці, адаптованих до визначених видів роботи. До цих програм навчання входять методики, що здоров'я, гігієни та одягу персоналу.

2. Приміщення та обладнання

1. Приміщення та виробниче обладнання повинні бути розміщені, спроектовані, збудовані, адаптовані та підтримуватись відповідно до призначених операцій.

2. Планування, проектування та експлуатація повинні бути спрямовані на зведення до мінімуму ризику появи помилок, забезпечення ефективного очищення та обслуговування для запобігання контамінації, перехресної контамінації (крос-контамінації) та будь-якого небажаного впливу на якість ветеринарного препарату.

3. Приміщення та обладнання, призначені для використання в процесі виробничих операцій, які мають вирішальне значення для якості ветеринарних препаратів, повинні відповідати належним характеристикам.

3. Документація

1. Виробник ветеринарних препаратів повинен створити і підтримувати систему управління документацією, засновану на специфікаціях, виробничих рецептурах та технологічних інструкціях та інструкціях з пакування, методиках, протоколах та записах, що охоплюють виконання різних технологічних операцій, що виконуються. Документи мають бути зрозумілими, без помилок та актуалізованими. Необхідно мати попередньо розроблені методики для виробничих операцій та встановлені процедури і умови для загальних операцій виробництва поряд із конкретними документами для виробництва кожної серії. Ця система управління документацією повинна давати можливість відстежити історію виробництва кожної серії. Зокрема, документацію на всю серію необхідно зберігати впродовж щонайменше 1 року після закінчення терміну придатності цієї серії.

2. У разі коли замість письмових документів використовуються системи електронної, фотографічної або іншої обробки даних, виробник ветеринарних препаратів повинен провести валідацію таких систем, щоб продемонструвати, що відповідні дані будуть збережені впродовж усього необхідного періоду зберігання, але не менше трьох років. Дані, збережені цими системами, мають

бути доступними та викладені у зрозумілій формі. Дані, що зберігаються в електронній формі, повинні бути захищеними від втрати або пошкодження (зокрема, за допомогою дублювання або резервної копії та передачі на іншу систему зберігання).

4. Виробництво

1. Будь-які виробничі процеси повинні здійснюватися відповідно до попередньо встановлених інструкцій і процедур та відповідно до належної виробничої практики.

2. Щоб уникнути перехресної контамінації і плутанини, повинні бути вжиті відповідні технічні та/або організаційні заходи.

3. Будь-яке нове виробництво ветеринарних препаратів або значна зміна технологічного процесу виробництва повинні пройти валідацію (підтвердження). Критичні стадії технологічного процесу повинні піддаватися періодичній ревалідації.

5. Контроль якості

1. Виробник ветеринарних препаратів повинен створити та підтримувати роботу відділу контролю якості. Цей відділ повинна очолювати особа, яка має кваліфікацію відповідно до Правил належної виробничої практики ветеринарних препаратів, затверджених наказом Міністерства аграрної політики та продовольства України від 10 листопада 2017 року № 606 та бути незалежним від інших відділів.

2. Відділ контролю якості повинен мати в своєму розпорядженні належним чином укомплектовану і обладнану одну або більше лабораторій контролю якості, для проведення необхідної оцінки та досліджень вхідних матеріалів, матеріалів для упакування, проміжних та кінцевих продуктів.

3. При заключному контролі кінцевого продукту перед його збутом або дистрибуцією, додатково до аналітичних результатів, відділ контролю якості повинен враховувати основну інформацію щодо умов виробництва, результатів контролю в процесі виробництва, перевірки виробничих документів та відповідності продуктів їх специфікаціям (включаючи стан кінцевого упакування готового продукту).

4. Зразки кожної партії кінцевих продуктів потрібно зберігати не менше 1 року (2 роки для активnodіючих субстанцій) після закінчення терміну придатності. Усі ці зразки повинні зберігатись для передачі на вимогу компетентних органів.

5. Для ветеринарних препаратів, які виробляються за індивідуальними замовленнями або у малих кількостях, або мають особливі умови зберігання, за згодою з компетентними органами, можуть бути визначені інші умови відбору або зберігання зразків.

6. Робота згідно з контрактом

1. Будь-який виробничий процес або операція, пов'язані з виробництвом та які проводять згідно з контрактом, повинні бути предметом письмового контракту між замовником та виконавцем.

2. У контракті повинна бути чітко визначена відповідальність кожної сторони, зокрема дотримання вимог належної виробничої практики виконавцем, а також спосіб, у який Уповноважена особа, відповідальна за випуск кожної серії, повинна здійснювати всі свої обов'язки.

3. Виконавець не повинен укладати субдоговір на будь-яку роботу, доручену йому замовником, без письмового дозволу замовника.

4. Виконавець повинен дотримуватись принципів та правил належної виробничої практики та під час інспектувань, надавати документи які передбачені правилами належної виробничої практики.

7. Скарги та відкликання продукції

1. Виробник повинен впроваджувати систему обліку та розгляду скарг (рекламацій), а також ефективну систему негайного відкликання продукції у будь-який час, впродовж дистрибуції ветеринарного препарату. Будь-яка скарга (рекламація) щодо дефектів якості повинна бути зареєстрована та досліджена виробником. Виробник повинен повідомляти компетентні органи про будь-який дефект якості, що може спричинити відкликання або обмеження поставок. Наскільки це можливо, потрібно також вказувати країни призначення продукції.

8. Самоінспектування

1. Виробник повинен проводити регулярні самоінспектування, які становлять частину системи забезпечення якості для контролю за впровадженням та дотриманням належної виробничої практики, для внесення необхідних корегувальних заходів. Необхідно здійснювати реєстрацію таких самоінспектувань та будь-яких подальших корегувальних заходів.

**Заступник директор департаменту -
начальник відділу Департаменту
тваринництва**

О.О. Альшанова

ЗАТВЕРДЖЕНО

Наказ Міністерства аграрної політики
та продовольства України

№ _____

**ПРАВИЛА НАЛЕЖНОЇ ВИРОБНИЧОЇ ПРАКТИКИ
ВЕТЕРИНАРНИХ ПРЕПАРАТІВ**

І. ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ

1. Ці Правила розроблені з урахуванням вимог Закону України “Про ветеринарну медицину” та Директиви Комісії від 23 липня 1991 року щодо принципів і робочих вказівок належної виробничої практики для ветеринарних препаратів (91/412/ЕЕС), що встановлює принципи та правила належної виробничої практики (GMP) лікарських засобів для застосування у ветеринарії.

2. Ці Правила встановлюють вимоги до виробництва ветеринарних препаратів, що виготовляються в Україні для продажу на внутрішньому ринку та з метою експорту, а також до ветеринарних препаратів, що імпортуються в Україну.

3. Розділ II цих Правил поширюється на виробництво ветеринарних препаратів, включаючи їх повне або неповне виробництво, а також різні процеси фасування, пакування чи маркування. Крім того, вони поширюються на всі серійні виробництва ветеринарних препаратів, а також на виробництво ветеринарних препаратів для клінічних випробувань.

4. Розділ III цих Правил поширюється на конкретні стадії та процеси виробництва ветеринарних препаратів. Документи, що входять до частин 1 і 2, поширюються на виробництво ветеринарних препаратів незалежно від форми власності, а також на відповідні підприємства-виробники, продукція яких імпортується в Україну.

5. Ці Правила не поширюються на питання охорони праці, промислової та екологічної безпеки, які визначаються іншими нормативними документами та законодавством України.

6. Правила застосовуються для побудови фармацевтичної системи якості й організації належного виробництва ветеринарних препаратів; технічного переоснащення підприємств-виробників ветеринарних препаратів і сертифікації виробництв на добровільній основі.

7. Терміни у цих Правилах вживаються в таких значеннях:

активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ, лікарська речовина, діюча речовина, субстанція) – будь-яка речовина чи суміш речовин, що призначена для використання у виробництві ветеринарного препарату і під час цього використання стає його активним інгредієнтом;

аналіз ризику – метод оцінки та характеристики критичних параметрів функціонування обладнання чи процесу;

антигени – речовини (наприклад, токсини, чужорідні білки, бактерії, клітини тканин), здатні викликати специфічні імунні реакції;

антитіло – білки, що продукуються В-лімфоцитами, які зв'язуються зі специфічними антигенами. Антитіла, отримані від ряду клонів лімфоцитів, вироблених в організмі людини і тварин у відповідь на епітопи більшості “чужорідних” молекул;

атестація виробництва – комплексна перевірка відповідності матеріально-технічної бази, технічного забезпечення, нормативної та нормативно-технічної документації, рівня професійної підготовки персоналу, організаційних заходів та обладнання, спрямованих на виробництво ветеринарних препаратів та здійснення контролю за якістю ветеринарних препаратів;

баланс – співвідношення між кількістю продукції або матеріалів, виготовлених або використаних теоретично і фактично, з обов'язковим урахуванням звичайного відхилення;

біореактор – замкнена система, така, як ферментер, у яку вводять біологічні агенти поряд з іншою сировиною таким чином, що це призводить до їхнього розмноження або продукування ними інших речовин шляхом взаємодії з іншою сировиною. Біореактори зазвичай оснащені регулюючими і контролюючими приладами, а також пристосуваннями для з'єднання, додаванням і видаленням речовин;

валідація – дії, які відповідно до принципів належної виробничої практики свідчать, що певна методика, процес, обладнання, сировина, діяльність або система дійсно дають очікувані результати (див. також термін “кваліфікація”);

валідація очищення – документоване підтвердження того, що затверджена процедура очищення забезпечуватиме таку чистоту обладнання, яка необхідна для виробництва ветеринарних препаратів;

валідація процесу – документоване підтвердження того, що процес, який відбувається в межах встановлених параметрів, може здійснюватися ефективно та з відтворюваними результатами і призводить до отримання

ветеринарного препарату, що відповідає заздалегідь встановленим специфікаціям і характеристикам якості;

валідація перспективна – валідація, що здійснюється до початку серійного виробництва продукції, призначеної для продажу;

валідація супутня – валідація, що здійснюється під час серійного виробництва продукції, призначеної для продажу;

валідація ретроспективна – валідація процесу у разі препарату, який уже розміщений на ринку, на підставі зібраних даних про виробництво, випробування і контроль серій;

валідація повторна, ревалідація – повторення валідації процесу для забезпечення гарантії того, що зміни процесу/обладнання, внесені відповідно до процедур контролю змін, не вплинули несприятливо на характеристики процесу та якість препарату;

ветеринарний препарат – термін вжито у значенні, визначеному в статті 1 Закону України “Про ветеринарну медицину”;

ветеринарний препарат рослинного походження – ветеринарний препарат, що містить як активні інгредієнти речовини винятково рослинного походження або препарати, виготовлені з рослин; будь-який ветеринарний препарат, що містить як діючі речовини винятково одну чи кілька рослинних субстанцій або один чи кілька рослинних препаратів, або одну чи кілька таких рослинних субстанцій у комбінації з одним чи кількома такими рослинними препаратами;

випуск за параметрами – система випуску, яка гарантує, що продукція має необхідну якість, на підставі інформації, отриманої під час виробничого процесу, а також на підставі відповідності певним вимогам GMP, що стосуються випуску за параметрами;

виробник ветеринарних препаратів – суб’єкт господарювання незалежно від організаційно-правової форми та форми власності, який здійснює хоча б один із етапів виробництва ветеринарних препаратів, субстанцій або їх комбінацій, у тому числі пакування або фасування;

виробництво за принципом “кампаній” – послідовне виробництво ряду серій тієї самої продукції за даний період часу за умови суворого дотримання вжитих заходів контролю перед переходом на виробництво іншої продукції. Різну продукцію не виробляють одночасно, але можуть виробляти на тому самому обладнанні;

виробництво ветеринарних препаратів – це діяльність, пов’язана із серійним випуском ветеринарних препаратів, яка включає всі або хоча б одну з операцій щодо технологічного процесу, контролю якості, видачі Уповноваженою особою дозволу на випуск (реалізацію) серії, а також закупівлі матеріалів і продукції, зберігання, оптової торгівлі (дистрибуції) ветеринарних препаратів власного виробництва;

виробник за контрактом – виробник, який виконує певний вид виробничої діяльності за дорученням первинного виробника;

вихідна сировина – будь-яка речовина, що використовується під час виготовлення ветеринарного препарату, за винятком пакувальних матеріалів;

вихідні матеріали – всі матеріали, з яких виробляють або екстрагують діючу речовину;

вихід очікуваний – кількість речовини чи відсоток від теоретичного виходу, очікувані на будь-якій відповідній стадії технологічного процесу, що засновані на даних, отриманих раніше в лабораторії, при дослідному або промисловому виробництві;

вихід теоретичний – кількість, яка визначена на підставі кількості речовини, що використовується, і могла б бути вироблена на будь-якій відповідній стадії технологічного процесу за умови відсутності будь-яких втрат або відхилень в умовах реального технологічного процесу;

відділ (відділи) якості – організаційна одиниця, що незалежна від виробництва і виконує обов’язки як із забезпечення якості, так і з контролю якості. Це можуть бути або окремі служби забезпечення якості та контролю якості, або одна особа чи група осіб залежно від масштабу та структури організації;

відхилення – відступ від затвердженої інструкції чи встановленого стандарту;

готова продукція, готовий препарат – ветеринарний препарат, що пройшов усі стадії виготовлення, включаючи остаточне пакування;

дата закінчення терміну придатності – дата, що зазначена на упаковці/етикетці й позначає період часу, протягом якого при зберіганні в певних умовах характеристики повинні залишатися в межах, установлених у специфікаціях, і після закінчення якого препарат не можна використовувати;

дата повторного випробування – дата проведення повторного дослідження матеріалу для того, щоб пересвідчитися, що він все ще придатний для використання;

допоміжна речовина – будь-яка речовина лікарської форми за винятком діючої речовини;

досліджуваний ветеринарний препарат – лікарська форма діючої речовини або плацебо, що є предметом вивчення або використовується для контролю у межах клінічного випробування, у тому числі зареєстрований ветеринарний препарат, якщо спосіб його застосування чи виготовлення (лікарська форма чи розфасування) відрізняються від затвердженого, у разі його використання за новим показанням або для отримання додаткової інформації за затвердженим показанням;

дослідник – особа, відповідальна за проведення клінічного випробування. Якщо випробування проводить колектив співробітників закладу, дослідником (відповідальним дослідником) є керівник колективу;

досьє специфікацій на препарат – довідкове досьє, що містить усю інформацію (або посилання на відповідні документи), необхідну для складання детальних письмових інструкцій для виготовлення, пакування, проведення випробувань з контролю якості, видачі Уповноваженою особою дозволу на випуск (реалізацію) серії та відвантаження досліджуваного ветеринарного препарату;

закрита система – якщо в процесі виробництва лікарська речовина або препарат не зазнає впливу безпосереднього навколишнього середовища приміщення;

замовлення – розпорядження щодо виготовлення, пакування і/або відвантаження визначеної кількості одиниць ветеринарного препарату(ів);

зовнішні (аутсорсингові) роботи – роботи, здійснювані виконавцем за письмовою угодою із замовником;

зона – спеціальний комплекс приміщень всередині будівлі, що мають загальну систему обробки повітря та пов'язані з виробництвом будь-якого одного продукту або кількох видів продукції;

зооноз – захворювання тварин, що можуть передаватися людині;

ізолювана зона – зона, побудована й експлуатована таким чином (і обладнана відповідними системами обробки і фільтрації повітря), щоб запобігти контамінації зовнішнього навколишнього середовища хімічними або біологічними агентами зсередини зони;

інфікований – заражений сторонніми біологічними агентами, відповідно, здатний до поширення інфекції;

карантин – статус вихідної сировини, пакувальних матеріалів, проміжної, нерозфасованої чи очікується рішення про видачу Уповноваженою особою дозволу на їхній випуск або про відмову в ньому;

кваліфікація – дії, які засвідчують, що конкретне обладнання працює правильно і дійсно дає очікувані результати. Поняття “валідація” ширше й іноді включає в себе поняття “кваліфікація”;

кваліфікація проекту (DQ) – документоване підтвердження придатності пропонованого проекту технічних засобів, систем і обладнання для їх передбачуваного використання;

кваліфікація монтажу (IQ) – документоване підтвердження того, що технічні засоби, системи й обладнання, змонтовані чи модифіковані, відповідають затвердженому проекту та рекомендаціям виробника;

кваліфікація функціонування (OQ) – документоване підтвердження того, що технічні засоби, системи й обладнання, змонтовані чи модифіковані, функціонують належним чином протягом заданих робочих діапазонів;

кваліфікація експлуатаційних властивостей (PQ) – документоване підтвердження того, що технічні засоби, системи й обладнання при спільному використанні можуть функціонувати ефективно та з відтворюваними результатами на підставі затвердженого методу ведення процесу і специфікації на продукцію;

клінічне випробування – будь-яке дослідження на тваринах – суб'єктах випробування, призначене для виявлення чи перевірки фармакологічних та/або фармакодинамічних властивостей досліджуваного(их) препарату(ів), його (їх) впливу на клінічні прояви захворювання і/або для виявлення побічних реакцій, і/або для вивчення його (їх) абсорбції, розподілу, метаболізму та виведення, і проведене з метою підтвердження його (їх) безпеки та/або ефективності;

комп'ютеризована система – система, що включає введення даних, електронну обробку й видачу інформації та використовується або для протоколювання, або автоматичного керування;

контроль змін – офіційна система, згідно з якою кваліфіковані представники відповідних професій вивчають пропонувані або фактично внесені зміни, що можуть вплинути на статус валідації технічних засобів, систем, обладнання чи процесів. Мета такого контролю – визначити необхідність заходу, який гарантував би і документально засвідчував, що система підтримується в статусі валідованої системи;

контрольована зона – зона, побудована і експлуатована таким чином, щоб контролювати внесення можливого забруднення (може використовуватися система подачі повітря, що приблизно відповідає класу D) і наслідків випадкового поширення живих організмів. Рівень здійснюваного контролю має залежати від природи мікроорганізму, використовуваного в процесі. Зона має експлуатуватися за негативного тиску

стосовно оточуючого зовнішнього навколишнього середовища і дозволяти ефективно усувати незначні кількості джерел контамінації, що містяться в повітрі;

контроль під час виробництва; виробничий контроль – перевірки, здійснювані під час технологічного процесу з метою його моніторингу і за необхідності регулювання для забезпечення відповідності продукції специфікаціям. Контроль навколишнього середовища або обладнання також може розглядатися як частина контролю під час виробництва;

контроль якості – це сукупність організаційних заходів, вжитих з метою гарантії відповідності якості ветеринарних препаратів їхньому призначенню;

критерії прийнятності – числові межі, інтервали чи інші відповідні критерії прийнятності результатів випробувань;

критичний(а) – виробнича стадія, умова технологічного процесу, вимога випробувань або будь-який інший істотний параметр або предмет, які необхідно підтримувати в межах заздалегідь встановлених критеріїв для забезпечення відповідності АФІ своїй специфікації;

лікарська рослина – ціла рослина або її частина, що використовується з медичною метою;

матеріали – загальне поняття, поширене, головним чином на вихідну сировину та пакувальні матеріали, а також на деякі інші матеріали: реактиви, розчинники, допоміжні матеріали (наприклад, фільтри) тощо;

межа, що вимагає вжиття заходів – встановлені критерії, при перевищенні яких необхідне негайне вжиття додаткових заходів і коригувальних дій;

методики, стандартні робочі методики – опис обов'язкових для виконання операцій і запобіжних заходів, а також усіх необхідних заходів, здійснення яких прямо або відносно пов'язане з виробництвом ветеринарного препарату;

мікробне навантаження – рівень і вид (тобто небажаний або допустимий) мікроорганізмів, присутніх у вихідних матеріалах, поживних

середовищах, біологічних речовинах, проміжній продукції або препаратах. Якщо рівень та/або вид не відповідає вимогам специфікації, застосовують термін “контамінація”;

номер серії – характерна комбінація цифр і/або букв, яка специфічно ідентифікує серію;

оператор процесу – особа, відповідальна за робочий процес;

пакувальний матеріал – будь-який матеріал, що використовують при пакуванні ветеринарного препарату, крім будь-якої транспортної тари для транспортування або відвантаження. Пакувальні матеріали належать до первинних або вторинних залежно від того, призначені вони для безпосереднього контакту з ветеринарним препаратом чи ні;

пакування – всі операції, в тому числі фасування і маркування, які необхідно пройти нерозфасованій продукції, щоб стати готовою продукцією; дозування стерильної продукції, як правило, не потрібно розглядати як частину процесу пакування, оскільки у первинні пакування продукція дозується, але остаточно не пакується;

переробка – переробка всієї або частини серії продукції неприйнятної якості на певній стадії технологічного процесу так, щоб її якість могла стати прийнятною за допомогою однієї або кількох додаткових операцій;

перехресна контамінація – забруднення сировини або продукції іншою сировиною або продукцією;

повернення – відправлення назад виробнику або дистриб'ютору лікарського засобу незалежно від наявності чи відсутності у нього дефекту якості;

повітряний шлюз – обмежений простір із двома або кількома дверима між двома або кількома приміщеннями, наприклад, різних класів чистоти, що служить для контролю потоку повітря між цими приміщеннями, коли до них необхідно ввійти. Повітряні шлюзи призначаються і використовуються для переміщення як людей, так і речей;

попереджувальна межа – встановлені критерії, що заздалегідь попереджають про можливе відхилення від нормальних умов, які не обов'язково є підставою для рішучої коригувальної дії, але вимагають додаткового розслідування;

препарат порівняння – досліджуваний препарат або зареєстрований ветеринарний препарат (тобто активний контроль), або плацебо, використовувані для порівняння у межах клінічного випробування;

програма фракціонування за контрактом з іншими країнами – це виробництво за контрактом на підприємстві з фракціонування виробником в Україні з використанням вихідної сировини з інших країн; при цьому вироблювана продукція не призначена для ринку України;

проміжна продукція – частково оброблена сировина, яка має пройти наступні виробничі етапи до того, як вона стане нерозфасованою продукцією;

регенерація/відновлення – введення всіх або частини попередніх серій необхідної якості в іншу серію на певній стадії виробництва;

рівень біологічної безпеки – умови ізоляції, необхідні для безпечної роботи з організмами різних класів небезпеки, починаючи від BSL1 (найнижчий ступінь ризику, який навряд чи може призвести до захворювання людини) до BSL4 (вищий ступінь ризику, який призводить до тяжких захворювань, що можуть поширюватися, для яких не існує ефективних засобів профілактики та лікування);

рослинні субстанції/рослинна сировина – усі, в основному цілі, фрагментовані або різані рослини, частини рослин, водорості, гриби, лишайники в необробленому стані, як правило, у висушеному вигляді, але іноді свіжі. Певні екsudати, які не були піддані спеціальній обробці, також розглядають як рослинні субстанції. Рослинні субстанції точно визначені вказівкою частини рослини, що використовується, і її ботанічної назви відповідно до бінарної системи (рід, вид, різновид та автор);

серія – визначена кількість вихідної сировини, пакувальних матеріалів або продукції, що піддається обробці в одному або в ряді послідовних технологічних процесів таким чином, що можна розраховувати на однорідність продукції;

Для завершення деяких етапів виробництва іноді необхідно розділити серії на певну кількість підсерій, які пізніше об'єднують для одержання остаточної однорідної серії. У разі безперервного виробництва серії відповідає певна частина виробленої продукції, що характеризується однорідністю.

Прийняте також таке визначення серії щодо контролю готової продукції: “Під час контролю готової продукції вважається, що до серії готового ветеринарного препарату належать усі одиниці даної лікарської форми, які виготовлені з однієї вихідної кількості матеріалу і пройшли ту саму серію виробничих операцій або операцію зі стерилізації, або при безупинному технологічному процесі всі одиниці, виготовлені за визначений проміжок часу”.

сировина – будь-які інші речовини, що використовують для виготовлення ветеринарних препаратів, наприклад, реактиви, поживні середовища, ембріональна теляча сироватка, добавки та буфери, необхідні для хроматографії тощо;

система гарантування стерильності – загальна сукупність заходів, що вживаються для забезпечення стерильності продукції.

системний оператор – особа, відповідальна за працездатність та технічне обслуговування комп'ютеризованої системи та за захист даних, що містяться в цій системі.

специфікація – перелік випробувань, посилань на аналітичні методики та критерії прийнятності, що є числовими межами, інтервалами чи іншими критеріями для відповідних випробувань. Специфікація визначає набір критеріїв, яким має відповідати матеріал, щоб вважатися прийнятним для його передбачуваного застосування. “Відповідність специфікації” означає,

що матеріал, який пройшов випробування згідно з переліченими аналітичними методиками, буде відповідати визначеним критеріям прийнятності.

стерильність – це відсутність живих організмів. Умови випробування на стерильність наведені в Європейській Фармакопеї, Державній Фармакопеї України або іншій відповідній фармакопеї.

ступінь гарантування стерильності/ступінь надійності стерилізації – вірогідність того, що серія препарату є стерильною. (SAL виражається як 10^{-n}).

технологічний процес/виготовлення – всі операції, пов'язані з виготовленням ветеринарного препарату, які починаються з одержання сировини, продовжуються обробкою та пакуванням і завершуються одержанням готової продукції.

уповноважена особа виробника (далі – Уповноважена особа) – це особа, яка має необхідну освіту і кваліфікацію з питань виробництва і контролю якості ветеринарних препаратів відповідно до кваліфікаційних вимог, визначених чинним законодавством України, та практичний досвід роботи за фахом не менше двох років; відповідає за функціонування фармацевтичної системи якості під час виробництва ветеринарних препаратів та, зокрема, за здійснення виробництва і контролю якості кожної серії ветеринарних препаратів відповідно до вимог чинного законодавства України;

управління ризиками для якості – систематичний процес для загального оцінювання, контролю, інформування та огляду ризиків для якості ветеринарного препарату протягом його життєвого циклу.

чиста зона – зона, в якій контролюється навколишнє середовище на наявність часток і мікроорганізмів, що його забруднюють, побудована й експлуатована таким чином, щоб зменшити проникнення, утворення і збереження контамінантів усередині зони.

чиста/ізольована зона – зона, побудована й експлуатована таким чином, що одночасно може бути використана як чиста зона та ізольована зона.

II. ОСНОВНІ ВИМОГИ ДО НАЛЕЖНОЇ ВИРОБНИЧОЇ ПРАКТИКИ ВЕТЕРИНАРНИХ ПРЕПАРАТІВ

1. УПРАВЛІННЯ ЯКІСТЮ

1. Принципи

1. Власник виробництва зобов'язаний виробляти ветеринарні препарати, які відповідатимуть вимогам реєстраційного досьє або досьє досліджуваного ветеринарного препарату для клінічних випробувань (відповідно до ситуації) та виключити ризик для тварин, пов'язаних із недостатньою безпекою, якістю чи ефективністю ветеринарних лікарських засобів. Забезпечення якості – головне завдання керівництва і потребує участі й відповідальності персоналу різних підрозділів підприємства-виробника або компанії на всіх її рівнях, а також постачальників і дистриб'юторів. Для цього має бути розроблена правильно функціонуюча система забезпечення якості, що включає належну виробничу практику, контроль якості та управління ризиками для якості. Ця система має бути повністю документована, а її ефективність – проконтрольована. Всі частини системи мають бути належним чином укомплектовані компетентним персоналом, мати достатню кількість відповідних виробничих і побутових приміщень, обладнання та технічні засоби.

2. Виробник і Уповноважена(і) особа(и) додатково несуть юридичну відповідальність за якість продукції. Основні ідеї управління якістю, належної виробничої практики та управління ризиками для якості – взаємопов'язані та мають першочергове значення в організації виробництва ветеринарних препаратів. Основні принципи забезпечення якості, правила контролю якості і управління ризиками для якості, описані в цих Правилах, щоб підкреслити їхній зв'язок та суттєве значення для виготовлення і контролю ветеринарних препаратів.

2. Забезпечення якості

1. Забезпечення якості – всеохоплююче поняття, включає всі питання, які окремо або в цілому впливають на якість продукції. Це сукупність організаційних заходів, що вживаються з метою гарантії відповідності якості ветеринарних препаратів їхньому призначенню. Забезпечення якості включає належну виробничу практику, контроль якості та управління ризиками для якості.

2. Система забезпечення якості, визначена для виробництва ветеринарних препаратів, повинна гарантувати, що:

ветеринарні препарати, розроблені й досліджені з урахуванням вимог належної виробничої практики;

усі виробничі процедури та випробування з контролю якості повинні бути ретельно задокументовані відповідно до вимог належної виробничої практики;

чітко визначені відповідальність і обов'язки керівництва;

здійснені заходи забезпечують виробництво, постачання й використання належної вихідної сировини та пакувальних матеріалів, а також вибір і контроль постачальників;

здійснений увесь необхідний контроль проміжної продукції, будь-який інший виробничий контроль і валідація;

готова продукція правильно виготовлена і перевірена відповідно до встановлених методик;

встановлено контрольований стан виробництва, який підтримується за допомогою використання систем ефективного контролю і моніторингу параметрів процесу й якості продукції;

реалізація ветеринарних препаратів без реєстрації – заборонена;

ветеринарні препарати не будуть продані й поставлені до того, як Уповноважена особа не засвідчить, що кожна серія продукції була виготовлена і проконтрольована відповідно до вимог реєстраційного дос'є та

нормативно-правових актів щодо виготовлення, контролю й випуску ветеринарних препаратів;

здійснено достатньо заходів, які гарантують, що якість ветеринарних препаратів підтримується протягом усього терміну придатності при їхньому зберіганні, розподілі й наступному обігу;

є процедури, що забезпечують управління зовнішньою (аутсорсинговою) діяльністю;

результати контролю продукції і процесів враховують при випуску серії, при розслідуванні відхилень і для вжиття запобіжних дій, щоб уникнути потенційних відхилень, які могли б статися в майбутньому;

є методика проведення самоінспекції або аудиту якості, за якою регулярно оцінюють ефективність і придатність системи забезпечення якості.

3. Належна виробнича практика ветеринарних препаратів (GMP або НВП)

1. Належна виробнича практика (GMP або НВП) є частиною управління якістю, яка гарантує, що продукцію постійно виробляють і контролюють за стандартами якості, які відповідають її призначенню, а також відповідно до вимог реєстраційного досьє, досьє досліджуваного ветеринарного препарату для клінічних випробувань або специфікації на цю продукцію.

2. Належна виробнича практика пов'язана як із виготовленням (технологічним процесом), так і з контролем якості.

3. Основні вимоги належної виробничої практики:

усі виробничі процеси мають бути чітко визначені, їх необхідно систематично переглядати з урахуванням набутого досвіду, потрібно, щоб була продемонстрована можливість постійно виробляти ветеринарні препарати необхідної якості згідно зі специфікаціями;

критичні стадії виробничого процесу й істотні зміни процесу повинні пройти валідацію;

мають бути в наявності всі засоби для належної виробничої практики, включаючи: навчений персонал, що має необхідну кваліфікацію;

відповідні приміщення й площі; необхідне обладнання і правильне його обслуговування; належні матеріали; первинне пакування й етикетки; затверджені методики та інструкції; відповідне зберігання і транспортування;

інструкції та методики мають бути викладені у формі розпоряджень чітко й однозначно та конкретно застосовні до наявних засобів;

процедури необхідно виконувати правильно, а оператори повинні бути навчені правильному їх виконанню;

під час виробництва необхідно складати протоколи рукописним способом і/або з використанням приладу, що записує, які документально підтверджують, що справді проведені всі стадії, які вимагають встановлені методики й інструкції, а також те, що кількість і якість продукції відповідають запланованим нормам;

будь-які значні відхилення мають бути повністю запротокольовані та досліджені з метою визначення основних причин відхилень та здійснені відповідні коригувальні та запобіжні дії;

протоколи виробництва, включаючи дистрибуцію, що дають змогу простежити вичерпну історію серії, зберігаються у зрозумілій і доступній формі;

при дистрибуції продукції зведений до мінімуму ризик зниження її якості та враховані вимоги належної практики дистрибуції;

має бути в наявності система відкликання будь-якої серії продукції з продажу або постачання;

слід розглядати рекамації на продукцію, виявляти випадки дефектів якості та вживати відповідні заходи як щодо дефектної продукції, так і для запобігання подібним випадкам.

4. Контроль якості

1. Контроль якості – це частина належної виробничої практики, яка пов'язаної з відбором проб, специфікаціями і проведенням випробувань, а також із процедурами організації, документування і видачі Уповноваженою особою дозволу на випуск (реалізацію), які гарантують, що дійсно проведені всі необхідні й відповідні випробування і що матеріали не будуть дозволені для використання, а продукція не буде допущена до реалізації або постачання доти, доки їхня якість не буде визнана задовільною.

2. До контролю якості висувають такі основні вимоги:

наявність необхідних приміщень, обладнання, приладів та належних засобів;

навчений персонал і затверджені методики для відбору проб, контролю й випробування вихідної сировини, пакувальних матеріалів, проміжної, нерозфасованої та готової продукції, а також за необхідності для моніторингу навколишнього середовища;

відбір проб вихідної сировини, пакувальних матеріалів, проміжної, нерозфасованої та готової продукції здійснюється атестованим персоналом відповідно до методик, затверджених відділом контролю якості;

методи випробування мають пройти валідацію;

мають бути складені протоколи (рукописним способом і/або з використанням друкарського приладу), які документально підтверджують, що всі необхідні заходи щодо відбору проб, контролю та методик випробування дійсно проведені. Будь-які відхилення мають бути повністю запротокольовані й досліджені;

до складу готової продукції мають входити активні інгредієнти та допоміжні речовини, що відповідають реєстраційному досьє або досьє досліджуваного ветеринарного препарату для клінічних випробувань щодо якісного і кількісного складу; вони повинні мати необхідну чистоту, бути вкладені в належні контейнери (пакування) і правильно марковані;

протоколи, складені за результатами контролю й випробувань матеріалів, проміжної, нерозфасованої та готової продукції, мають бути в установленому порядку зіставлені з вимогами специфікацій. Оцінка продукції має включати огляд і оцінку відповідної виробничої документації та оцінку відхилень від установлених методик;

жодна серія готової продукції не може бути дозволена для продажу або постачання до того, як Уповноважена особа засвідчить її відповідність вимогам реєстраційного досьє або досьє досліджуваного ветеринарного препарату згідно з чинним законодавством України;

необхідно зберігати достатню кількість контрольних зразків вихідної сировини і препаратів, що дає можливість проводити випробування продукції в процесі зберігання. Препарат необхідно зберігати в остаточному пакуванні, крім винятково великих пакувань.

5. Огляд якості продукції

1. Необхідно проводити регулярні періодичні огляди якості всіх зареєстрованих ветеринарних препаратів, у тому числі препаратів, що виробляються тільки на експорт, з метою підтвердження постійності наявного процесу, відповідності діючим специфікаціям як на вихідну сировину, так і на готову продукцію, щоб виявити будь-які тенденції та встановити можливість удосконалення продукції й процесу.

2. Такі огляди здійснюються та документуються щороку, беручи до уваги попередні огляди, зокрема:

огляд вихідної сировини, а також пакувальних матеріалів, що використовуються у виробництві, особливу увагу необхідно приділяти вихідній сировині та пакувальним матеріалам від нових постачальників;

огляд критичних точок контролю у процесі виробництва та контролю готової продукції;

огляд усіх серій, що не відповідали встановленим специфікаціям, і результатів відповідних розслідувань;

огляд усіх значних відхилень або невідповідностей, пов'язаних із цим розслідувань, ефективності та результативності вжитих коригувальних та запобіжних заходів;

огляд усіх змін, внесених до процесів або аналітичних методик;

огляд поданих, затверджених або відхилених змін до реєстраційних досьє, у тому числі до досьє на препарати тільки для експорту, що подані в інші країни;

огляд результатів програми контролю стабільності та будь-яких негативних тенденцій;

огляд усіх повернень, пов'язаних із якістю, рекламацій та відкликань, а також проведених на той час розслідувань;

огляд правильності попередніх коригувальних заходів щодо процесу виробництва або обладнання;

огляд після реєстраційних зобов'язань у разі отримання нових реєстраційних посвідчень або внесення змін до реєстраційних досьє;

кваліфікаційний статус відповідного обладнання або технічних засобів, наприклад, системи HVAC (нагрівання, вентиляції та кондиціонування повітря), систем постачання води, стиснутих газів тощо;

огляд будь-яких контрактних угод, щоб упевнитися, що вони є поновленими.

3. Виробник і власник реєстраційного посвідчення (якщо це не одна особа) мають оцінювати результати такого огляду та робити висновок щодо необхідності коригувальних та запобіжних дій або проведення ревалідації в рамках системи забезпечення якості. Мають бути наявні керівні методики щодо управління й огляду таких дій; ефективність цих методик має бути підтверджена під час самоінспекції. Під час наукового обґрунтування огляди

якості можна групувати за видом продукції, наприклад, тверді лікарські форми, рідкі лікарські форми, стерильні препарати тощо.

4. Якщо власник реєстраційного посвідчення не є виробником, має бути технічна угода між сторонами, в якій встановлено їх відповідні обов'язки щодо здійснення огляду якості.

6. Управління ризиками для якості

1. Це є систематичний процес для загальної оцінки, контролю, передачі інформації, а також огляду ризиків для якості ветеринарних лікарських засобів. Його можна застосовувати як перспективно, так і ретроспективно.

2. Принципи управління ризиками для якості:

оцінювання ризиків для якості ґрунтується на наукових знаннях, досвіді щодо процесу;

рівень зусиль, формалізму та документування процесу управління ризиками для якості є відповідним рівню ризиків.

3. Загальний процес управління ризиками для якості включає:

загальне оцінювання ризику;

контроль ризику;

інформування про ризик;

огляд ризиків.

2. ПЕРСОНАЛ

1. Принцип

Робочий персонал повинен мати достатню кваліфікацію для виконання всіх завдань, що знаходяться у сфері відповідальності виробника. Підприємство має бути укомплектовано персоналом необхідної кількості і кваліфікації. Кожен співробітник повинен чітко розуміти індивідуальну відповідальність, яка має бути задокументована. Увесь персонал повинен

знати принципи належної виробничої практики щодо його діяльності, а також здійснити первинне і подальше навчання відповідно до його обов'язків, включаючи інструктаж із дотримання гігієнічних вимог.

2. Загальні вимоги

1. Виробник повинен мати відповідну кількість працівників із відповідною кваліфікацією та практичним досвідом роботи. Вище керівництво має визначити й забезпечити достатні та належні ресурси (людські, фінансові, матеріальні, технічні засоби й обладнання), щоб впровадити та підтримувати систему управління якістю і постійно підвищувати її ефективність. Коло обов'язків будь-якого працівника не має бути настільки великим, щоб становити будь-який ризик для якості.

2. У виробника має бути організаційна структура, де чітко зазначені взаємовідносини керівників виробництва, відділу контролю якості, за необхідності відділу забезпечення якості або відділу якості, а також чітко визначене місце Уповноваженої(их) особи (осіб) в ієрархії управління.

3. Особи на відповідальних посадах повинні мати конкретні обов'язки, визначені в посадових інструкціях, а також відповідні повноваження для їх виконання. Їхні службові обов'язки можуть бути передані призначеним заступникам, що мають достатній рівень кваліфікації. У колі обов'язків персоналу, який відповідає за дотримання належної виробничої практики, не має бути не охоплених ділянок або безпідставного дублювання сфер відповідальності.

4. Вище керівництво несе основну відповідальність за забезпечення наявності ефективної системи управління якістю для досягнення цілей у сфері якості, а також за те, що функції, обов'язки та повноваження визначені, доведені до відома та впроваджені в рамках всієї організації. Вище керівництво має запровадити політику у сфері якості, де буде описано

загальні наміри й напрям діяльності компанії щодо якості, а також забезпечити постійну придатність й ефективність системи управління якістю та відповідність вимогам належної виробничої практики шляхом участі у перевітках керівництва.

3. Керівний (ключовий) персонал

1. Вище керівництво призначає керівний (ключовий) персонал, до якого належать керівник виробництва і керівник відділу контролю якості; крім того, до ключового персоналу належить (ать) Уповноважена (і) особа (и), якщо керівник виробництва і/або керівник відділу контролю якості не відповідає за обов'язки, передбачені для Уповноваженої особи.

2. Ключовий персонал працює в режимі повного робочого дня.

3. Керівники виробництва та відділу контролю якості повинні бути незалежні одне від одного.

4. Уповноважена особа має такі службові обов'язки:

Уповноважена особа підтверджує, що кожна вироблена в Україні серія ветеринарних препаратів проконтрольована відповідно до чинного законодавства та вимог реєстраційного досьє;

Уповноважена особа підтверджує щодо ветеринарних препаратів, вироблених поза Україною, що кожна серія продукції, що імпортується, пройшла перевірки, необхідні для гарантування якості ветеринарних препаратів відповідно до вимог чинного законодавства України;

Уповноважена особа відповідає за видачу дозволів, передбачених Правилами належної виробничої практики. Зокрема, Уповноважена особа повинна зафіксувати в реєстрі або еквівалентному документі, передбаченому для цієї мети, як були здійснені виробничі та контрольні операції, а також засвідчити перед видачею дозволу на випуск (реалізацію) ветеринарних

препаратів, що кожна серія продукції вироблена та/або перевірена відповідно до вимог, визначених чинним законодавством України;

Уповноважена особа відповідає за регулярне здійснення самоінспектування, бере участь у зовнішньому аудиті й програмах валідації.

5. Обов'язки Уповноваженої особи можуть бути передані тільки іншій Уповноваженій(им) особі(ам).

6. Керівник виробничого відділу має такі службові обов'язки:

забезпечує виробництво і зберігання продукції згідно із затвердженою документацією для досягнення необхідної якості;

затверджує інструкції, що стосуються виробничих операцій, і забезпечувати їх суворе виконання;

забезпечує оцінювання і підписання виробничих документів уповноваженим на це персоналом;

забезпечує кваліфікацію та технічне обслуговування свого відділу, приміщень і обладнання;

забезпечує здійснення відповідної валідації;

забезпечує здійснення необхідного первинного і подальшого навчання персоналу свого відділу з урахуванням конкретних потреб.

7. Керівник відділу контролю якості має такі службові обов'язки:

забезпечує роботу підвідомчого відділу, обслуговування його приміщень і обладнання;

схвалює або відхиляє (відбраковує), як він вважає за потрібне, вихідну сировину, пакувальні матеріали, а також проміжну, нерозфасовану і готову продукцію;

забезпечує проведення всіх необхідних випробувань та оцінювання відповідних протоколів;

затверджує специфікації, інструкції з відбору проб, методи випробування й інші методики з контролю якості;

затверджує кандидатури аналітиків, які залучаються до роботи за контрактом, і здійснює за ними нагляд;

забезпечує кваліфікацію та технічне обслуговування відділу, приміщень і обладнання;

забезпечує здійснення відповідної валідації;

забезпечує необхідне первинне і подальше навчання персоналу свого відділу з урахуванням конкретних потреб.

8. Керівник виробничого відділу і відділу контролю якості, а також керівник відділу забезпечення якості або відділу якості, як правило, мають деякі загальні або спільно виконувані обов'язки щодо якості, зокрема, стосовно розробки, ефективного впровадження, моніторингу та підтримання системи управління якістю. Ці обов'язки можуть включати :

узгодження письмових методик та інших документів, у тому числі внесення змін;

моніторинг і контроль навколишнього середовища на виробництві;

нагляд за дотриманням гігієни праці на підприємстві;

валідація процесів;

навчання;

затвердження постачальників матеріалів і нагляд за ними;

затвердження виробників, що виконують роботи за контрактом, а також інших постачальників послуг, пов'язаних із дотриманням вимог належної виробничої практики (аутсорсингова діяльність), і нагляд за ними;

визначення умов зберігання матеріалів і продукції, а також моніторинг за дотриманням цих умов;

зберігання протоколів;

моніторинг дотримання вимог належної виробничої практики;

інспектування, дослідження й відбір проб з метою перевірки чинників, що можуть впливати на якість продукції;

участь у перевірках керівництва продуктивності процесу, якості продукції та системи управління якістю й сприяння постійному поліпшенню;

забезпечення своєчасного й ефективного процесу інформування, а також привернення уваги, щодо розгляду питання якості на відповідних рівнях керівництва.

4. Навчання

1. Виробник повинен забезпечити навчання всього персоналу, обов'язки якого передбачають перебування у виробничих зонах та зонах зберігання або в контрольних лабораторіях (включаючи технічний і обслуговуючий персонал, а також співробітників, які здійснюють прибирання), та іншого персоналу, діяльність якого може вплинути на якість продукції.

2. Окрім основного навчання щодо теорії і практики системи забезпечення якості та належної виробничої практики, кожен прийнятий на роботу співробітник повинен пройти навчання відповідно до закріплених за ним обов'язків. Потрібно також проводити подальше навчання, періодично оцінюючи його практичну ефективність. Мають бути навчальні програми, затверджені відповідно або керівником виробництва, або керівником відділу контролю якості. Необхідно зберігати протоколи навчання.

3. Персонал, який працює в зонах, де контамінація становить небезпеку, наприклад, у чистих зонах або в зонах, де застосовують сильнодіючі, токсичні, інфікуючі або сенсibiliзуючі речовини, повинен пройти спеціальне навчання.

4. Відвідувачів або співробітників, які не пройшли навчання, як правило, не можна допускати у зони виробництва і контролю якості. Якщо це неминуче, то їх необхідно заздалегідь поінформувати, зокрема щодо гігієнічних вимог до персоналу і використання ними захисного одягу. За ними потрібен ретельний нагляд.

5. Під час навчальних занять необхідно детально обговорити систему забезпечення якості, а також усі заходи, що можуть поліпшити її розуміння і впровадження.

5. Гігієнічні вимоги до персоналу

1. Мають бути складені детальні програми з гігієни праці, адаптовані до різних потреб у межах підприємства. Вони мають містити методики, що стосуються здоров'я, дотримання гігієнічних правил і одягу персоналу. Кожен співробітник, обов'язки якого передбачають перебування в зонах виробництва і контролю, повинен розуміти ці методики і суворо їх дотримуватись. Керівний персонал має сприяти розвитку програм із гігієни праці, які необхідно широко обговорювати під час навчальних занять.

2. При влаштуванні на роботу кожен повинен пройти медичний огляд. Виробник відповідає за наявність інструкцій, відповідно до яких забезпечується його інформування про такий стан здоров'я співробітників, який може вплинути на якість продукції. Після першого медичного огляду в подальшому проводиться періодичний огляд, у разі коли необхідно для роботи або для здоров'я персоналу здійснюється позачерговий огляд.

3. Особи з інфекційними захворюваннями і пошкодженнями на відкритих ділянках тіла не допускаються до виробництва ветеринарних препаратів.

4. Кожна особа, яка входить у виробничі зони, повинна носити захисний одяг, що відповідає виконуваним нею операціям.

5. У виробничих зонах і зонах зберігання заборонено їсти, пити, жувати або курити, а також зберігати їжу, напої, тютюнові вироби або особисті лікарські засоби. Заборонені будь-які дії, що порушують гігієнічні вимоги

усередині виробничих зон або в будь-якій іншій зоні, якщо вони можуть негативно вплинути на продукцію.

6. Необхідно уникати прямого контакту між руками оператора і відкритою продукцією та будь-якою частиною обладнання, що контактує з продукцією.

7. Персонал повинен пройти інструктаж із питань гігієни і має бути навчений правилам застосування засобів для миття рук.

3. ПРИМІЩЕННЯ Й ОБЛАДНАННЯ

1. Принцип

1. Приміщення й обладнання необхідно розташовувати, проектувати, конструювати, пристосовувати й експлуатувати таким чином, щоб вони відповідали технологічним операціям, що проводяться. Їхнє розташування і конструкція мають звести до мінімуму ризику помилок і забезпечувати можливість ефективного очищення й обслуговування з метою недопущення перехресної контамінації, накопичення пилу або бруду і будь-яких несприятливих чинників для якості продукції.

2. Загальні вимоги

1. Навколишнє середовище приміщень з огляду на всі заходи для захисту виробництва має становити мінімальний ризик щодо контамінації матеріалів або продукції.

2. Приміщення необхідно належно експлуатувати й обслуговувати, гарантуючи, що ремонт і експлуатація не будуть становити ніякої небезпеки для якості продукції. Приміщення необхідно прибирати і дезінфікувати відповідно до письмових методик.

3. Освітлення, температура, вологість і вентиляція мають відповідати призначенню приміщення і не повинні несприятливо впливати (прямо або непрямо) на ветеринарні препарати під час їхнього виробництва і зберігання, ні на функціонування обладнання.

4. Приміщення мають бути спроектовані й оснащені таким чином, щоб забезпечувати максимальний захист від проникнення до них комах або тварин.

5. Необхідно вжити заходи, що запобігають входу до приміщення сторонніх осіб. Зони виробництва, зберігання і контролю якості не варто використовувати як прохідні для персоналу, який у них не працює.

3. Виробнича зона

1. Для виготовлення певних ветеринарних препаратів, зокрема таких, що сильно сенсibiliзують (наприклад, пеніциліни), або біологічних препаратів (наприклад, із живих мікроорганізмів), повинні бути окремі, призначені тільки для цього технічні засоби, щоб звести до мінімуму ризику небезпеки для здоров'я споживачів внаслідок перехресної контамінації. Виготовлення певної іншої продукції, такої, як певні антибіотики, гормони, цитотоксини, сильнодіючі ліки, а також продукції не ветеринарного медичного призначення, не варто здійснювати за допомогою тих самих технічних засобів. Для такої продукції у виняткових випадках може бути заснований принцип виробництва методом проведення кампаній за допомогою тих самих технічних засобів, якщо вжито особливих застережних заходів і проведено необхідну валідацію. Забороняється виробництво отрут технічного призначення, а саме: пестицидів і гербіцидів, у приміщеннях де виготовляють ветеринарні препарати.

2. Оптимально, щоб планування приміщень було проведене відповідно

до логічної послідовності технологічних операцій і необхідних рівнів чистоти.

3. Щоб звести до мінімуму ризик переплутування різних ветеринарних препаратів або їхніх компонентів, уникнути перехресної контамінації та мінімізувати ризик пропускання або неправильного здійснення будь-якого етапу виробництва або контролю, має бути відповідний робочий простір, а також простір для зберігання в процесі виробництва, що дає змогу упорядковано й логічно розмістити обладнання і матеріали.

4. Там, де на вихідну сировину і первинні пакувальні матеріали, проміжну або нерозфасовану продукцію може впливати навколишнє середовище, внутрішні поверхні (стіни, підлога, стеля) мають бути гладенькими, без щілин і тріщин на стиках, а також легко й ефективно очищатися і за потреби дезінфікуватися; від них не мають відокремлюватися певні частки.

5. Трубопроводи, освітлювальні прилади, вентиляційні установки й інші системи обслуговування мають бути спроектовані й розташовані таким чином, щоб не було заглиблень, що утруднюють очищення. Якщо можливо, доступ до них для обслуговування має бути поза виробничими зонами.

6. Скидання стічних вод повинно відповідати вимогам правил приймання стічних вод до систем централізованого водовідведення. По можливості слід уникати відкритих зливальних жолобів; якщо вони необхідні, то мають бути неглибокими для полегшення очищення і дезінфекції.

7. Виробничі зони необхідно ефективно провітрювати; в них мають бути засоби для контролю параметрів повітря (включаючи температуру і, де

необхідно, вологість і фільтрацію) відповідно до оброблюваної продукції, проведених операцій і зовнішнього навколишнього середовища.

8. Зважування вихідної сировини необхідно здійснювати в окремій кімнаті, призначеній для цього.

9. У разі, коли утворюється пил (наприклад, під час відбору проб, зважування, змішування і виробничих операцій, пакування сухої продукції), необхідно вжити спеціальні застережні заходи з метою запобігання перехресній контамінації та полегшення очищення.

10. Приміщення для пакування ветеринарних препаратів мають бути спеціально спроектовані й розташовані таким чином, щоб уникнути плутанини або перехресної контамінації.

11. Виробничі зони мають бути добре освітлені, особливо там, де здійснюється візуальний контроль.

12. Контроль у процесі виробництва можна здійснювати у виробничій зоні, якщо це не створює ризику для технологічного процесу.

4. Складські зони

1. Складські зони мають бути достатньо місткими, щоб забезпечити упорядковане зберігання різних категорій матеріалів і продукції: вихідної сировини, і пакувальних матеріалів, проміжної, нерозфасованої та готової продукції, а також препаратів, що знаходяться у карантині, дозволені для випуску, відбраковані, повернуті або відкликані.

2. Складські зони мають бути спроектовані або пристосовані для забезпечення належних умов зберігання, зокрема, чисті й сухі, в них

необхідно підтримувати потрібну температуру. Якщо потрібні спеціальні умови зберігання (наприклад, температура, вологість), то їх слід забезпечувати, перевіряти і контролювати.

3. У місцях приймання і відправлення необхідно забезпечити захист матеріалів і продукції від впливу погодних умов. Зони приймання мають бути спроектовані й обладнані так, щоб тару з продукцією, яка надходить, перед складуванням за необхідності можна було очищати.

4. Якщо карантин забезпечується тільки зберіганням продукції в окремих зонах, то такі зони мають бути чітко марковані, а доступ туди дозволений тільки уповноваженому на це персоналу. Будь-яка система, що застосовується замість фізичного карантину, має забезпечувати рівноцінну безпеку.

5. Потрібно, щоб була окрема зона для відбору проб вихідної сировини. Якщо відбір проб здійснюється в зоні зберігання, то його необхідно проводити таким чином, щоб запобігти контамінації або перехресній контамінації.

6. Для зберігання відбракованих, відкликаних або повернутих матеріалів чи продукції мають бути передбачені окремі зони.

7. Сильнодіючі матеріали або сильнодіючу продукцію необхідно зберігати в безпечних і захищених зонах.

8. Оскільки друковані пакувальні матеріали вважаються критичними для відповідності ветеринарного засобу, необхідно приділяти особливу увагу безпечному і надійному зберіганню цих матеріалів.

5. Зони контролю якості

1. Лабораторії з контролю якості мають бути відокремлені від виробничих зон. Особливо важливо це для лабораторій із контролю біологічних і мікробіологічних препаратів, а також радіоізотопів, які мають бути відокремлені одна від одної.

2. Приміщення лабораторій з контролю якості повинні відповідати операціям, які в них здійснюються. Щоб уникнути помилок і перехресної контамінації, вони мають бути достатньо просторими. Необхідно виділити належні площі для зберігання зразків і протоколів.

3. Для чутливих приладів, що вимагають захисту від електричних перешкод, вібрації, вологості тощо, використовуються за необхідності окремі кімнати.

4. У лабораторіях, де працюють із специфічними субстанціями, такими, як біологічні й радіоактивні зразки, необхідно встановити спеціальні вимоги передбачені законодавством.

6. Допоміжні зони

1. Кімнати відпочинку та їдальня мають бути відокремлені від інших зон.

2. Засоби для зміни одягу, а також для умивання і туалету мають бути легкодоступні і розраховані на певну кількість користувачів. Неприпустимо, щоб туалети безпосередньо сполучалися з виробничими або складськими зонами.

3. Майстерні, якщо можливо, мають бути відокремлені від виробничих зон. Якщо запасні частини та інструменти зберігаються у виробничій зоні, то

їх необхідно тримати в передбачених для цього кімнатах або місцях.

4. Приміщення, в яких утримують тварин, мають бути добре ізольовані від інших зон; необхідно, щоб ці приміщення мали окремий вхід (доступ до тварин) і окремі системи обробки повітря.

7. Обладнання

1. Виробниче обладнання необхідно проектувати, розміщувати й обслуговувати таким чином, щоб воно відповідало своєму призначенню.

2. Роботи з ремонту і технічного обслуговування обладнання не мають становити небезпеку для якості продукції.

3. Виробниче обладнання має бути спроектоване так, щоб його можна було легко і ретельно очищати. Очищення необхідно здійснювати відповідно до детальних письмових методик; обладнання необхідно зберігати тільки в чистому і сухому стані.

4. Устаткування (інвентар), що застосовують для миття й очищення, необхідно вибирати і використовувати так, щоб воно не стало джерелом контамінації.

5. Обладнання має бути встановлене таким чином, щоб не допустити ризику помилок або контамінації.

6. Виробниче обладнання не має становити небезпеки для продукції. Заборонено, щоб частини виробничого обладнання, що контактують з продукцією, вступали з нею в реакцію, виділяли або абсорбували речовини в такій мірі, щоб це могло вплинути на якість продукції та створювати будь-яку небезпеку.

7. Для виробничих і контрольних операцій мають бути в розпорядженні необхідні засоби виміральної техніки, ваги, з відповідним діапазоном і точністю.

8. Засоби виміральної техніки необхідно перевіряти відповідними методами. Необхідно вести і зберігати протоколи таких випробувань.

9. Стационарні трубопроводи мають бути чітко промарковані із зазначенням їхнього вмісту, за необхідності слід позначити напрямок потоку.

10. Трубопроводи для дистильованої, деіонізованої та за необхідності іншої води (води високоочищеної, для ін'єкцій) необхідно піддавати санітарній обробці відповідно до письмових методик, в яких детально викладені встановлені межі мікробної контамінації та заходи, яких необхідно вжити.

11. Несправне обладнання повинно бути вилучене із виробничих зон і зон контролю якості або принаймні чітко промарковане як таке.

4. ДОКУМЕНТАЦІЯ

1. Принцип

Належна документація становить невід'ємну частину системи забезпечення якості та є ключовим елементом роботи відповідно до вимог належної виробничої практики. У системі забезпечення якості виробника мають бути чітко встановлені різні види використовуваної документації та носіїв інформації. Документація може існувати у різних формах, у тому числі на паперовому, електронному або фотографічному носіях. Головною метою застосовуваної системи документації має бути встановлення, управління, контроль і протоколювання всієї діяльності, що може безпосередньо або

опосередковано впливати на всі аспекти якості ветеринарних лікарських засобів.

2. Вимоги до документації згідно з належною виробничою практикою

1. Для виконання вимог належної виробничої практики та протоколювання її дотримання є два основні види документації: інструкції (вказівки, вимоги) та протоколи/звіти. Залежно від типу документа необхідно застосовувати відповідну належну практику документування.

2. Для кожного ветеринарного препарату має бути розроблений і затверджений відповідний технологічний регламент.

3. Технологічний регламент включає:

виробничу рецептуру;

технологічні інструкції;

інструкції з пакування;

форми (бланки) протоколів виробництва та пакування серії.

4. Для забезпечення точності, цілісності, доступності та чіткості документів має бути запроваджений відповідний контроль. Документи повинні бути наявними у письмовому вигляді та без помилок. Термін “письмовий” означає написаний або задокументований на носіях інформації, з яких дані можуть бути отримані в доступній для читання формі. Кожен виробник створює систему документації з урахуванням державних та галузевих нормативних документів, ґрунтуючись на власному досвіді, потребах та специфіці діяльності.

5. Досьє дільниці виробника ветеринарних препаратів (Site Master File Manufacturer of veterinary medicinal products) – документ підготовлений

виробником ветеринарних препаратів і містить спеціальну інформацію щодо політики та діяльності управління якістю на дільниці виготовлення та/або контролю під час проведення операцій із виробництва ветеринарних препаратів, здійснюваних на виробництві, а також про будь-які тісно взаємопов'язані роботи на сусідніх і прилеглих до дільниць виробництвах. Якщо на даній дільниці здійснюється лише частина технологічних операцій, то в досьє дільниці виробника ветеринарних препаратів мають бути описані лише вони (наприклад: аналіз, пакування тощо).

6. Вид документації “Інструкції (вказівки або вимоги)”:

Специфікації - детально описують вимоги, яким мають відповідати продукція або матеріали, що використовують чи одержують під час виробництва. Вони є основою для оцінювання якості;

стандартні робочі методики (стандартні операційні процедури) - детальні письмові інструкції, що чітко вказують, як необхідно виконувати будь-яку операцію;

виробничі рецептури - детальна інформація про склад препарату, дозування і об'єм серії. Виробнича рецептура повинна включати: найменування продукції відповідно до її специфікації; опис лікарської форми, чи сильнодіючий препарат (активності, концентрації або маси лікарської речовини), перелік усієї вихідної сировини, що використовується, із зазначенням кількості кожної, дані про очікуваний вихід готової продукції із зазначенням припустимих меж і виходи відповідної проміжної продукції;

технологічні інструкції складаються з даних про місце проведення процесу і основне обладнання, що застосовується; з методик, що використовуються для підготовки необхідного обладнання (наприклад, очищення, монтаж, калібрування, стерилізація). Інструкції детально описують кожну дію (наприклад, перевірку сировини, попередню обробку, порядок завантаження сировини, час змішування, температурний режим тощо); інструкції з будь-якого контролю в процесі виробництва із

зазначенням граничних меж, необхідні вимоги до зберігання нерозфасованої продукції, включаючи тару, маркування та спеціальні умови зберігання; всі обов'язкові застережні заходи. У технологічних інструкціях необхідно зазначати дії персоналу при виникненні відхилень від заданих параметрів процесу або порушенні стандартного ходу виконання операцій;

інструкції з пакування складаються для кожного препарату, розміру і типу пакування. Інструкції з пакування повинні включати наступні відомості: найменування препарату, опис лікарської форми, сили дії препарату; кількість препарату в остаточному пакуванні в штуках, масі або об'ємі; повний перелік усіх пакувальних матеріалів, необхідних для серії стандартного розміру; зразок або копію відповідних друкованих пакувальних матеріалів, де вказано, куди зазначати номер серії та термін придатності; опис процесу пакування; особливі застережні заходи;

інструкції з випробувань - це письмові інструкції з детальним описом методик проведення випробувань згідно з реєстраційним дос'є на препарат;

правила, інструкції щодо виконання та протоколювання певних окремих операцій;

технічні угоди – угоди, укладені між замовником і виконавцем щодо робіт, виконуваних сторонами угоди.

7. Вид документації “Протокол/звіт”:

протокол виробництва серії складається і зберігається для кожної серії. Протокол виробництва серії готового ветеринарного препарату повинен містити таку інформацію: найменування продукції; номер виготовленої серії, дату і час початку та завершення технологічного процесу, а також основні та проміжні операції; прізвище особи, відповідальної за кожну стадію технологічного процесу; номер серії або номер сертифіката якості вихідної сировини; назву та кількість фактично відвантаженої сировини. Протокол виробництва серії має містити відомість про технологічну операцію та основне використане обладнання. До протоколу виробництва серії повинен

включатися протокол контролю у процесі виробництва та прізвище особи (осіб), що їх виконували, а також отримані результати, вихід продукції на різних стадіях виробництва; детальні відомості про певні негаразди, підписаний Уповноваженою особою дозвіл на будь-яке відхилення від виробничої рецептури або технологічних інструкцій;

протокол пакування серії складається і зберігається для кожної серії або частини серії. Протокол має бути заснований на відповідних частинах інструкцій із пакування. Протокол повинен містити номер серії та кількість нерозфасованої продукції, що має бути упакована, а також планову кількість готової продукції, яку мають отримати. Перед початком будь-якої операції з пакування має бути перевірено та запротокольовано, що обладнання і робоча зона звільнені від попередньої продукції, документів та матеріалів, також що обладнання є чистим і готовим до експлуатації. Протокол пакування серії повинен містити наступну інформацію: найменування продукції, дату і час пакування; прізвище відповідальної особи, яка здійснює операцію з пакування; прізвища операторів різних важливих етапів; протоколи перевірок ідентичності та відповідності інструкціям з пакування; детальні відомості про здійснені операції з пакування, включаючи посилання на використане обладнання; зразки використаного друкованого пакувального матеріалу, що демонструють номер серії та терміну придатності; відомості про особливі проблеми або незвичайні події; підписаний Уповноваженою особою дозвіл на будь-яке відхилення від виробничої рецептури або інструкції з пакування. У протоколі зазначають кількість і номер або найменування всіх друкованих пакувальних матеріалів і нерозфасованої продукції, виданих, використаних, знищених або повернутих на склад, а також кількість отриманої продукції для того, щоб звести баланс.

8. Сертифікати аналізу містять результати випробувань зразків продукції або матеріалів з оцінкою відповідності встановленим специфікаціям.

9. Звіти документують виконання конкретних завдань, проектів або досліджень разом із результатами, висновками та рекомендаціями.

3. Створення документації та управління нею

1. На підприємстві мають бути визначені всі види документів, які застосовуються в системі забезпечення якості виробництва. Їх необхідно ретельно дотримуватися. Вимоги висуваються рівною мірою до всіх форм документів на різних видах носіїв інформації. Потрібно мати комплексну систему документації, яка повинна бути зрозумілою, належним чином задокументованою, валідованою й адекватно контрольованою. Значна частина документів (інструкцій та/або протоколів) можуть існувати у змішаних формах, наприклад, деякі частини в електронному вигляді, а інші – на паперових носіях. Як для змішаних, так і для однотипних систем необхідно встановити взаємозв'язок і заходи контролю щодо первинних документів, офіційних копій, обробки даних і протоколів. Необхідно вжити відповідні заходи контролю щодо електронних документів: шаблонів, форм і первинних документів. Мають бути відповідні контрольні заходи для забезпечення цілісності протоколів протягом терміну зберігання. Документи мають бути досконало розроблені, підготовлені, переглянуті та розповсюджені. Залежно від виду вони мають відповідати певним специфікаціям на препарати та реєстраційному досьє. Відтворення робочих документів із первинних документів має бути без внесення будь-яких помилок внаслідок процесу копіювання. Документи, що містять інструкції, мають бути затверджені, підписані та датовані відповідними уповноваженими на це особами. Зміст документів має бути однозначним; документи повинні мати унікальну ідентифікацію. Необхідно визначити термін дії документів.

2. Документи в межах системи управління якістю необхідно регулярно переглядати й актуалізувати.

3. Документація не повинна бути рукописною; проте, якщо в документи необхідно внести дані, для таких записів має бути передбачено достатньо місця.

4. Належна практика документування

У разі ведення документації на підприємстві потрібно дотримуватися наступних вимог належної практики документування:

рукописні записи мають бути зроблені ясно і чітко, щоб запис не можна було стерти;

протоколи необхідно укладати і комплектувати під час кожної дії, що здійснюється, і таким чином, щоб можна було простежити всю важливу діяльність, яка стосується виробництва ветеринарних препаратів;

будь-яка зміна, внесена в документ, має бути підтверджена підписом і датована; при зміні початкова інформація повинна читатися;

за необхідності має бути запротокольована причина зміни.

5. Зберігання документів

1. Має бути чітко визначено, який протокол до якої виробничої діяльності належить, а також, де цей протокол зберігається. Має бути система контролю безпеки (за необхідності валідована) для забезпечення цілісності протоколу протягом терміну зберігання.

2. Особливі вимоги висуваються до документації серії, яку необхідно зберігати протягом одного року після закінчення терміну придатності серії, якої вона стосується, або щонайменше п'ять років після сертифікації серії Уповноваженою особою (залежно від того, який термін довше діє). Для досліджуваних ветеринарних засобів документацію серії необхідно зберігати, щонайменше п'ять років після закінчення або офіційного припинення останніх клінічних випробувань, у яких використовували цю серію. У

законодавчих документах стосовно специфічних видів препаратів можуть бути викладені інші вимоги до зберігання документації та встановлені більш тривалі періоди зберігання для певних документів.

3. Для інших видів документації період зберігання залежатиме від ділової активності, яку ця документація супроводжує. Критичну документацію, включаючи первинні дані (наприклад, щодо валідації або стабільності), які підтверджують інформацію у реєстраційному досьє, слід зберігати доки діє реєстраційне посвідчення.

5. ТЕХНОЛОГІЧНИЙ ПРОЦЕС

1. Принцип

Операції технологічного процесу необхідно здійснювати за чітко визначеними методиками. Вони мають відповідати принципам належної виробничої практики з метою одержання продукції необхідної якості та відповідати вимогам, що висуваються до виробництва і реєстраційних досьє, які їх стосуються.

2. Загальні вимоги

1. Технологічний процес повинні здійснювати і контролювати компетентні особи.

2. Будь-які дії, здійснені з матеріалами і продукцією, зокрема одержання і карантин, відбір проб, зберігання, маркування, розподіл, обробка, пакування і дистрибуція, необхідно здійснювати відповідно до письмових методик або інструкцій і за необхідності протоколювати.

3. Усі матеріали, що надходять, необхідно перевіряти, щоб гарантувати, що постачання відповідає замовленню. Контейнери (тара) за необхідності мають бути очищені й марковані із зазначенням необхідної інформації.

4. Пошкодження тари та будь-які інші причини, що могли б несприятливо вплинути на якість матеріалу, мають бути досліджені, запротокольовані, а інформація про них повідомлена до відділу контролю якості.

5. Матеріали, що надходять, і готову продукцію негайно після одержання або обробки аж до видачі Уповноваженою особою дозволу на використання або випуск (реалізацію) необхідно утримувати в карантині за допомогою роздільного зберігання або інших відповідних адміністративних заходів.

6. Якщо закуповується проміжна і нерозфасована продукція, з нею при одержанні варто поводитися як із вихідною сировиною.

7. Усі матеріали і продукцію потрібно зберігати у відповідних умовах, зазначених виробником, і у визначеному порядку для забезпечення поділу за серіями й оборотності складського запасу.

8. Необхідно проводити перевірки виходів і зіставлення кількостей, щоб гарантувати, що немає відхилень, які перевищують допустимі межі.

9. Заборонено здійснювати одночасно або послідовно роботи з різною продукцією в тому самому приміщенні, за винятком тих випадків, коли не існує ризику переплутування або перехресної контамінації.

10. На кожній стадії обробки продукція і матеріали мають бути захищені від мікробної й іншої контамінації.

11. Під час роботи з сухими матеріалами і продукцією необхідно

вжити особливих застережних заходів з метою запобігання утворенню і поширенню пилу. Особливо це важливо під час роботи з сильнодіючими або сенсibiliзуючими матеріалами.

12. Протягом усього часу обробки всі використовувані матеріали, контейнери для нерозфасованої продукції, основні одиниці обладнання і за потреби кімнати мають бути марковані етикетками або в інший спосіб із вказівкою оброблюваної продукції або матеріалу, а також їхньої активності (якщо це необхідно) і номера серії. Таке маркування має також вказувати на стадію технологічного процесу.

13. Етикетки, прикріплені до контейнерів, обладнання або приміщень, мають бути чіткими, однозначними, а їхня форма має відповідати прийнятій на фірмі. Часто корисно на етикетках на доповнення до інформації на етикетках для вказівки статусу (наприклад, у карантині, прийнято, відбраковано, чисте тощо) використовувати кольори.

14. Мають бути проведені перевірки, що гарантують належне з'єднання трубопроводів та інших частин обладнання, що застосовуються для транспортування продукції з однієї зони в другу.

15. Необхідно уникати будь-якого відхилення від інструкцій або методик. Якщо відхилення відбулося, воно має бути письмово санкціоноване компетентною особою із залученням за необхідності працівників відділу контролю якості.

16. Доступ у виробничі приміщення має бути дозволений тільки уповноваженому на це персоналу.

17. Необхідно уникати виготовлення продукції неветеринарного призначення в зонах і на обладнанні, призначеного для виробництва

ветеринарних лікарських засобів.

3. Запобігання перехресній контамінації при здійсненні технологічного процесу виготовлення ветеринарних препаратів

1. Має бути виключена контамінація вихідної сировини або продукції з іншою сировиною або продукцією. Цей ризик випадкової перехресної контамінації виникає в результаті неконтрольованого поширення пилу, газів, парів, аерозолів, генетичного матеріалу або організмів із діючих речовин, іншої вихідної сировини та оброблюваної продукції, з залишків в обладнанні, а також із технологічного одягу. Ступінь ризику змінюється залежно від типу забруднюючого матеріалу та продукції, що контамінується. Перехресна контамінація такої продукції, як препарати для ін'єкцій або препарати, призначені для тривалого застосування, є найбільш небезпечною. Проте контамінація всіх препаратів становить ризик для безпеки тварин залежно від природи та ступеня забруднення.

2. До найнебезпечніших забруднюючих матеріалів належать дуже сенсibiliзуючі матеріали, біологічні препарати, які містять живі мікроорганізми, певні гормони, цитотоксини та інші високоактивні речовини.

3. Перехресній контамінації необхідно запобігати за допомогою відповідних технічних або організаційних заходів, таких як:

виготовлення продукції в окремих зонах, необхідних для такої продукції, як пеніциліни, живі вакцини, препарати, що містять живі бактерії, і для деяких інших біологічних препаратів;

виробництво за принципом компаній із поділом у часі з подальшим відповідним очищенням;

забезпечення відповідними повітряними шлюзами і витяжними пристроями;

зведення до мінімуму ризику контамінації, що виникає внаслідок

рециркуляції або повторного надходження необробленого або недостатньо обробленого повітря;

зберігання захисного одягу усередині зони, де обробляється продукція, яка створює особливо великий ризик перехресної контамінації;

використання звичайних загальних зон прання технологічного одягу за принципом компаній з відокремленням прального обладнання, зон сушіння та зберігання;

застосування валідованих методик очищення і деконтамінації з відомою ефективністю, оскільки неефективно очищене обладнання є джерелом перехресної контамінації;

використання при виготовленні «закритих систем», що мають окреме технологічне обладнання та окремі системи підготовки повітря;

випробування на наявність залишків в обладнанні сировини або продукції;

застосування етикеток, що вказують на статус очищення обладнання;

нагляд за поведінкою працівників, щоб гарантувати ефективність навчання та дотримання відповідних процедурних вимог.

4. Заходи щодо запобігання перехресної контамінації та їх ефективність необхідно періодично перевіряти згідно з визначеними методиками.

4. Валідація

1. Дослідження з валідації мають сприяти належній виробничій практиці; їх потрібно здійснювати відповідно до встановлених методик. Результати і висновки мають бути запротокольовані.

2. Якщо вводять нову виробничу рецептуру або новий спосіб виготовлення, то мають бути виконані дії, які демонструють їхню придатність для рутинного (серійного) виробництва. Має бути доведено, що визначений процес при використанні специфікованих матеріалів і

обладнання дає змогу постійно одержувати продукцію необхідної якості.

3. Істотні зміни виробничого процесу, включаючи будь-яку зміну обладнання або матеріалів, що може вплинути на якість продукції та/або відтворюваність процесу, мають пройти валідацію.

4. Процеси і процедури необхідно піддавати періодичній критичній ревалідації, щоб гарантувати, що вони зберегли здатність призводити до очікуваних результатів.

5. Вихідна сировина

1. Закупівля вихідної сировини є важливою операцією, до якої потрібно залучати персонал, який володіє детально та повною інформацією про постачальників.

2. Вибір, кваліфікація, затвердження постачальників вихідної сировини та підтримування стосунків з ними, а також закупівля та схвалення вихідної сировини мають бути задокументовані як частина системи управління якістю.

3. Вихідну сировину необхідно закуповувати тільки у затверджених постачальників, зазначених у відповідній специфікації, за можливості безпосередньо у виробника.

4. Визначені виробником показники якості вихідної сировини мають бути обговорені з постачальниками. Відповідні аспекти виготовлення, випробування і контролю вихідної сировини, у тому числі вимоги, що висуваються до поводження з нею, маркування, пакування, дистрибуції, а також реєстрацій і процедур відхилення та відкликання, необхідно задокументувати в офіційній угоді щодо якості або у специфікації.

5. У кожній поставці необхідно контролювати цілісність пакування, а

також відповідність між даними, зазначеними в накладній, сертифікаті на сировину і на етикетках постачальника.

6. Якщо одне постачання сировини або матеріалів складається з різних серій, кожен серію необхідно розглядати як окрему щодо відбору проб, проведення випробування і видачі Уповноваженою особою дозволу на використання.

7. Вихідна сировина, що знаходиться у складській зоні, має бути відповідним чином маркована. Етикетки мають містити таку інформацію:

найменування продукції та за необхідності посилання на внутрішньозаводський код;

номер серії, присвоєний при одержанні;

за необхідності статус вмісту (наприклад, у карантині, на випробуванні, дозволено, відбраковано);

за необхідності термін придатності або дату, після якої потрібен повторний контроль.

Якщо використовуються комп'ютеризовані системи зберігання, то вказана вище інформація не обов'язково має міститися на етикетці в розбірливій формі.

8. Необхідно використовувати тільки ту вихідну сировину, яка дозволена відділом контролю якості, термін придатності якої ще не закінчився.

9. Зі складу вихідну сировину повинні видавати тільки визначені для цього особи згідно з письмовою методикою, щоб гарантувати що потрібні матеріали точно зважені чи відміряні в чисту і належним чином марковану тару.

10. Необхідно здійснювати незалежну перевірку кожної виданої

речовини, а також її маси чи об'єму. Ця перевірка має бути запротокольована.

11. Випробування з ідентифікації вихідної сировини необхідно здійснювати відповідно до методів та специфікацій згідно з реєстраційним досьє на ветеринарний препарат.

12. Речовини, видані для кожної серії, мають зберігатися поруч і бути чітко марковані.

6. Технологічні операції: проміжна та нерозфасована продукція

1. Перед початком будь-якої технологічної операції мають бути вжиті заходи, які гарантують, що робоча зона й обладнання є чистими і вільними від будь-якої вихідної сировини, продукції, залишків продукції або документації, не потрібних для запланованої операції.

2. Проміжну і нерозфасовану продукцію необхідно зберігати у відповідних умовах.

3. Критичні процеси мають пройти валідацію.

4. Має бути проведений і запротокольований весь необхідний контроль у процесі виробництва і контроль навколишнього середовища.

5. Будь-яке значне відхилення від очікуваного виходу має бути запротокольоване і досліджене.

7. Пакувальні матеріали

1. Закупівлі та контролю первинного і друкованого пакувального матеріалу, а також поводженню з ними необхідно приділяти таку саму увагу, як і вихідній сировині.

2. Особливу увагу необхідно приділяти друкованим матеріалам. Їх необхідно зберігати в достатньо безпечних умовах, що виключають доступ сторонніх осіб. Розрізані етикетки й інші розрізнені друковані матеріали необхідно зберігати і транспортувати окремо в закритій тарі для запобігання плутанини. Пакувальні матеріали можна видавати для використання тільки уповноваженому на це персоналу відповідно до затвердженої та документованої методики.

3. Кожному постачанню або серії друкованого чи первинного пакувального матеріалу має бути наданий спеціальний номер або ідентифікаційний знак.

4. Прострочений або той, який вийшов із вжитку, первинний або друкований пакувальний матеріал необхідно знищити, а факт знищення запротоколювати.

8. Операції з пакування

1. Під час складання програми для операцій з пакування особливу увагу необхідно приділяти зведенню до мінімуму ризику перехресної контамінації, плутанини або підміни. Різну продукцію не варто пакувати в безпосередній близькості одна від одної, за винятком випадків, що передбачають фізичний розподіл.

2. Перед початком операцій із пакування мають бути вжиті заходи, які гарантують, що робоча зона, пакувальні лінії, друкарські машини й інше обладнання є чистими і вільними від будь-яких препаратів, матеріалів або документів, що раніше використовувалися, якщо вони не потрібні для запланованої операції. Очищення лінії необхідно здійснювати згідно з відповідним контрольним переліком.

3. Найменування і номер серії продукції, що фасується, мають бути наочно показані на кожному пакувальному місці або лінії.

4. Усі використовувані пакувальні матеріали і продукція мають бути перевірені при поставці у відділення пакування щодо кількості, ідентичності та відповідності до інструкцій із пакування.

5. Пакувальні матеріали для вторинного пакування мають бути чистими. Необхідно приділити увагу запобіганню будь-якій контамінації, зокрема уламків скла і шматочків металу.

6. Етикетування необхідно здійснювати якомога швидше після фасування й закупорювання. Якщо це не відбувається, необхідно застосовувати відповідні методики, які гарантують, що не відбудеться плутанини або помилкового етикетування.

7. Правильність виконання будь-якої операції штампування (наприклад, номери серій, дат закінчення терміну придатності), здійснюваної або як окрема технологічна операція, або виконуваної в процесі пакування, має бути перевірена і запротокольована. Необхідно приділяти належну увагу штампуванню вручну, яке необхідно регулярно повторно перевіряти.

8. Особливої обережності необхідно дотримуватися при використанні розрізаних етикеток, а також, коли штампування здійснюється поза пакувальною лінією. Етикетки в рулоні мають перевагу над розрізаними етикетками, це запобігає плутанині.

9. Необхідно здійснювати перевірки, які гарантують, що всі електронні прилади зчитування коду, лічильники етикеток і аналогічні прилади працюють правильно.

10. Інформація на пакувальних матеріалах, що наноситься шляхом друкування або тиснення, має бути чіткою, стійкою до дії світла і стирання.

11. Контроль продукції на лінії під час пакування має включати принаймні перевірку зазначеного нижче:

загального зовнішнього вигляду пакувань;

комплектності пакувань;

чи використані відповідні види продукції і пакувальних матеріалів;

правильності будь-якого штампування;

правильності функціонування контрольних приладів на лінії;

зразки, взяті з пакувальної лінії, заборонено повертати назад.

12. Якщо при пакуванні продукції сталися непередбачені події, така продукція може бути знову повернута в процес після проведення спеціальної інспекції та дослідження, а також з дозволу Уповноваженої на це особи. Необхідно зберегти детальний протокол цих обставин.

13. Будь-яка істотна або неналежна розбіжність, установлена під час складання балансу між кількістю нерозфасованої продукції, друкованого пакувального матеріалу і кількістю виготовлених одиниць готової продукції, має бути досліджена і запротокольована перед випуском.

14. Після завершення операції з пакування весь невикористаний пакувальний матеріал із нанесеним номером серії необхідно знищити, а факт знищення запротоколювати. Повернення на склад матеріалів, на яких не проставлений код (номер серії), необхідно здійснювати відповідно до документованої методики.

9. Готова продукція

1. Готову продукцію до видачі Уповноваженою особою дозволу на її випуск необхідно тримати в карантині в умовах, визначених виробником.

2. Оцінка готової продукції та документації, яка необхідна перед видачею Уповноваженою особою дозволу на випуск (реалізацію) продукції для продажу, описана в підрозділі 6 (“Контроль якості”) розділу II цих Правил.

3. Після видачі Уповноваженою особою дозволу на випуск (реалізацію), готову продукцію необхідно зберігати як придатний для використання запас в умовах, установлених виробником і які відповідають вимогам реєстраційного досьє на препарат.

10. Відбраковані, регенеровані та повернені матеріали

1. Відбраковані матеріали і продукцію необхідно чітко маркувати й зберігати окремо в зонах із обмеженим доступом.

2. Продукцію необхідно або повертати постачальникам, або за можливістю переробляти, або знищувати. Будь-яка з виконаних дій має бути дозволена і запротокольована уповноваженим на це персоналом.

3. Переробка відбракованої продукції може здійснюватися у виняткових випадках. Це дозволено тільки у тому разі, якщо якість готової продукції не погіршується, якщо дотримуються специфікації та переробка здійснюється відповідно до встановленої й санкціонованої методики після оцінювання існуючого ризику. Протокол переробки необхідно зберігати.

4. Регенерацію всієї серії або частини попередніх серій необхідної якості шляхом введення в серію такої самої продукції на певній стадії виробництва має бути заздалегідь санкціоновано. Таку регенерацію необхідно здійснювати відповідно до встановленої методики після оцінювання ризику, що загрожує, включаючи будь-який можливий вплив на термін придатності. Регенерацію необхідно протоколювати.

5. Необхідність додаткових випробувань будь-якої готової продукції, яка була перероблена або в яку була включена регенерована продукція, має бути визначена відділом контролю якості і затверджена Уповноваженою особою.

6. Продукція, повернута з продажу, має бути знищена за винятком випадків, коли немає сумнівів, що її якість є задовільною; питання про її повернення в продаж, перемаркування або включення в наступну серію може бути розглянуте лише після критичної оцінки працівником відділу контролю якості за письмовою методикою. Прийняте рішення має бути затверджене Уповноваженою особою. За такої оцінки мають бути взяті до уваги тип (природа) продукції, особливі вимоги до умов зберігання, її стан та історія, а також час, який минув з моменту випуску (реалізації). Якщо виникають будь-які сумніви щодо якості продукції, не може розглядатися питання про її повторний випуск (реалізацію) або використання, хоча можливе здійснення ґрунтовної хімічної переробки для регенерації активного інгредієнта. Будь-яка виконана дія підлягає відповідному протоколюванню.

6. КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ

1. Принцип

Контроль якості – це частина належної виробничої практики, яка пов'язана із відбором проб, специфікаціями і проведенням випробувань, а також з організацією, документуванням і процедурами видачі Уповноваженою особою дозволів на випуск (реалізацію) продукції, які гарантують, що проведені всі необхідні випробування і що матеріали не мали дозволу на використання, а продукція не була дозволена для продажу або постачання до того, як її якість була визнана задовільною. Контроль якості не обмежується лабораторними роботами, він має бути залучений до прийняття всіх рішень щодо якості продукції. Основним принципом для задовільної роботи відділу контролю якості вважається його незалежність від виробничого відділу.

2. Загальні вимоги

1. Кожен виробник ветеринарних препаратів створює відділ контролю якості. Цей відділ має бути незалежним від інших відділів і керувати ним повинна особа, яка має відповідну кваліфікацію та досвід, у розпорядженні якої знаходиться одна або кілька контрольних лабораторій. Необхідно мати наявності достатні ресурси для гарантування, що всіх заходів щодо контролю якості вжито ефективно й надійно.

2. Вимоги до відділу контролю якості:

наявність належних засобів, навчений персонал і затверджені методики з відбору проб, контролю й випробування вихідної сировини, пакувальних матеріалів, проміжної, нерозфасованої та готової продукції, а також, за необхідності для моніторингу навколишнього середовища з метою здійснення належної виробничої практики;

відбір проб вихідної сировини, пакувальних матеріалів, проміжної, нерозфасованої та готової продукції здійснюється персоналом і з допомогою методів, затверджених керівником відділу контролю якості;

методи випробування мають пройти валідацію;

мають бути складені протоколи, які документально підтверджують, що дійсно вжито всіх необхідних заходів щодо відбору проб, контролю та методик випробування. Будь-які відхилення мають бути повністю запротоковані і досліджені;

до складу готової продукції мають входити активні інгредієнти та допоміжні речовини, які відповідають реєстраційному досьє щодо якісного і кількісного складу. Вони повинні мати необхідну чистоту, належне пакування і правильно марковані;

протоколи, складені за результатами контролю й випробувань матеріалів, проміжної, нерозфасованої та готової продукції, повинні бути офіційно зіставлені з вимогами специфікацій. Оцінка продукції повинна

включати огляд і оцінку відповідної виробничої документації, а також оцінку відхилень від визначених специфікацій та методик;

жодна серія готової продукції не може бути дозволена для продажу або постачання до того, як Уповноважена особа засвідчить її відповідність вимогам реєстраційного досьє та вимогам виробництва;

необхідно зберігати достатню кількість контрольних зразків вихідної сировини та препаратів, що дає змогу проводити випробування продукції під час зберігання. Препарат необхідно зберігати в остаточному пакуванні, крім пакувань великих об'ємів.

3. Обов'язки працівників відділу контролю якості:

працівник відділу контролю якості зобов'язаний забезпечити належне здійснення перевірок якості продукції;

працівник відділу контролю якості має бути залучений до вирішення всіх питань, що стосуються якості ветеринарних препаратів;

працівник відділу контролю якості зобов'язаний перевіряти, схвалювати всі відповідні документи, пов'язані з якістю;

основні обов'язки працівників відділу контролю якості не підлягають передачі іншим службам.

Ці обов'язки мають бути зафіксовані у письмовій формі та включати наступне:

створення системи видачі дозволів відділу якості на використання або відбракування сировини, проміжної продукції, матеріалів для пакування та маркування;

перевірка заповнених протоколів виробництва серії та протоколів лабораторного контролю щодо критичних стадій технологічного процесу перед видачею Уповноваженою особою дозволу на випуск (реалізацію) готової продукції для дистрибуції;

забезпечення розслідування причин критичних відхилень і їх усунення;

затвердження всіх специфікацій і основних виробничих інструкцій;

затвердження всіх процедур, що можуть вплинути на якість проміжної або готової продукції;

забезпечення проведення внутрішніх аудитів (самоінспекції);

затвердження виробників – постачальників вихідної сировини, проміжної продукції, матеріалів для пакування та маркування;

затвердження змін, що потенційно можуть вплинути на якість продукції;

перевірка та затвердження протоколів і звітів з валідації;

забезпечення проведення розслідування та прийняття рішень щодо рекламацій, пов'язаних із якістю;

забезпечення відповідних випробувань матеріалів, а також документування результатів;

забезпечення контролю за калібруванням критичного обладнання;

забезпечення наявності даних про стабільність препаратів для підтвердження (або продовження) термінів придатності.

3. Належна лабораторна практика контролю якості

1. Приміщення й обладнання контрольних лабораторій мають відповідати загальним і специфічним вимогам до зон контролю якості, наведених у цих Правилах.

2. Щоб уникнути випадкової перехресної контамінації, лабораторне обладнання зазвичай не слід розташовувати між зонами з високим ризиком забруднення. Зокрема, мікробіологічна лабораторія має бути розташована таким чином, щоб звести до мінімуму ризик перехресної контамінації.

3. Персонал, приміщення й обладнання в лабораторіях мають відповідати завданням, обумовленим характером і масштабами виробничих операцій. Використання сторонніх лабораторій припустиме за наявності особливих причин, але це має бути відображено у протоколах контролю якості.

4. Документація

1. Лабораторна документація має відповідати принципам, викладеним у підрозділі 4 розділу II цих Правил. Основна частина цієї документації стосується контролю якості. У відділі контролю якості має знаходитися документація зазначених нижче категорій:

специфікації;

методики відбору проб та проведення випробувань;

протоколи (у тому числі аналітичні робочі листки та/або лабораторні журнали);

методики і протоколи калібрування / кваліфікації приладів і технічного обслуговування обладнання;

методика розслідування результатів, що не відповідають специфікації та тенденцій до невідповідності;

протоколи випробувань та/або сертифікати аналізу;

дані моніторингу оточуючих систем (повітря, вода та інші системи постачання), якщо вони потрібні;

за необхідності протоколи валідації методик випробування.

2. Будь-яку документацію щодо контролю якості, що належить до протоколу серії, необхідно зберігати в установленому порядку, зазначеному в підрозділі 4 розділу II цих Правил стосовно зберігання документації щодо серії.

3. Деякі види даних (наприклад, результати випробувань, виходи продукції, результати контролю навколишнього природного середовища) необхідно протоколювати у спосіб, що дає змогу оцінити тенденцію. Необхідно розглядати будь-які дані щодо невідповідності специфікації або тенденції до невідповідності; вони мають бути об'єктом розслідування.

4. На додаток до інформації, що є частиною протоколу серії, мають зберігатися і бути легко доступні інші первинні дані, зафіксовані в таких документах, як лабораторні журнали та/або протоколи.

5. Відбір проб

1. Відбір проб необхідно здійснювати згідно із затвердженими письмовими методиками, що визначають:

спосіб відбору проби;

обладнання, що використовується;

кількість проби, що має бути відібрана;

інструкції з будь-якого необхідного поділу проби;

тип і стан тари, що використовується для проби;

ідентифікацію тари з відібраними пробами;

будь-які спеціальні запобіжні заходи, що обов'язкові для виконання, особливо при відборі проб стерильних або шкідливих речовин;

умови зберігання;

інструкції з очищення і зберігання обладнання для відбору проб.

2. Зразки мають бути репрезентативні для серії матеріалу або препарату, з якої вони відібрані. Можуть бути також відібрані додаткові проби для контролю найбільш напружених етапів процесу (наприклад, його початку або закінчення). Використовуваний план відбору проб необхідно належним чином обґрунтувати; він має ґрунтуватися на підході управління ризиками.

3. Необхідно, щоб контейнери (тара) для проб мали етикетку із зазначенням вмісту, номера серії, дати відбору проби і контейнерів, із яких були відібрані проби. З ними необхідно поводитись належно, щоб звести до мінімуму ризик переплутування та захистити зразки від несприятливих умов зберігання.

4. Подальші вимоги щодо контрольних і архівних зразків наведено у підрозділі 12 розділу III цих Правил.

6. Проведення випробувань

1. Методики випробувань мають пройти валідацію. У лабораторії, де застосовують методику випробування і де не здійснювали первісну валідацію, необхідно провести верифікацію придатності цієї методики випробування. Всі операції з випробувань, описаних у реєстраційному досьє, необхідно проводити згідно із затвердженими методиками.

2. Отримані результати необхідно протоколювати. Для результатів щодо параметрів, визначених як характеристика якості або як критичний параметр, потрібно проводити оцінку тенденцій; ці результати необхідно перевіряти, щоб переконатися, що вони узгоджуються один з одним. Всі обчислення необхідно ретельно перевіряти.

3. Виконані випробування необхідно протоколювати; протоколи мають містити такі дані:

найменування матеріалу або препарату і за необхідності лікарської форми;

номер серії та за необхідності назву виробника і/або постачальника;

посилання на відповідні специфікації та методики проведення випробувань;

результати випробувань, включаючи спостереження й обчислення, і посилання на всі сертифікати аналізів;

дати проведення випробувань;

прізвища осіб, які здійснили випробування;

прізвища осіб, які перевірили здійснення випробувань і обчислення, за необхідності;

чіткий висновок про видачу дозволу або про відхилення (чи рішення

про інший статус) і датований підпис призначеної відповідальної особи; посилання на використовуване обладнання.

4. Увесь контроль у процесі виробництва, включаючи і той, що виконує у виробничій зоні виробничий персонал, необхідно здійснювати відповідно до методів, затверджених відділом контролю якості, а його результати – протоколювати.

5. Особливу увагу необхідно приділяти якості лабораторних реактивів, розчинів, скляного посуду, стандартних зразків і поживних середовищ. Їх потрібно готувати і контролювати відповідно до письмових методик. Рівень контролю має узгоджуватися з їх призначенням і наявними даними щодо стабільності.

6. Необхідно мати систему стандартних зразків, придатних для використання за їх призначенням. Їх кваліфікація і сертифікація мають бути чітко визначені та задокументовані.

7. Лабораторні реактиви, розчини, стандартні зразки та поживні середовища мають бути марковані з зазначенням дати виготовлення та дати відкриття, а також за підписом особи, яка їх виготовила. На етикетках мають бути зазначені терміни придатності реактивів і поживних середовищ, а також особливі умови зберігання. Крім того, для титрованих розчинів необхідно вказувати дату останнього встановлення титру і відповідний останній коефіцієнт поправки.

8. За потреби на контейнері необхідно вказувати дату одержання кожної речовини, що використовується для проведення випробувань (наприклад, реактивів і стандартних зразків). Необхідно додержуватися інструкції з їх використання і зберігання. У деяких випадках після одержання або перед

використанням реактивів, може, необхідно провести їх випробування на ідентичність і/або інше випробування.

9. Поживні середовища потрібно готувати відповідно до вимог виробника середовища, якщо інше не є науково обґрунтованим. Перед використанням необхідно перевіряти властивості росту всіх поживних середовищ.

10. Використані мікробіологічні середовища та штами необхідно дезінфікувати відповідно до стандартної методики і утилізувати таким чином, щоб запобігти перехресній контамінації. Необхідно встановити, задокументувати й обґрунтувати, підтвердити результатами валідаційних випробувань термін придатності мікробіологічних середовищ під час їх застосування.

11. Перед роботою з тваринами, використовуваними для здійснення випробувань компонентів, матеріалів або препаратів, їх слід за необхідності утримувати в карантині. Тварин потрібно утримувати і контролювати таким чином, щоб забезпечити їх придатність для запланованого використання. Тварини мають бути ідентифіковані; необхідно вести відповідні протоколи, що відтворюють історію їхнього використання.

7. Програма подальшого випробування стабільності

1. Після надходження на ринок стабільність ветеринарного препарату необхідно контролювати згідно з відповідною програмою на постійній основі, що дасть можливість виявити будь-яку проблему зі стабільністю препарату даного складу у торговому пакуванні (наприклад, зміни рівнів домішок або профілю розчинення).

2. Мета програми подальшого випробування стабільності полягає в тому, щоб контролювати продукцію протягом усього терміну її придатності

та визначити, що препарат під час зберігання в зазначених у маркуванні умовах відповідає специфікаціям.

3. Ця програма в основному стосується ветеринарного засобу в пакуванні, призначеному для продажу, також необхідно приділяти увагу включенню у програму випробування стабільності нерозфасованої продукції. Наприклад, якщо нерозфасовану продукцію зберігають тривалий час перед пакуванням та/або перед передачею з виробничої ділянки на ділянку пакування, необхідно оцінити та вивчити вплив таких умов на стабільність упакованої продукції. Крім того, необхідно приділяти увагу проміжній продукції, що зберігається або використовується тривалий час. Дослідження стабільності ветеринарного препарату, підготованого до застосування, здійснюють на етапі розробки препарату; тож немає потреби контролювати її за допомогою програми подальшого випробування стабільності. Однак, якщо це є необхідним, стабільність підготованого до застосування ветеринарного препарату також необхідно контролювати.

4. Програма подальшого випробування стабільності має бути викладена у письмовому протоколі відповідно до загальних правил, наведених у розділі 4 частини 1 цих Правил, а результати офіційно представлені у вигляді звіту. Обладнання, що застосовується для програми подальшого випробування стабільності (зокрема, кліматичні камери), має пройти кваліфікацію та обслуговуватися відповідно до загальних правил.

5. Протокол для програми подальшого випробування стабільності має охоплювати період до закінчення терміну придатності та містити наступні дані (але не обмежуватися ними):

номер серії(й) для різних дозувань і різних розмірів серій, якщо це застосовано;

відповідні фізичні, хімічні, мікробіологічні та біологічні методи випробувань;

критерії прийнятності;

посилання на методи випробувань;

опис системи контейнера/закупорювальний засіб;

частоту випробувань (точки контролю у часі);

опис умов зберігання (необхідно використовувати стандартизовані ІСН умови для тривалого випробування стабільності, що відповідають умовам, зазначеним у маркуванні препарату);

інші необхідні параметри, специфічні для даного ветеринарного препарату.

6. Протокол для програми подальшого випробування стабільності може відрізнитися від протоколу початкового довгострокового випробування стабільності, що представлений у реєстраційному досьє, за умови обґрунтування і документування відмінностей у протоколі (наприклад, частота випробувань або актуалізація).

7. Кількість серій та частота випробувань мають забезпечити необхідну кількість даних, щоб мати можливість проаналізувати тенденції. Якщо не обґрунтовано інше, у програму випробування стабільності щороку необхідно включати, як мінімум, одну серію виробленого препарату у кожному дозуванні та у кожному виді первинного пакування (за винятком випадків, коли протягом року не виготовлено жодної серії). У разі ветеринарних препаратів, для подальшого випробування стабільності яких зазвичай необхідне проведення випробувань із використанням тварин і не існує відповідних альтернативних валідованих методик, частоту випробувань можна встановлювати з урахуванням підходу, пов'язаного з оцінкою ризику. За умови наукового обґрунтування у протоколі можуть бути використані плани із застосуванням брекетингу (вилки) та побудови матриць.

8. У деяких випадках у програму подальшого випробування стабільності необхідно включати додаткові серії. Наприклад, подальше випробування стабільності необхідно здійснювати після будь-якої значної зміни або значного відхилення у процесі виробництва або пакування. Для включення у програму мають бути прийняті до уваги будь-які операції з повторної обробки, переробки або регенерації.

9. Результати подальшого випробування стабільності мають бути у розпорядженні ключового персоналу та Уповноваженої(их) особи (осіб). Якщо подальше випробування стабільності здійснюється на іншій дільниці поза дільницею виробництва нерозфасованої продукції або готової продукції, має бути письмова угода між сторонами-учасниками. Результати подальшого випробування стабільності мають бути в наявності на виробничій дільниці для перевірки компетентним органом.

10. Невідповідність специфікаціям або значні нетипові тенденції необхідно досліджувати. Про будь-який підтверджений результат, що є поза межами специфікації, або про значну негативну тенденцію, що впливають на видачу Уповноваженою особою дозволу на реалізацію серії продукції, необхідно повідомити відповідні компетентні органи. Відповідно до вимог підрозділу 8 розділу II цих Правил, а також під час консультації з відповідними компетентними органами необхідно розглянути можливі дії щодо серій, які існують на ринку.

11. Необхідно письмово зафіксувати резюме всіх отриманих даних, у тому числі будь-яких проміжних висновків щодо програми. Таке резюме періодично необхідно переглядати.

7. ЗОВНІШНЯ (АУТСОРСИНГОВА) ДІЯЛЬНІСТЬ

1. Принцип

Будь-яку діяльність, на яку поширюються ці Правила з належної виробничої практики і яка є зовнішньою (аутсорсинговою), необхідно відповідним чином описувати й контролювати, щоб уникнути непорозумінь, які можуть стати причиною незадовільної якості продукції чи діяльності. Необхідний письмовий контракт між замовником і виконавцем, у якому чітко має бути визначено обов'язки кожної сторони. У системі управління якістю замовника має бути чітко встановлено порядок дій та повна відповідальність Уповноваженої особи, яка видає дозвіл на випуск (реалізацію) кожної серії продукції.

2. Загальні вимоги

1. Має бути укладений письмовий контракт, що поширюється на зовнішню (аутсорсингову) діяльність, продукцію або роботи, з якими пов'язана ця діяльність, а також будь-які технічні умови, пов'язані з ними.

2. Усі заходи щодо зовнішньої (аутсорсингової) діяльності, включаючи будь-які запропоновані зміни технічних або інших умов, необхідно здійснювати відповідно до чинних регуляторних вимог і реєстраційного досьє на відповідну продукцію.

3. Якщо власник реєстраційного посвідчення і виробник не є однією особою, між ними має бути укладений відповідний контракт, в якому враховані принципи, описані в цьому розділі.

3. Замовник

1. Система якості замовника має включати контроль та огляд будь-якої зовнішньої (аутсорсингової) діяльності. Замовник несе основну відповідальність за наявність процедур, що забезпечують контроль за

зовнішньою (аутсорсинговою) діяльністю. Вказані процедури мають враховувати принципи управління ризиками для якості.

2. До початку зовнішньої (аутсорсингової) діяльності замовник є відповідальним за оцінку законності, придатності і компетентності виконавця щодо успішного виконання зовнішніх (аутсорсингових) робіт. Замовник також несе відповідальність за умови контракту щодо виконання принципів і правил належної виробничої практики, викладених у цих Правилах.

3. Замовник повинен забезпечити виконавця всією необхідною інформацією та відомостями, щоб останній мав змогу правильно виконувати замовлені роботи відповідно до чинних регуляторних вимог та реєстраційного досьє на відповідну продукцію. Замовник повинен гарантувати, що виконавець цілком поінформований про будь-які пов'язані з продукцією або роботою проблеми, що можуть становити ризик для його приміщень, обладнання, персоналу, інших матеріалів або іншої продукції.

4. Замовник повинен контролювати і перевіряти дії виконавця, а також впровадження ним будь-якого необхідного поліпшення.

5. Замовник є відповідальним за розгляд та оцінку протоколів і результатів, пов'язаних із зовнішньою (аутсорсинговою) діяльністю. Він повинен також гарантувати або самостійно, або на підставі підтвердження Уповноваженої особи виконавця, що вся продукція і матеріали, надані йому виконавцем, пройшли процес відповідно до вимог належної виробничої практики і реєстраційного досьє.

4. Виконавець

1. Виконавець повинен мати відповідні приміщення й обладнання, необхідні знання і досвід, а також компетентний персонал для задовільного

виконання робіт, доручених замовником.

2. Виконавець повинен гарантувати, що всі поставлені йому продукти, матеріали та відомості відповідають своєму призначенню.

3. Виконавець не повинен передавати за субконтрактом третій стороні ніякі роботи, що доручені йому за контрактом, без попередньої оцінки і санкціонування домовленостей замовником. Угоди між виконавцем і будь-якою третьою стороною мають гарантувати, що інформація та відомості, включаючи оцінку відповідності третьої сторони, надаються таким же чином, як між початковими замовником і виконавцем.

4. Виконавець не повинен здійснювати несанкціоновані зміни, що виходять за рамки контракту, які можуть несприятливо вплинути на якість зовнішніх (аутсорсингових) робіт, виконуваних для замовника.

5. Виконавець повинен утримуватися від будь-якої діяльності, що може негативно вплинути на якість продукції, виробленої або проаналізованої для замовника.

6. Виконавець має усвідомлювати, що зовнішні (аутсорсингові) роботи, включаючи аналіз за контрактом, можуть підлягати перевірці з боку компетентних органів.

5. Контракт

1. Між замовником і виконавцем має бути укладено контракт, в якому необхідно визначити їх взаємні зобов'язання та процедури передачі інформації, що пов'язані із зовнішньою (аутсорсинговою) діяльністю. Технічні аспекти контракту повинні складати компетентні особи, які мають відповідні знання щодо зовнішньої (аутсорсингової) діяльності та належної

виробничої практики. Необхідно, щоб усі домовленості щодо зовнішньої (аутсорсингової) діяльності відповідали чинним регуляторним вимогам та реєстраційному досьє на відповідну продукцію, а також були погоджені обома сторонами.

2. У контракті має бути чітко прописано, хто є відповідальним за кожен етап зовнішньої (аутсорсингової) діяльності, наприклад, управління знаннями, передачу технології, забезпечення ланцюга поставок, субконтрактну діяльність, якість і закупівлю матеріалів, за проведення випробувань і видачу дозволу на використання матеріалів, за ведення технологічного процесу та контроль якості (включаючи контроль у процесі виробництва, відбір проб і аналіз).

3. Усі протоколи, пов'язані із зовнішньою (аутсорсинговою) діяльністю, наприклад: протоколи виробництва, аналізу та дистрибуції, а також контрольні зразки мають зберігатися у замовника або бути йому доступні. Будь-які протоколи щодо оцінки якості продукції у разі пред'явлення претензій або передбачуваного браку, або при розслідуванні у разі передбачуваної фальсифікації продукції мають бути доступні замовнику і точно визначені в його відповідних методиках.

4. У контракті має бути передбачено, що замовник може проводити аудит зовнішньої (аутсорсингової) діяльності, здійснюваної виконавцем або взаємно за згодою із субпідрядниками.

5. У контракті необхідно передбачити, що замовник має право інспектувати технічні засоби виконавця.

6. У разі аналізу за контрактом виконавець підлягає інспектуванню компетентним органом.

8. РЕКЛАМАЦІЇ, ДЕФЕКТИ ЯКОСТІ ТА ВІДКЛИКАННЯ ПРОДУКЦІЇ

1. Рекламації. Процедури обробки та розслідування рекламацій

1. Усі рекламації та інша інформація щодо потенційно дефектної продукції мають бути старанно розглянуті згідно з письмовими методиками. Обов'язково має бути створена система, яка у разі потреби дає змогу швидко й ефективно відкликати з торгової мережі продукцію з відомими або передбачуваними дефектами, якщо:

ветеринарний препарат є шкідливим за звичайних умов його застосування;

терапевтична ефективність є недостатньою;

співвідношення ризик/користь не є прийнятним при застосуванні згідно з умовами реєстрації;

якісний і кількісний склад не відповідає зазначеному в реєстраційному досьє;

контроль ветеринарного препарату або його інгредієнтів, а також контроль проміжних стадій виробничого процесу не було здійснено або не було виконано інші вимоги чи зобов'язання щодо умов видачі Уповноваженою особою дозволу на випуск (реалізацію) серії.

2. Компетентні органи можуть обмежити заборону розповсюдження ветеринарного препарату або його вилучити з продажу тільки тими серіями, що є предметом розгляду.

3. Необхідно призначити особу, яка була б відповідальною за роботу з рекламаціями і за вибір вжитих заходів. У підпорядкуванні цієї особи має перебувати достатня кількість допоміжного персоналу. Якщо ця особа не є Уповноваженою особою, то останню необхідно поінформувати про будь-яку рекламацію, дослідження або відкликання.

4. Повинні бути в наявності письмові методики, що визначають дії, які

потрібно виконати у тих випадках, коли отримана рекламація щодо можливо дефектної продукції, включаючи необхідність ухвалення рішення про відкликання.

5. Будь-яка рекламація щодо дефекту продукції має бути запротокольована з усіма подробицями і ретельно досліджена. Особа, відповідальна за контроль якості, як правило, повинна брати участь в аналізі таких ситуацій.

6. Якщо дефект продукції виявлено або передбачається в якійсь одній серії, обов'язково має бути прийняте рішення про перевірку інших серій, щоб встановити, чи наявні у них такі дефекти. Особливу увагу необхідно приділяти дослідженню тих серій, що можуть містити продукцію, отриману при переробці дефектної серії.

7. Усі рішення й заходи, вжиті за рекламацією, необхідно запротоколювати і включити у відповідні протоколи серій.

8. Записи про рекламації необхідно регулярно переглядати для виявлення специфічних або тих проблем, що повторюються і вимагають уваги, можливо, відкликання реалізованої продукції.

9. Особлива увага має бути приділена виявленню того, чи була рекламація наслідком фальсифікації.

10. Компетентні органи мають бути поінформовані, якщо виробник планує дії, які є наслідком можливого порушення правил виробництва, псування продукції, виявлення фальсифікованої продукції або інших серйозних проблем, пов'язаних із якістю продукції.

2. Відкликання продукції та інші дії для зниження ризику

1. Необхідно призначити особу, відповідальну за відкликання та його координацію, у підпорядкуванні якої має перебувати достатня кількість допоміжного персоналу для опрацювання з необхідною терміновістю усіх аспектів відкликань. Ця відповідальна особа, як правило, має бути незалежна від організації збуту і маркетингу. Якщо ця особа не є Уповноваженою особою, остання обов'язково має бути поінформована про будь-яку дію щодо відкликання.

2. З метою організації всієї діяльності щодо відкликань мають бути розроблені письмові методики, які регулярно перевіряються і за необхідності актуалізуються.

3. Потрібно, щоб дії щодо відкликання могли розпочатися одразу й у будь-який час.

4. Якщо продукцію мають намір відкликати у зв'язку з наявним або передбачуваним дефектом, необхідно одразу поінформувати компетентні органи.

5. Протоколи дистрибуції мають бути легкодоступні для особи, відповідальної за відкликання, і містити достатню інформацію про оптових торговців і безпосередньо замовників, які одержали продукцію, включаючи тих, що пов'язані з експортом продукції та постачанням зразків ветеринарних препаратів.

6. Відкликану продукцію необхідно ідентифікувати й зберігати окремо в безпечній зоні до прийняття рішення про подальші дії з нею.

7. Має бути запротокольовано весь перебіг подій у процесі відкликання і

виданий остаточний звіт, що містить співвідношення (баланс) між поставленою і повернутою кількістю продукції.

8. Ефективність заходів щодо відкликань необхідно оцінювати регулярно.

3. Аналіз основних причин і коригувальні та запобіжні дії

1. Розслідування дефектів якості й аналізу основних причин їх виникнення необхідно здійснювати на відповідному рівні. Якщо не можна визначити справжню причину дефекту якості, потрібно приділити увагу виявленню найбільш імовірних причин та розглянути їх.

2. Якщо причиною дефекту якості припускають або визначають людську помилку, це необхідно в установленому порядку обґрунтувати та проявити обережність, щоб гарантувати, що не випущено з уваги помилки або проблеми, обумовлені процесом, процедурами або системою.

3. У відповідь на дефект якості мають бути визначені й здійснені відповідні коригувальні та запобіжні заходи. Ефективність таких дій необхідно перевіряти й оцінювати.

4. Щоб визначити специфічні або повторювані проблеми, що потребують уваги, необхідно регулярно здійснювати огляд записів щодо дефектів якості й аналіз тенденцій.

9. САМОІНСПЕКЦІЯ

1. Принцип

1. З метою контролю відповідності принципам і виконання Правил належної виробничої практики, а також пропозиції необхідних запобіжних і коригувальних дій необхідно проводити самоінспекцію.

2. Загальний механізм проведення самоінспекції

1. Приміщення, обладнання, документацію, технологічний процес, контроль якості, дистрибуцію ветеринарних препаратів, питання щодо персоналу, заходи щодо роботи з рекамаціями та відкликанням продукції, а також діяльність із самоінспектування необхідно регулярно досліджувати відповідно до заздалегідь визначеної програми для перевірки їх відповідності принципам забезпечення якості.

2. Самоінспекцію необхідно проводити незалежно й детально; її повинні здійснювати компетентні особи, призначені із числа співробітників компанії. За необхідності може бути проведений незалежний аудит експертами сторонніх організацій.

3. Проведення всіх самоінспекцій необхідно протоколювати. Звіти мають містити всі спостереження, зроблені під час інспекцій, і за необхідності пропозиції запобіжних й коригувальних дій. Також мають бути складені офіційні звіти про дії, проведені внаслідок інспекцій.

III. ОКРЕМІ ВИМОГИ ДО ВИРОБНИЦТВА ВЕТЕРИНАРНИХ ПРЕПАРАТІВ

1. ВИРОБНИЦТВО СТЕРИЛЬНИХ ВЕТЕРИНАРНИХ ПРЕПАРАТІВ (ОКРІМ ВЕТЕРИНАРНИХ ІМУНОБІОЛОГІЧНИХ ЗАСОБІВ)

1. Загальні вимоги

1. До виробництва стерильних ветеринарних препаратів пред'являються особливі вимоги, щоб звести до мінімуму ризик контамінації мікроорганізмами, механічними частками і пірогенами. При цьому багато чого залежить від кваліфікації, навчання і виробничої дисципліни працюючого персоналу. Особливо важливе значення має забезпечення якості; при цьому типі виробництва необхідно ретельно дотримуватися процедур, які пройшли валідацію. Ніяка кінцева стадія процесу або

випробування готової продукції не можуть розглядатися як єдиний чинник, що засвідчує стерильність або інші сторони якості.

2. Стерильну продукцію необхідно виробляти в чистих зонах, доступ у які персоналу і/або надходження обладнання і матеріалів має здійснюватися через повітряні шлюзи. Чисті зони необхідно обслуговувати таким чином, щоб вони відповідали стандарту чистоти; в них необхідно постачати повітря, що пройшло через фільтри відповідної ефективності.

3. Операції з підготовки компонентів, приготування продукції та наповнення необхідно здійснювати в окремих зонах усередині чистої зони. Виробничі операції діляться на дві категорії: по-перше, коли продукцію піддають кінцевій стерилізації (в остаточному первинному пакуванні); по-друге, коли операції на кількох або всіх стадіях виконують в асептичних умовах.

4. Чисті зони для виробництва стерильної продукції класифікують відповідно до необхідних характеристик навколишнього середовища. Кожна виробнича операція вимагає відповідного рівня чистоти навколишнього середовища в експлуатованому стані для зведення до мінімуму ризику контамінації частками або мікроорганізмами, продукції чи оброблюваних матеріалів.

5. Для відповідності вимогам в умовах “експлуатації” ці зони мають бути спроектовані так, щоб забезпечити точно визначений рівень чистоти повітря в “оснащеному” стані. “Оснащений” стан – це умова, за якої система чистого приміщення цілком підготовлена, виробниче обладнання цілком встановлене і готове до роботи, але відсутній персонал. “Експлуатований” стан – це умова, за якої система чистого приміщення й обладнання

функціонують у встановленому режимі з визначеною кількістю працюючого персоналу.

6. “Експлуатований” і “оснащений” стан мають бути встановлені для кожного чистого приміщення або комплексу чистих приміщень.

7. Для виробництва стерильних ветеринарних лікарських засобів виділяють чотири класи:

Клас А: Локальна зона для операцій, що становлять високий ризик для якості продукції, наприклад: зони дозування, закупорювання емностей, відкривання ампул і флаконів, змішування в асептичних умовах. Як правило, такі умови забезпечуються ламінарним потоком повітря на робочому місці. Системи ламінарного потоку повітря мають забезпечувати рівномірну швидкість повітря в чистій кімнаті в діапазоні 0,36-0,54 м/с (керівний норматив). Підтримування ламінарного потоку має бути доказаним і валідованим. У закритих ізоляторах та боксах із рукавичками можна використовувати односпрямований потік повітря із меншими швидкостями.

Клас В: Навколишнє середовище для зони класу А у разі виготовлення і наповнення в асептичних умовах.

Класи С і D: Чисті зони для здійснення менш критичних стадій виробництва стерильної продукції.

2. Класифікація чистих приміщень та устаткування з чистим повітрям

1. Чисті приміщення та устаткування з чистим повітрям необхідно класифікувати відповідно до Національного стандарту ДСТУ ISO 14644-1:2009 “Чисті приміщення та пов’язані з ними контрольовані середовища. Частина 1. Класифікація чистоти повітря”. Встановлення класу необхідно чітко розмежувати із моніторингом навколишнього середовища при проведенні процесу. Максимально допустима кількість часток у повітрі для кожного класу наведена в таблиці 1.1.

Таблиця 1.1

Клас	Максимально допустима кількість часток в 1 куб. м повітря при розмірі часток однаковому чи більшому за зазначений			
	Оснащений стан		Експлуатований стан	
	0,5 мкм	5,0 мкм	0,5 мкм	5,0 мкм
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	не нормується	не нормується

2. З метою встановлення класу чистоти необхідно використовувати портативні лічильники часток із короткою трубкою для відбору проби внаслідок відносно високого рівня осадження часток розміром $\geq 5,0$ мкм у дистанційних системах для відбору проб із довгими трубками. У випадку систем одно-спрямованого потоку повітря необхідно використовувати ізокінетичні насадки для відбору проб.

3. Клас у експлуатованому стані може бути доказаний під час звичайної роботи, що моделює робочі операції, або у ході фасування поживних середовищ, як того вимагає моделювання “найгіршого випадку”. У національному стандарті ДСТУ ISO 14644-2:2009 “Чисті приміщення та пов’язані з ним контрольовані середовища. Частина 2. Вимоги до контролювання й моніторингу для підтвердження відповідності ДСТУ ISO 14644-1” представлена інформація щодо випробувань для доказу постійної відповідності встановленому класу чистоти.

3. Моніторинг чистих приміщень та устаткування з чистим повітрям

1. Чисті приміщення та устаткування з чистим повітрям необхідно піддавати рутинному контролю під час роботи, а контрольні точки розміщувати на підставі офіційних досліджень з аналізу ризику та результатів, отриманих під час встановлення класу приміщення або устаткування з чистим повітрям.

2. Для зон класу А контроль часток необхідно проводити весь час протягом критичного процесу, включаючи зборку обладнання. При належному обґрунтуванні виняток становлять процеси із застосуванням забруднюючих речовин, що можуть ушкодити лічильник часток або становити собою небезпеку (наприклад, живі організми) або радіологічний ризик. У таких випадках моніторинг під час рутинних операцій з налаштування обладнання необхідно здійснювати до появи ризику. Також потрібно проводити моніторинг під час моделювання операцій. Зони класу А необхідно контролювати з такою частотою і з відбором проб відповідного об'єму, щоб всі втручання, випадкові події та будь-які ушкодження системи, могли бути зафіксовані, а у випадку виходу за попереджувальну межу могла бути піднята тривога. Визнано, що не завжди є можливим продемонструвати низькі рівні часток розміром $\geq 5,0$ мкм у місці фасування при веденні технологічного процесу внаслідок утворення часток або крапель із самої продукції.

3. Рекомендується, щоб така сама система застосовувалася для зон класу В, хоча частота відбору проб може бути меншою. Важливість системи контролю часток має бути визначена ефективністю розділення між розташованими поруч зонами класу А та В. Зони класу В необхідно контролювати з такою частотою і з відбором проб відповідного об'єму, щоб зміни рівню контамінації та будь-які ушкодження системи могли бути зафіксовані, а у випадку виходу за попереджувальну межу могла бути піднята тривога.

4. Системи контролю повітря щодо часток мають складатися з незалежних лічильників часток; з системи послідовно розташованих точок відбору проб, приєднаних трубопроводом до єдиного лічильника часток, або поєднувати ці два підходи. Обрані системи мають бути підходящими з огляду на розмір часток. Якщо застосовуються дистанційні системи відбору проб,

необхідно приділити увагу довжині трубки та радіусам будь-яких загинів трубки з огляду на втрати часток у цій трубці. При виборі системи контролю потрібно також враховувати будь-який ризик з боку матеріалів, що використовують під час виробничих операцій, наприклад, живих організмів або радіофармацевтичних ветеринарних препаратів.

5. Розмір проб, що відбирають із метою контролю при використанні автоматизованих систем, як правило, є функцією рівня відбору проб використовуваної системи. Немає необхідності, щоб об'єм проб був таким самим, як за офіційного встановлення класу чистих приміщень або устаткування з чистим повітрям.

6. У зонах класу А та В моніторинг концентрації часток розміром ≥ 5.0 мкм має особливе значення, оскільки це є важливим інструментом діагностики для раннього виявлення невідповідності. Іноді показники кількості часток розміром ≥ 5.0 мкм можуть бути помилковими внаслідок електронного шуму, стороннього світла, випадкового збігу обставин тощо. Однак безперервне або регулярне налічування низьких рівнів є індикатором можливого випадку контамінації та має бути розслідувано. Такі випадки можуть свідчити про початкову невідповідність системи HVAC, пошкодження обладнання для наповнення або можуть також вказувати на недотримання правил під час установки машини та рутинної роботи.

7. Допустима кількість часток для оснащеного стану, зазначена у таблиці 1.1, має досягатися після короткого періоду прибирання протягом 15-20 хвилин після завершення операцій за відсутності персоналу.

8. Моніторинг зон класу С та D при проведенні операцій необхідно здійснювати відповідно до принципів управління ризиком для якості. Вимоги до попереджувальної межі та межі, що вимагає вжиття заходів, будуть

залежати від характеру виконуваних операцій, однак має бути досягнутий рекомендований “період очищення”.

9. Інші показники, такі як температура та відносна вологість, залежать від продукції та характеру виконуваних операцій. Ці параметри не мають впливати на встановлені стандарти чистоти.

10. Приклади операцій, які необхідно виконувати в зонах із різними класами чистоти, наведені нижче в таблицях 1.2 та 1.3.

Таблиця 1.2

Клас	Приклади операцій для продукції, яку піддають кінцевій стерилізації
A	Фасування продукції, коли ризик майже виключений
C	Приготування розчинів, коли ризик майже виключений Фасування продукції
D	Приготування розчинів і підготовка компонентів для подальшого фасування

Таблиця 1.3

Клас	Приклади операцій для приготування в асептичних умовах
A	Приготування і фасування в асептичних умовах
C	Приготування розчинів, які підлягають фільтрації
D	Робота з компонентами первинного пакування після миття

11. При виконанні операцій в асептичних умовах необхідно здійснювати частий контроль із використанням таких методів, як седиментація на пластини, відбір проб з об'єму повітря і з поверхонь (наприклад, за допомогою змивів і контактних пластин). Необхідно, щоб методи відбору проб, використовувані у експлуатованому стані, не завдавали шкоди захисту зони. Результати контролю мають бути розглянуті при проведенні огляду документації протоколу серії для видачі Уповноваженою особою дозволу на випуск (реалізацію) готової продукції. Після критичних

операцій потрібно здійснювати контроль поверхонь і персоналу. Необхідно також додатково здійснювати мікробіологічний контроль, коли не здійснюються технологічні операції, наприклад, після валідації систем, очищення і санітарної обробки.

12. Рекомендовані межі при мікробіологічному контролі чистих зон під час експлуатації наведені в таблиці 1.4.

Таблиця 1.4

Рекомендовані межі мікробіологічної контамінації (а)				
Клас	Проба повітря, КУО/м ³	Седиментація на пластину (d = 90 мм), КУО/4 год (b)	Контактна пластина (d = 55 мм), КУО/пластина	Відбиток 5 пальців у рукавичці, КУО/рукавичка
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	–
D	200	100	50	–

Примітка:
 (а) Наведено середні значення.
 (б) Окремі пластини для седиментації можуть експонуватися менше 4 годин.

13. За результатами моніторингу часток і мікроорганізмів мають бути встановлені відповідні межі: попереджувальна межа та межа, що вимагає вжиття заходів. У робочих методиках мають бути описані коригувальні дії, якщо ці межі перевищені.

4. Ізолююча технологія

1. Використання ізолюючої технології скорочує необхідність присутності людини у виробничих зонах, у результаті чого значно знижується ризик мікробіологічної контамінації продукції, виробленої в асептичних умовах із навколишнього середовища. Існує багато типів ізоляторів і передавальних пристроїв.

2. Ізолятор і оточуюче його середовище мають бути сконструйовані таким чином, щоб у відповідній зоні забезпечувалася необхідна якість повітря. Ізолятори, виготовлені з різних матеріалів, більшою або меншою мірою зазнають пошкодження ізоляції та розгерметизації. Конструкції передавальних пристроїв можуть варіювати від пристроїв з одинарними або подвійними дверима до повністю герметизованих систем, включаючи стерилізацію.

3. Передача матеріалів усередину і назовні пристрою є одним із найсерйозніших потенційних джерел контамінації. Звичайно, простір усередині ізолятора є обмеженою зоною для маніпуляцій із високим ризиком, хоча визнано, що в робочій зоні усіх таких пристроїв може бути відсутній ламінарний потік повітря.

4. Вимоги до чистоти повітря в просторі, що оточує ізолятор, залежать від його конструкції та призначення. Чистоту цього простору необхідно контролювати; виробництво в асептичних умовах вимагає принаймні клас чистоти D.

5. Експлуатація ізоляторів може бути розпочата тільки після проведення відповідної валідації. Валідація має враховувати всі критичні фактори ізолюючої технології, наприклад, якість повітря усередині та зовні (навколишнього простору) ізолятора, санітарну обробку ізолятора, процеси передачі та цілісність ізолятора.

6. Необхідно постійно здійснювати контроль, який включає часті випробування герметичності ізолятора і вузлів рукавички / рукав.

5. Технологія видування / дозування / герметизації

1. Пристрої для видування / дозування / герметизації – це спеціально сконструйовані машини, де в одному автоматичному комплексі протягом одного безупинного процесу з термопластичного гранулята формують контейнери (первинні пакування), які наповнюють і герметизують. Обладнання для технології видування / дозування / герметизації, що використовується для виробництва в асептичних умовах, з ефективним потоком повітря класу А може бути встановлене в навколишньому середовищі принаймні класу С за умови використання одягу для класів А/В.

2. Навколишнє середовище в оснащеному стані має відповідати нормам як за кількістю часток, так і за кількістю життєздатних мікроорганізмів, а в експлуатованому стані – тільки за кількістю життєздатних мікроорганізмів.

3. Обладнання для технології видування / дозування / герметизації, що використовується у виробництві продукції, яку піддають кінцевій стерилізації (в остаточному первинному пакуванні), має бути встановлене в навколишньому середовищі принаймні класу D.

4. Враховуючи особливості та специфіку цієї технології, необхідно приділяти особливу увагу наведеному нижче:

конструкції та кваліфікації обладнання;

валідації та відтворюваності процесів “очищення на місці” та “стерилізація на місці”;

простору чистої кімнати, що є навколишнім середовищем для розміщеного там обладнання;

навчанню оператора та його одягу;

втручання в критичну зону обладнання, включаючи будь-який монтаж в асептичних умовах перед початком дозування.

6. Продукція, яку піддають кінцевій стерилізації

1. Підготовку компонентів і виготовлення більшості продукції необхідно здійснювати принаймні в навколишньому середовищі класу D, щоб забезпечити достатньо низький рівень ризику контамінації частками і мікроорганізмами, який підходить для фільтрації та стерилізації. Якщо мікробна контамінація становить особливий ризик для продукції, наприклад, коли продукція є хорошим поживним середовищем для росту мікроорганізмів, або її стерилізації передуює достатньо тривалий час, або технологічний процес здійснюється здебільшого у відкритих ємностях, приготування необхідно здійснювати в навколишньому середовищі класу C.

2. Дозування продукції перед остаточною стерилізацією потрібно здійснювати в навколишньому середовищі принаймні класу C.

3. Якщо існує підвищений ризик контамінації продукції з навколишнього середовища, наприклад, коли операція дозування відбувається повільно, або контейнери (первинні пакування) мають широке горло чи знаходяться відкритими більше кількох секунд перед герметизацією, наповнення необхідно здійснювати в зоні класу A з навколишнім простором принаймні класу C. Приготування і фасування мазей, кремів, суспензій і емульсій перед остаточною стерилізацією необхідно, як правило, здійснювати в навколишньому середовищі класу C.

7. Приготування в асептичних умовах

1. Роботу з компонентами (первинного пакування) після миття необхідно здійснювати в навколишньому середовищі принаймні класу D. Обробку стерильної вихідної сировини і компонентів, якщо в подальшому не передбачена стерилізація або стерилізуюча фільтрація, потрібно здійснювати в робочій зоні класу A з навколишнім середовищем класу B.

2. Приготування розчинів, які під час технологічного процесу підлягають стерилізуючій фільтрації, необхідно проводити в навколишньому середовищі класу С; якщо стерилізуюча фільтрація не проводиться, підготовку матеріалів і виготовлення продукції необхідно здійснювати в робочій зоні класу А з навколишнім середовищем класу В.

3. Проводити обробку і фасування продукції, приготовленої в асептичних умовах, необхідно в робочій зоні класу А з навколишнім середовищем класу В.

4. Передачу (транспортування) не остаточно закупорених контейнерів (первинних пакувань) із продукцією, наприклад, ліофілізованою, до завершення процесу закупорювання необхідно здійснювати або в зоні класу А, що знаходиться в навколишньому середовищі класу В, або в герметичних передатних боксах у навколишньому середовищі класу В.

5. Виготовлення і фасування стерильних мазей, кремів, суспензій і емульсій необхідно проводити в робочій зоні класу А, яка знаходиться в навколишньому середовищі класу В, якщо продукція знаходиться у відкритих ємностях і в подальшому не піддається стерилізуючій фільтрації.

8. Персонал

1. Потрібно, щоб у чистих зонах була присутня лише мінімальна кількість необхідного персоналу; це особливо важливо при обробці в асептичних умовах. Інспектування і контроль, наскільки можливо, необхідно здійснювати ззовні чистих зон.

2. Увесь персонал (включаючи співробітників, які займаються прибиранням і технічним обслуговуванням), який працює в таких зонах, повинен регулярно проходити навчання з дисциплін, пов'язаних із належним

виробництвом стерильної продукції, включаючи питання гігієни й основи мікробіології. Якщо необхідно, щоб сторонні співробітники, які не пройшли такого навчання (наприклад, працюючі за контрактом будівельники або наладчики обладнання), знаходилися в чистому приміщенні, вони мають бути детально проінструктовані й за ними має бути встановлений суворий нагляд.

3. Персонал, який бере участь в обробці матеріалів з тканин тварин або працює з культурами мікроорганізмів, які не використовуються в поточному виробничому процесі, не повинен входити в зони виробництва стерильної продукції, якщо він не дотримується суворих і чітко встановлених методик щодо входу.

4. Необхідні суворі вимоги до особистої гігієни і чистоти. Співробітники, зайняті у виробництві стерильних ветеринарних лікарських препаратів, мають бути проінструктовані про те, що вони зобов'язані доповідати про будь-які обставини, що можуть бути причиною поширення аномальної кількості або типів забруднень; при виникненні таких обставин бажані періодичні перевірки здоров'я співробітників. Дії, необхідні щодо персоналу, який може стати джерелом мікробіологічної контамінації, мають визначатися призначеною компетентною особою.

5. У чистих зонах не допускається носити наручні годинники і ювелірні прикраси, а також використовувати косметику.

6. Переодягатися і митися необхідно згідно з письмовими методиками, розробленими так, щоб зводити до мінімуму ризик контамінації одягу для роботи в чистих зонах і не внести забруднення в чисті зони.

7. Необхідно, щоб одяг і його якість відповідали процесу і класу робочої зони. Одяг необхідно носити таким чином, щоб захистити продукцію від контамінації.

8. Опис необхідного одягу для кожного класу наведено нижче.

Клас D: волосся і борода (при наявності) мають бути закриті. необхідно носити звичайний захисний костюм і відповідне взуття або бахіли. Мають бути вжиті відповідні заходи для запобігання будь-якій контамінації чистої зони ззовні.

Клас C: волосся, а також борода і вуса (за їх наявності) мають бути закриті. Необхідно носити комбінезон або брючний костюм, що щільно прилягає на зап'ястях і має високий комір, а також відповідне взуття або бахіли. Від них не повинні відокремлюватися волокна або часточки.

Клас A/B: головний убір має повністю закривати волосся, а також бороду і вуса (за їх наявності); він має бути вставлений у комір костюма; необхідно на обличчі носити маску для запобігання поширенню крапельок. Необхідно носити відповідним чином простерилізовані та ненапудрені гумові або пластикові рукавички і простерилізовані або продезінфіковані бахіли. Нижні краї штанів мають бути вставлені в бахіли, а рукави одягу – у рукавички. Захисний одяг не повинен виділяти волокна або часточки і має затримувати часточки, що відокремлюються від тіла.

9. Повсякденний одяг заборонено вносити до кімнати для переодягання, що ведуть у приміщення класів B і C. Кожен робітник у зоні класу A/B повинен бути забезпечений чистим стерильним (простерилізованим або таким, що пройшов відповідну санітарну обробку) захисним одягом для кожної зміни або принаймні на один день, якщо це виправдано результатами контролю. Рукавички під час роботи потрібно регулярно дезінфікувати. Маски і рукавички необхідно змінювати принаймні кожну зміну.

10. Одяг для чистих приміщень необхідно очищати і поводитися з ним таким чином, щоб він не піддавався додатковому забрудненню, що згодом може стати причиною контамінації. Ці роботи необхідно виконувати відповідно до письмових методик. Для такого одягу бажано мати окремі пральні. Неправильна обробка одягу пошкоджує волокна тканини, що збільшує ризик відділення часточок.

9. Приміщення

1. У чистих зонах усі відкриті поверхні мають бути гладенькими, непроникними і непошкодженими, щоб звести до мінімуму утворення і накопичення часток або мікроорганізмів, а також дозволити багаторазове застосування очищувальних та за необхідності дезінфікуючих засобів.

2. Для зменшення накопичення пилу і полегшення прибирання в приміщеннях не має бути заглиблень, що не піддаються очищенню, і має бути якнайменше країв, які виступають, полиць, шаф і обладнання. Двері мають бути сконструйовані без заглиблень, недоступних для очищення; з цієї ж причини не варто використовувати розсувні двері.

3. Підвісні стелі мають бути герметизовані з метою запобігання контамінації з простору над ними.

4. Труби, канали та інші комунальні споруди мають бути встановлені таким чином, щоб не утворювалися заглиблення і незакриті отвори, а також були відсутні поверхні, недоступні для очищення.

5. Заборонено розташовувати раковини і зливники в зонах класу A/B, де виробництво має здійснюватися в асептичних умовах. В інших зонах між машиною і раковиною або зливником мають бути повітряні простори. Зливники у підлозі в чистих кімнатах із більш низьким класом чистоти мають

бути забезпечені сифонами або водяними затворами для запобігання зворотному потоку.

6. Кімнати для переодягання мають бути сконструйовані як повітряні шлюзи і мають використовуватися для забезпечення фізичного поділу різних етапів зміни одягу і, таким чином, зводити до мінімуму контамінацію захисного одягу мікроорганізмами і частками. Вони мають ефективно вентилюватися відфільтрованим повітрям. Остання частина кімнати для переодягання в оснащеному стані має бути того самого класу чистоти, що й зона, в яку вона веде. Іноді бажано використовувати окремі кімнати для зміни одягу на вході й на виході з чистих зон. Як правило, пристрої для миття рук мають бути тільки на початку кімнат для переодягання.

7. Об'єднані двері повітряного шлюзу не можуть бути відчинені одночасно. Для запобігання відчиненню в один і той самий час більше одних дверей має працювати блокувальна система або система візуального і/або звукового попередження.

8. Подача відфільтрованого повітря має забезпечувати підвищений тиск стосовно навколишніх зон із нижчим класом чистоти за всіх робочих умов, а повітряний потік має ефективно обтікати зону. Між суміжними приміщеннями з різними класами чистоти має бути різниця в тиску 10-15 Па (керівний норматив). Особливу увагу необхідно приділяти захисту зони найбільшого ризику для якості продукції, тобто навколишнього середовища, безпосередньому впливу якого зазнає продукція або очищені компоненти, що контактують із продукцією. Допускаються різні раціональні модифікації, пов'язані з подачею повітря і різницею тисків, що можуть бути необхідні при наявності деяких матеріалів, наприклад, патогенних, високотоксичних, радіоактивних або живих вірусів чи бактеріальних матеріалів або препаратів

із них. Для деяких операцій може бути необхідна деконтамінація технічних засобів та обробки повітря, яке виходить із чистої зони.

9. Необхідно продемонструвати, що характер повітряних потоків не становить ризику контамінації, наприклад, що з повітряним потоком у зону найбільшого ризику для якості продукції не надходять частки, джерелами яких є людина, операція, що здійснюється, або машина.

10. У стані готовності має бути система попередження, що оповіщає про недостатню подачу повітря. Якщо різниця в тиску між двома приміщеннями є важливою, між ними необхідно встановити індикатори різниці тиску. Різницю в тиску необхідно регулярно протоколювати або документувати в інший спосіб.

10. Обладнання

1. Неприпустимо, щоб через перегородку, що відокремлює зону класу А або В від виробничої зони з нижчою чистотою повітря, проходила стрічка конвеєра за винятком випадків, коли сама стрічка безупинно стерилізується (наприклад, у тунелі для стерилізації).

2. Наскільки це можливо, обладнання, фітинги і засоби обслуговування мають бути спроектовані й установлені так, щоб робочі операції, технічне обслуговування та ремонтні роботи можна було здійснювати поза чистою зоною. Якщо потрібна стерилізація, вона має бути проведена після максимально повного монтажу обладнання.

3. Якщо обслуговування обладнання було здійснено всередині чистої зони, і необхідні норми чистоти і/або асептики були порушені під час цієї роботи, зона має бути очищена, продезінфікована і/або простерилізована (залежно від того, що підходить) до поновлення процесу.

4. Установки для підготовки води і системи її розподілу необхідно проектувати, конструювати й експлуатувати так, щоб забезпечити надійне постачання води відповідної якості. Їх не можна експлуатувати понад проектну потужність. Воду для ін'єкцій необхідно виробляти, зберігати і розподіляти таким чином, щоб запобігти росту мікроорганізмів.

5. Усе обладнання (таке, як стерилізатори), системи обробки та фільтрації повітря, душники і газові фільтри, системи обробки, утворення, зберігання і розподілу води мають підлягати валідації та плановому технічному обслуговуванню; їх повторне введення в дію використовується за згодою з компетентною технологічною службою.

11. Санітарія

1. Санітарна обробка чистих зон має особливо важливе значення. Зони необхідно старанно очищати згідно з письмовою програмою. У разі проведення дезінфекції необхідно застосовувати кілька типів дезінфікуючих засобів. Для виявлення розвитку стійких штамів потрібно здійснювати регулярний контроль.

2. Миючі і дезінфікуючі засоби необхідно контролювати щодо мікробіологічної чистоти. Їх розчини необхідно тримати в попередньо очищених контейнерах (тарі) й зберігати лише протягом установлених термінів (за винятком тих розчинів, що стерилізують). Миючі та дезінфікуючі засоби, що використовуються в зонах класів А і В, перед використанням мають бути стерильні.

3. Для зниження мікробіологічної контамінації в недоступних місцях може бути корисна фумігація чистих зон.

12. Обробка

1. На всіх виробничих стадіях, включаючи стадії, що передують стерилізації, необхідно вживати заходів, що зводять до мінімуму контамінацію.

2. Препарати мікробіологічного походження не варто виробляти або фасувати в зонах, що використовуються для обробки інших ветеринарних засобів; проте вакцини, що містять загиблі мікроорганізми або витяжки з бактерій, у приміщеннях, що й інші стерильні ветеринарні препарати.

3. Валідація після інактивації може бути розфасована в тих самих процесах, що здійснюється в асептичних умовах, має включати випробування, що моделює процес, з використанням поживного середовища (фасування поживних середовищ). Поживне середовище необхідно вибирати з урахуванням лікарської форми препарату, а також селективності, прозорості, концентрації та придатності поживного середовища до стерилізації.

4. Випробування, що моделює процес, має найбільш повно імітувати рутинний виробничий процес в асептичних умовах і включати всі подальші критичні стадії виробництва. Також необхідно враховувати різні втручання, які можуть виникнути під час нормального технологічного процесу, а також в умовах “найгіршого випадку”.

5. Випробування, що моделюють процес, при первинній валідації мають включати три послідовні задовільні моделюючі випробування для кожної зміни; потім їх необхідно повторювати через встановлені проміжки часу, а також після будь-якої значної зміни в системі HVAC, в обладнанні, процесі чи кількості змін. Як правило, випробування, що моделюють процес, необхідно повторювати двічі на рік для кожної зміни та процесу.

6. Кількість контейнерів (первинних пакувань), що призначені для фасування поживних середовищ, має бути достатньою, щоб забезпечити достовірну оцінку. У разі невеликих серій кількість контейнерів для фасування поживних середовищ, має, як мінімум, відповідати розміру серії продукції. Потрібно прагнути до відсутності росту мікроорганізмів, однак можна застосовувати такі норми:

якщо наповнювали менше 5000 одиниць, не має бути жодної контамінованої одиниці;

якщо наповнювали від 5000 до 10000 одиниць;

одна (1) контамінована одиниця є підставою для розслідування із розглядом повторного фасування поживних середовищ;

дві (2) контаміновані одиниці розглядаються як підстава для проведення ревалідації після розслідування;

якщо наповнювали понад 10000 одиниць: а) одна (1) контамінована одиниця є підставою для розслідування; б) дві (2) контаміновані одиниці розглядаються як підстава для проведення ревалідації після розслідування.

7. За будь-якої кількості одиниць періодичні випадки мікробної контамінації можуть вказувати на контамінацію з низьким рівнем забруднення, що має бути розслідувано. Розслідування значних невдач має включати дослідження потенційного впливу на забезпечення стерильності серій, вироблених після останнього успішного фасування поживних середовищ.

8. Необхідно забезпечити, щоб будь-яка валідація не створювала ризиків для технологічних процесів.

9. Джерела води, обладнання для обробки води й оброблену воду необхідно регулярно контролювати на хімічну і біологічну контамінацію, а

також за необхідності на контамінацію ендотоксинами. Результати контролю і будь-яких здійснених дій необхідно протоколювати.

10. У чистих зонах, особливо коли здійснюється обробка в асептичних умовах, діяльність персоналу має бути мінімальною, а його пересування – методичним і контрольованим, щоб уникнути надлишкового виділення часток і мікроорганізмів, обумовлених посиленою руховою активністю. Температура і вологість навколишнього середовища мають бути не дуже високими, щоб не створювати дискомфорту з урахуванням властивостей одягу, який використовується.

11. Мікробіологічна контамінація вихідної сировини має бути мінімальною. Специфікації мають містити вимоги до мікробіологічної чистоти, якщо необхідність цього була встановлена за результатами моніторингу.

12. У чистих зонах наявність контейнерів і матеріалів, яким властиве утворення волокон, необхідно зводити до мінімуму.

13. Там, де можливо, необхідно вживати заходів, щоб зводити до мінімуму контамінацію готової продукції частками.

14. Після закінчення процесу очищення компонентів (первинних пакувань), контейнерів (ємностей) та обладнання з ними необхідно поводитися так, щоб не відбувалася їхня повторна контамінація.

15. Інтервали часу між миттям, сушінням і стерилізацією компонентів, контейнерів і обладнання, а також час між їх стерилізацією і подальшим використанням мають бути мінімальні й мати часові обмеження, що відповідають умовам зберігання.

16. Час між початком приготування розчинів та їх стерилізацією або стерилізуючою фільтрацією має бути мінімальним. Необхідно встановити максимально допустимий час для кожного виду продукції з урахуванням її складу і затверджених способів зберігання.

17. Перед стерилізацією необхідно контролювати рівень мікробного навантаження. Мають бути встановлені робочі межі контамінації безпосередньо перед стерилізацією, які співвідносяться з ефективністю використовуваного методу. Рівень мікробного навантаження необхідно кількісно визначати для кожної серії як продукції, наповненої в асептичних умовах, так і продукції, яку піддають кінцевій стерилізації. Якщо для препаратів, що стерилізують наприкінці, встановлені більш жорсткі параметри стерилізації, рівень мікробного навантаження можна контролювати тільки через відповідні передбачені у графіку інтервали. У разі систем випуску за параметрами кількісне визначення рівня мікробного навантаження необхідно здійснювати для кожної серії та розглядати як випробування в процесі виробництва. За необхідності потрібно контролювати рівень ендотоксинів. Усі розчини, особливо інфузійні рідини великого об'єму, необхідно піддавати стерилізуючій фільтрації, якщо можливо, безпосередньо перед фасуванням.

18. Компоненти, контейнери, обладнання й будь-які інші предмети, що необхідні в чистій зоні, де здійснюються роботи в асептичних умовах, мають бути простерилізовані й передані туди через вмонтований у стіну стерилізатор із двостороннім доступом або в інший спосіб, що запобігає контамінації. Необхідно, щоб негорючі гази проходили через фільтри, які затримують мікроорганізми.

19. Ефективність будь-якої нової процедури має бути підтверджена при валідації, яку необхідно регулярно повторювати згідно з графіком, що

враховує експлуатаційні якості, а також за будь-якої значної зміни в процесі або обладнанні.

13. Стерилізація

1. Усі процеси стерилізації мають пройти валідацію. Особливу увагу необхідно приділяти, якщо обраний спосіб стерилізації не описаний у чинних виданнях Європейської Фармакопеї, Державної Фармакопеї України чи іншої відповідної фармакопеї або, коли він використовується для продукції, що не є простим водним чи олійним розчином. За можливості, термічна стерилізація має бути способом вибору. В усіх випадках процес стерилізації має відповідати реєстраційному досьє.

2. Перед вибором будь-якого процесу стерилізації необхідно продемонструвати за допомогою фізичних вимірювань і, якщо можливо, біологічних індикаторів, що він підходить для даної продукції й ефективний для досягнення необхідних умов стерилізації у всіх частинах кожного типу завантаження. Валідацію процесу необхідно повторювати через проміжки, встановлені графіком, але не рідше одного разу на рік, а також завжди у разі внесення істотних змін до обладнання. Необхідно зберігати протоколи з результатами.

2. Для ефективної стерилізації увесь матеріал у цілому має бути підданий необхідній обробці, а процес організований таким чином, щоб гарантувати, що цього було досягнуто.

3. Для всіх процесів стерилізації необхідно розробити способи завантаження і провести їх валідацію.

4. Застосування біологічних індикаторів погтрібно розглядати тільки як додатковий метод контролю стерилізації. Біологічні індикатори необхідно

зберігати і використовувати відповідно до інструкцій виробника, а їх якість контролювати методами позитивного контролю. У разі використання біологічних індикаторів необхідно вжити суворих заходів, які запобігають мікробній контамінації з самих індикаторів.

5. Мають бути чіткі способи диференціації непростерилізованої продукції та продукції, яка пройшла стерилізацію. Кожен кошик, лоток або інша тара для продукції або компонентів (первинного пакування) мають бути чітко марковані із вказівкою назви матеріалу, номера його серії та позначення: простерилізований він чи ні. Індикатори, такі як автоклавна стрічка, за необхідності можуть бути використані для вказівки того, чи пройшла серія (або частина серії) процес стерилізації, проте вони не дають достовірної вказівки, чи серія справді стерильна.

6. Для кожного циклу стерилізації потрібно складати протоколи. Вони мають бути затверджені як частина документації при видачі Уповноваженою особою дозволу на випуск (реалізацію) серії.

14. Термічна стерилізація

1. Кожен цикл термічної стерилізації має бути записаний на діаграмі час/температура з відповідною довжиною шкали або за допомогою іншого відповідного обладнання, що має необхідну точність і чіткість. Місце розташування температурних зондів, використовуваних для контролю і/або запису, має бути визначене під час валідації і за необхідності також перевірене за допомогою іншого незалежного температурного зонда, розташованого в тому самому місці.

2. Можна також використовувати хімічні або біологічні індикатори, але вони не можуть замінити фізичні виміри.

3. Має бути передбачено достатньо часу, щоб усе завантаження у всьому обсязі досягло необхідної температури до того, як буде розпочато відлік часу стерилізації. Цей період має бути визначений для кожного типу завантаження, яке стерилізується.

4. Після завершення високотемпературної фази циклу термічної стерилізації має бути вжито застережних заходів, що запобігають контамінації простерилізованого завантаження під час охолодження. Будь-яка охолоджувальна рідина або газ, що контактують із продукцією, мають бути простерилізовані за винятком тих випадків, коли гарантується, що жоден негерметичний контейнер не буде дозволений для використання.

15. Вологий жар

1. Для контролю процесу стерилізації вологим жаром необхідно перевіряти як температуру, так і тиск. Регулюючі прилади, як правило, мають бути незалежні від контролюючих приладів і від записуючих пристроїв. При використанні для цих цілей автоматизованих систем управління та моніторингу вони мають пройти валідацію, щоб гарантувати дотримання вимог до критичного процесу. Система управління і порушення в циклі стерилізації мають реєструватися системою контролю і знаходитися під наглядом оператора. Протягом періоду стерилізації показання незалежного температурного зонда необхідно постійно перевіряти порівняно з показаннями самописної діаграми. Для стерилізаторів, обладнаних зливником на дні камери, також може бути необхідним реєструвати температуру в цьому місці протягом усього періоду стерилізації. Необхідні часті випробування на герметичність камери, якщо цикл стерилізації містить вакуумну фазу.

2. Об'єкти, які мають бути простерилізовані, крім продукції в герметичних контейнерах (первинних пакуваннях), мають бути загорнені в матеріал, що пропускає повітря і пар, але запобігає повторній контамінації

після стерилізації. Всі частини завантаження мають знаходитися в контакті зі стерилізуючим агентом за необхідної температури протягом потрібного часу.

3. Необхідно забезпечити, щоб для стерилізації застосовувався пар належної якості, що не містить такої кількості домішок, яка могла б викликати контамінацію продукції або обладнання.

16. Сухий жар

1. Застосовуваний процес стерилізації сухим жаром має передбачати циркуляцію повітря усередині камери і підтримування надлишкового тиску для запобігання надходженню в неї нестерильного повітря. Все повітря, що подається, має бути пропущене через фільтри HEPA. Якщо цей процес призначений також для усунення пірогенів, як частина валідації мають бути проведені випробування з навмисним використанням ендотоксинів.

17. Стерилізація опроміненням

1. Стерилізація опроміненням використовується для стерилізації матеріалів і продукції, що чутливі до нагрівання. Багато ветеринарних засобів і деякі пакувальні матеріали чутливі до випромінювання. Отже, цей метод застосовується тільки тоді, коли була експериментально підтверджена відсутність шкідливого впливу на продукцію.

Усі роботи з використанням джерел іонізуючого випромінювання здійснюються відповідно до законодавства України.

2. Під час процесу стерилізації необхідно вимірювати дозу випромінювання. Для цих цілей доцільно використовувати дозиметри, показання яких не залежать від інтенсивності випромінювання, але забезпечують кількісну реєстрацію дози випромінювання, поглинену продукцією, що стерилізується. Дозиметри мають бути розміщені серед

завантаження в достатній кількості і на достатньо близькій відстані один від одного, щоб гарантувати наявність дозиметрів у всіх місцях, що піддаються опроміненню. Пластмасові дозиметри необхідно застосовувати лише в межах терміну дії їх калібрування. Показання дозиметрів необхідно знімати протягом короткого відрізка часу після закінчення опромінення.

3. Для додаткового контролю можуть бути використані біологічні індикатори.

4. Процедури валідації мають гарантувати, що врахований вплив різної щільності укладок.

5. Процедури поводження з матеріалами мають запобігати плутанині між опроміненими й неопроміненими матеріалами. На кожному пакуванні також має бути чутливий до випромінювання колірний індикатор для того, щоб відрізнити опромінені пакування від неопромінених.

6. Загальна доза випромінювання має бути дана протягом визначеного короткого проміжку часу.

18. Стерилізація оксидом етилену

1. Цей метод може бути використаний тільки тоді, коли неможливе використання іншого способу. Під час валідації процесу має бути доведено, що відсутній шкідливий вплив на продукцію, а передбачені для дегазації умови і час такі, що кількість залишкового газу і продуктів реакції буде знаходитися у встановлених межах, прийнятних для даного типу продукції або матеріалу.

2. Істотне значення має безпосередній контакт між газом і мікробними клітинами; необхідно вжити запобіжних заходів, які усувають можливість

проникнення мікробів у матеріал, такий як кристали або сухий білок. Тип і кількість пакувальних матеріалів можуть істотно вплинути на процес.

3. Перед обробкою газом має бути забезпечена відповідність вологості і температури матеріалів вимогам процесу. Необхідний для цього час необхідно привести у відповідність із протилежною вимогою – звести до мінімуму час перед стерилізацією.

4. Кожен цикл стерилізації необхідно контролювати за допомогою відповідних біологічних індикаторів, необхідна кількість яких має бути рівномірно розподілена по всьому завантаженню. Отримана при цьому інформація має становити частину протоколу серії.

5. Для кожного циклу стерилізації мають бути складені протоколи із вказівкою часу повного завершення циклу, тиску, температури і вологості в камері під час процесу, а також концентрації та загальної кількості використаного газу. Тиск і температуру необхідно реєструвати протягом усього циклу на діаграмі. Цей(і) протокол(и) повинен(ні) становити частину протоколу серії.

6. Завантаження після стерилізації необхідно зберігати під контролем в умовах вентиляції, щоб забезпечити зниження до визначеної межі вмісту залишкового газу і продуктів реакції. Цей процес має пройти валідацію.

19. Фільтрація ветеринарних препаратів, які не можуть бути простерилізовані в остаточному первинному пакуванні

1. Якщо можлива стерилізація в остаточному первинному пакуванні (*final container*), одна фільтрація не може розглядатися як достатній спосіб. Беручи до уваги наявні в розпорядженні методи, необхідно надавати перевагу стерилізації паром. Якщо продукція не може бути простерилізована

в остаточному первинному пакуванні, розчини або рідини можуть бути профільтровані через стерильний фільтр із номінальним розміром пори 0,22 мкм (або менше) чи через фільтр із аналогічною спроможністю затримувати мікроорганізми в попередньо простерилізовані контейнери (первинні пакування). Такі фільтри можуть затримувати більшість бактерій і пліснявих грибів, але не всі віруси або мікоплазми. Тому має бути розглянута можливість доповнення процесу фільтрації термічною обробкою певного ступеня.

2. Унаслідок того, що при стерилізуючій фільтрації порівняно з іншими процесами стерилізації існує потенційний додатковий ризик, безпосередньо перед фасуванням доцільна друга фільтрація через додатковий стерилізуючий фільтр, який затримує мікроорганізми. Останню стерилізуючу фільтрацію необхідно здійснювати якнайближче до місця фасування.

3. Здатність фільтрів відокремлювати волокна має бути мінімальною.

4. Цілість стерилізуючого фільтра має бути перевірена перед застосуванням і підтверджена одразу ж після використання відповідним методом, таким як випробування на виникнення крапкових пухирців, дифузійного потоку або випробуванням під тиском. При валідації необхідно встановити час, необхідний для фільтрації відомого об'єму нерозфасованого розчину, і різницю в тиску по різні боки фільтра; будь-які істотні відхилення від цих параметрів під час рутинного виробництва потрібно записувати і досліджувати. Результати таких перевірок мають бути внесені до протоколу серії. Цілісність критичних газових і повітряних вентиляційних фільтрів потрібно підтверджувати після використання. Цілісність інших фільтрів необхідно підтверджувати через відповідні проміжки часу.

5. Один і той самий фільтр не варто використовувати протягом більш ніж одного робочого дня за винятком випадків, коли триваліше використання пройшло валідацію.

6. Фільтр не має впливати на продукцію через утримування її інгредієнтів або виділення в неї речовин.

20. Закінчення процесу виробництва стерильної продукції

1. Частково закупорені флакони із ліофілізованою продукцією необхідно обробляти в умовах класу А протягом всього часу, доки не буде повністю вставлено пробку.

2. Контейнери (первинні пакування) мають бути закупорені відповідними способами, які пройшли валідацію. Контейнери, що закриті запаюванням, наприклад, скляні або пластмасові ампули, у 100 % випадків необхідно випробувувати на цілісність. Зразки інших первинних пакувань необхідно перевіряти на цілісність згідно з відповідними методиками.

3. Система закупорювання контейнера щодо флаконів, що заповнюються в асептичних умовах, не є цілісною доти, доки алюмінієва кришечка не буде обтиснута на закупореному пробкою флаконі. Тобто обтиснення кришечки необхідно здійснювати одразу, наскільки це можливо, після закупорювання пробкою.

4. Оскільки обладнання, що використовується для обтиснення кришечок на флаконах, може бути джерелом великої кількості невидимих часток, його необхідно розташовувати як окрему позицію, яку обладнано адекватною системою витяжної вентиляції.

5. Обтиснення кришечок на флаконах можна здійснювати в асептичних умовах із застосуванням простерилізованих кришечок або в умовах чистого приміщення поза асептичною зоною.

6. Якщо прийнято останній підхід, флакони мають бути захищені шляхом перебування в умовах класу А, доки не залишать асептичної зони, і надалі закупорені пробками флакони мають бути захищені шляхом подачі чистого повітря класу А, доки на них не будуть обтиснуті кришечки.

7. Флакони без пробок, або в яких пробки зміщені, необхідно видалити до обтиснення кришечок. Якщо при обтисненні кришечок необхідне втручання людини, потрібно використовувати відповідну технологію для запобігання безпосередньому контакту з флаконами та мінімізації мікробної контамінації.

8. Для забезпечення необхідних умов та зведення до мінімуму безпосереднього втручання людини в операцію обтиснення кришечок може бути доцільним використання бар'єрів, що обмежують доступ, а також ізоляторів.

9. Контейнери (первинні пакування), закупорені під вакуумом, необхідно перевіряти на зберігання вакууму після відповідного, заздалегідь визначеного проміжку часу.

10. Заповнені контейнери (первинні пакування) з продукцією для парентерального введення необхідно контролювати поштучно на сторонні вклучення або інші дефекти. Якщо контроль здійснюється візуально, його необхідно здійснювати при відповідних і контрольованих умовах освітлення і фону. Оператори, які здійснюють контроль, мають регулярно перевіряти зір та за необхідності в окулярах; при виконанні такого виду контролю потрібно

робити часті перерви. Якщо використовуються інші методи контролю, процес має пройти валідацію, а експлуатаційні якості обладнання потрібно періодично перевіряти. Результати необхідно протоколювати.

21. Контроль якості

1. Випробування готової продукції на стерильність необхідно розглядати тільки як завершальний етап у серії контрольних заходів, що гарантують стерильність. Потрібно, щоб це випробування пройшло валідацію для кожної відповідної продукції.

2. У тих випадках, коли видача дозволу Уповноваженої особи на випуск (реалізацію) санкціонується за параметрами, особлива увага має бути приділена валідації та моніторингу всього виробничого процесу.

3. Зразки, відібрані для проведення випробування на стерильність, мають бути репрезентативні для всієї серії, але особливо необхідно відбирати зразки з тих частин серії, для яких передбачається найбільший ризик контамінації, наприклад:

1) для продукції, дозування якої здійснювалося в асептичних умовах, зразки мають включати контейнери), у які відбувалося фасування спочатку і наприкінці виготовлення серії, а також після будь-якого значного втручання;

2) для продукції, що піддалася термічній стерилізації в остаточному первинному пакуванні, має бути приділена увага відбору проб із потенційно найхолодніших частин завантаження.

2. ВИРОБНИЦТВО ВЕТЕРИНАРНИХ ІМУНОБІОЛОГІЧНИХ ЗАСОБІВ

1. Загальні вимоги

1. Положення цього підрозділу застосовуються для розробки й оцінки системи забезпечення якості на виробництві імунобіологічних ветеринарних препаратів.

2. Через складність та різноманітність технологій виготовлених препаратів, ветеринарні імунобіологічні засоби повинні бути особливо захищені від перехрестної контамінації. Враховуючи, що обсяг виробництва доволі часто виявляється не значним, рекомендовано застосовувати на виробництві виготовлення продукції за принципом проведення кампаній. Також має бути захищеним навколишнє середовище, особливо коли у виробництві використовують патогенні для людини біологічні агенти. Персонал повинен бути ретельно захищений.

3. Враховуючи вказані фактори та мінливість властивостей імунобіологічних ветеринарних препаратів і відносно низьку ефективність проведення випробувань для отримання достатньої інформації про продукцію (зокрема, при контролі якості готової продукції), особливо важливе значення має система забезпечення якості. Система забезпечення якості на виробництві імунобіологічних ветеринарних препаратів має охоплювати всі стадії технологічного процесу.

2. Персонал

1. Увесь персонал (включаючи працівників, що займаються очищенням та обслуговуванням приміщень і обладнання), який працює у зонах виробництва імунобіологічних ветеринарних препаратів, повинен пройти навчання щодо особливості гігієни та мікробіології, а також додаткове навчання відповідно до специфіки продукції, що виготовляється.

2. Персонал, що відповідає за виробництво і контроль якості, відповідно до виконуваних функцій, повинен мати підготовку з таких предметів, як: мікробіологія, біологія, хімія, імунологія, паразитологія, фармакологія, вірусологія та ветеринарія, а також володіти необхідними знаннями щодо захисту навколишнього середовища.

3. Персонал повинен бути захищеним від можливого зараження мікроорганізмами, які використовують у виробництві. При використанні мікроорганізмів, які є збудниками хвороб людини, необхідно вживати особливих заходів щодо захисту персоналу, який працює з цими мікроорганізмами або з експериментальними тваринами.

4. Працівники повинні проходити регулярне медичне обстеження. У разі необхідності персонал має бути вакцинований.

5. Працівники, здоров'я яких погіршилося чи зазнало змін, що може несприятливо вплинути на якість продукції, повинні припинити роботу у виробничій зоні.

6. Має бути вжито відповідних заходів проти перенесення мікроорганізмів людьми за межі виробничої зони. Залежності від виду мікроорганізмів до таких заходів можуть належати повне переодягання і обов'язкове прийняття душу у санпропускнику перед виходом із виробничої зони.

7. При виробництві імунобіологічної продукції особливу небезпеку становлять ризики контамінації і перехрестної контамінації, яка спричинена персоналом. Для її запобігання персонал повинен виконувати ряд заходів і процедур, що включають у себе використання захистного одягу на різних етапах технологічного процесу.

8. Для запобігання перехрестної контамінації персонал повинен пересуватись із однієї зони в іншу із дотриманням правил, які виключають ризик контамінації. Ці правила повинні бути викладені в інструкціях. Упродовж робочого часу персонал не повинен переходити із зон, де можлива контамінація живими мікроорганізмами або утримуються тварини, у

приміщення, де працюють з іншими продуктами або мікроорганізмами. Якщо таких переміщень уникнути неможливо, персонал, залучений до такого виробництва, повинен виконувати чітко встановлені методики деконтамінації, у тому числі виконувати зміну одягу, взуття, і за потреби приймати душ.

9. З метою застосування цього додатку вважається, що персонал не стикається з ризиком контамінації при вході до ізолюваної зони, де культури знаходяться у герметично закритих контейнерах, поверхня яких пройшла деконтамінацію.

3. Приміщення

1. Приміщення повинні бути спроектовані таким чином, щоб було передбачено захист як продукції, так і виробничого середовища. Це може бути досягнуто за рахунок використання ізолюваних, чистих і чистих ізолюваних або контрольованих зон.

2. Операції з живими мікроорганізмами повинні здійснюватись в ізолюваних зонах. Рівень ізоляції повинен залежати від патогенності мікроорганізмів та від того, чи були вони класифіковані як екзотичні.

3. Операції з інактивованими мікроорганізмами повинні проводитись у чистих зонах. Чисті зони необхідно також використовувати під час роботи з неінфікованими клітинами, виділеними із багатоклітинних організмів, у деяких випадках – під час роботи із середовищами, які пройшли стерилізуючу фільтрацію.

4. Операції з відкритими продуктами або компонентами первинної упаковки, які не підлягають подальшій стерилізації, повинні проводитись у боксі з ламінарним потоком повітря класу А, що знаходиться в зоні В.

5. Якщо виробництво ветеринарних імунобіологічних засобів знаходиться у цьому приміщенні, інші операції з живими мікроорганізмами (зокрема, контроль якості, дослідження та діагностика) повинні виконуватись в окремих ізольованих приміщеннях. Рівень ізоляції повинен залежати від патогенності даного виду мікроорганізмів і від того, чи був він класифікований як екзотичний. При виконанні діагностичних операцій існує ризик внесення високо патогенних мікроорганізмів. Рівень ізоляції повинен відповідати усім переліченим вище ризикам. Ізоляція може знадобитися також у випадках, коли контроль якості та інші операції проводяться у приміщеннях, що знаходяться поблизу виробничих зон.

6. Ізольовані приміщення повинні легко дезінфікуватись і відповідати наступним вимогам:

відсутність прямого виходу вентиляваного повітря назовні;

наявність вентиляції з забезпеченням негативного перепаду тиску (розрідження). Повітря повинно видалятися через фільтри вискоєфективного очищення від часток (далі: HEPA – фільтри). Рециркуляція повітря забороняється, за виключенням випадків рециркуляції у тій самій зоні за умови додаткового очищення повітря HEPA-фільтрами (зазвичай ця умова виконується при проходженні рециркулюючого повітря через припливні HEPA – фільтри, які використовуються для цієї зони та не суперечить вимогам ДБН В.2.5-67:2013, розд.. 7.4.4. и 7.4.5, п. “б”).

Надходження повітря із однієї зони до іншої допускається у тому випадку, коли витяжне повітря проходить через два послідовно встановлені HEPA – фільтри. При цьому виробник повинен здійснювати безперервний контроль цілісності першого фільтра і передбачити засоби безпечного видалення витяжного повітря у разі ушкодження цього фільтра.

Повітря, що виходить із виробничих зон, у яких відбувається робота з екзотичними мікроорганізмами, має проходити через два послідовно

встановлені НЕРА – фільтри. При цьому рециркуляція повітря між виробничими зонами не допускається.

На виробництві імунобіологічних ветеринарних препаратів повинні бути передбачені системи збору та дезінфекції рідких відходів, включаючи контамінований конденсат із стерилізаторів або біореакторів. Тверді відходи, у тому числі трупи тварин, необхідно дезінфікувати, стерилізувати або спалювати. Контаміновані фільтри необхідно видаляти у безпечний спосіб.

Кімнати для переодягання (санпропускники) повинні проектуватись і використовуватись як повітряні шлюзи і бути об'єднані за необхідності умивальниками і душовими кабінками. Схема перепаду тиску повітря повинна запобігати руху повітря між виробничою зоною і навколишнім середовищем, а також ризик контамінації одягу, який використовується поза виробничої зони.

Для переміщення обладнання, приладів і матеріалів необхідно передбачити систему повітряних шлюзів, конструкція яких має запобігати руху контамінованого повітря робочої зони у зовнішнє середовище та ризик контамінації обладнання всередині шлюзу. Розмір шлюзу повинен дозволяти проводити ефективну деконтамінацію поверхні матеріалів, які переміщують.

У багатьох випадках для безпечного видалення відходів і подання стерильних предметів необхідно використовувати прохідний автоклав.

Передавальні шлюзи та кімнати для перевдягання (санпропускники) повинні бути облаштовані блокуючими або іншими відповідними пристроями, які перешкоджають одночасному відчиненню більш ніж одних дверей. У кімнати для перевдягання (санпропускники) необхідно подавати відфільтроване повітря такого самого рівня очищення, що й для виробничих зон. Вони повинні бути облаштовані системами видалення повітря, які забезпечать обмін повітря незалежно від виробничих зон. Передавальні шлюзи повинні вентилюватись таким самим чином, але допускається застосування шлюзів, що не вентилюються, та шлюзів, що облаштовані лише припливними системами.

7. Стадії технологічного процесу, за яких може відбуватись контамінація продукції, повинні виконуватись в окремих зонах. Особливо обережними необхідно бути під час роботи з тваринами та продуктами тваринного походження.

8. Операції з мікроорганізмами, які мають високу витривалість до дезінфекції (наприклад, спороутворюючі бактерії), до їх інактивації повинні здійснюватися в ізольованих зонах, спеціально облаштованих для здійснення таких операцій.

9. Необхідно здійснювати заходи контролю щодо видалення організмів і спор перед подальшим виробництвом іншої продукції; такі заходи контролю мають поширюватись на систему нагрівання, вентиляції та кондиціонування повітря (HVAC). Має бути проведено валідацію методів очищення і знезараження щодо організмів і спор.

10. У виробничій зоні допускається одночасно здійснювати роботи з мікроорганізмами лише одного виду, за виключенням процесів змішування та наступного фасування.

11. Роботу зі стерильною продукцією необхідно проводити в зонах із підвищеним тиском, але в особливих зонах у точках локалізації патогенних мікроорганізмів має бути знижено тиск, що застосовується з метою ізоляції. Якщо для роботи в асептичних умовах із матеріалами, що становлять особливий ризик (наприклад, патогенні мікроорганізми), використовують зони зі зниженим тиском або безпечні бокси, вони мають знаходитися усередині чистої зони відповідного класу з підвищеним тиском. Такі перепади тиску необхідно чітко визначати та постійно контролювати з відповідним облаштуванням аварійної сигналізації.

12. Проектування виробничих зон повинно бути здійснено таким чином, щоб передбачити можливість проведення дезінфекції виробничих зон у проміжках між виробничими циклами з використанням валідованих методів.

13. Допускається виробництво мікроорганізмів у контрольованих зонах за умови, що воно здійснюється у повністю закритому і термічно стерилізованому обладнанні, а всі з'єднання після завершення роботи і перед розбиранням також підлягають термічній стерилізації. Допускається виконання з'єднань під локальним ламінарним потоком повітря за умови, що їхня кількість обмежена, використовуються відповідні асептичні методи і немає загрози витоку. Параметри процесу стерилізації, що використовується перед розбиранням з'єднань, повинні пройти валідацію для всіх мікроорганізмів, що використовуються. У межах однієї зони різні продукти можуть бути завантажені у різні біореактори тільки за відсутності ризику випадкової перехресної контамінації. Однак робота з мікроорганізмами, для яких передбачені особливі вимоги ізоляції, повинна виконуватись лише у зонах, спеціально виділених для такої продукції.

14. У приміщеннях для утримання тварин, призначених для використання у виробництві, необхідно підтримувати режим ізоляції або чистої зони. Такі приміщення повинні бути віддалені від приміщень для утримання інших тварин. Приміщення, де утримуються тварини, яких використовують для контролю якості продукції (у тому числі з використанням патогенних мікроорганізмів), повинні бути відповідним чином ізольовані.

15. Доступ до виробничих зон можуть мати лише ті працівники, які мають на це дозвіл. Необхідно розробити чітку інструкцію щодо режиму доступу у виробничі зони.

16. Документація, що містить дані щодо виробничих приміщень, повинна бути включена до складу “Досьє дільниці виробника ветеринарних препаратів”.

4. Обладнання

1. Устаткування, що використовується на виробництві повинно відповідати специфічним вимогам для виготовлення кожного виду продукції.

2. Перед введенням обладнання в експлуатацію воно має пройти кваліфікацію і валідацію. В процесі виробництва необхідно регулярно проводити технічне обслуговування та ревалідацію обладнання.

3. Обладнання повинно забезпечувати первинну ізоляцію біологічних агентів. Конструкція та монтування обладнання мають забезпечувати його легку й ефективну чистку (деконтамінацію) та стерилізацію.

4. Конструкція та монтування закритого обладнання, яке використовується для первинної ізоляції біологічних агентів, мають передбачати запобігання витоків, утворення крапель та аерозолів.

5. Введення і відведення газів (повітря) повинні бути захищені таким чином, щоб забезпечувати необхідний ступінь ізоляції (наприклад, шляхом використання стерилізуючих гідрофобних фільтрів).

6. Устаткування для обробки повітря має бути спроектоване, сконструйоване й обслуговуватися таким чином, щоб звести до мінімуму ризики перехресної контамінації між різними виробничими зонами; може бути необхідним спеціальне устаткування для зони. Рішення щодо використання систем постачання повітря без рециркуляції необхідно приймати з урахуванням принципів управління ризиками для якості.

7. Повітряні фільтри мають бути гідрофобними; планований термін їх використання із періодичною перевіркою цілісності мають бути валідовані.

8. Обладнання, використовуване для роботи з живими організмами та клітинами (у тому числі для відбору проб), має бути сконструйоване таким чином, щоб запобігти будь-якій контамінації під час роботи.

9. Дренажні системи мають бути спроектовані так, щоб стоки можна було ефективно нейтралізувати або знезаражувати для мінімізації ризику перехресної контамінації. Щоб звести до мінімуму ризик забруднення довкілля відповідно до ризику, пов'язаного з біологічною небезпекою відходів, необхідно дотримуватись встановлених регуляторних вимог.

10. Для подання або видалення матеріалів необхідно використовувати закриту систему, яку можна стерилізувати, або відповідні умови ламінарного потоку повітря.

11. За необхідності перед використанням обладнання його потрібно стерилізувати. Стерилізацію бажано проводити насиченою парою під тиском. Інші методи стерилізації застосовуються тоді, коли властивості обладнання не дають змоги використовувати насичений пар.

12. Обладнання, яке використовується для проведення технологічних процесів, повинно стерилізуватись або дезінфікуватись при переході від використання одного виду продукту до другого.

13. Методи стерилізації мають бути валідовані.

14. Конструкція обладнання й організація технологічного процесу повинні виключати можливість переплутування різних організмів або продуктів.

15. Для контейнерів із інфікованими на неінфікованими матеріалами, а також різних організмів або клітин необхідно використовувати окремі інкубатори. Утримання в одному інкубаторі більш ніж одного типу організмів або клітин допускається лише у разі вжиття необхідних заходів щодо герметизації, поверхневої деконтамінації та розділенню контейнерів.

16. Посудини із різними культурами та іншим вмістом мають бути промарковані індивідуально. Очищення й дезінфекція цих посудин та інкубаторів можуть бути утруднені і вимагають особливої уваги.

17. Усі зразки, що зберігаються, повинні мати чітке й однозначне маркування та знаходитись у контейнерах, захищених від витоку. Запаси посівних культур клітин та організмів повинні зберігатись у спеціально призначеному обладнанні.

18. Обладнання, яке вимагає контролю температури, повинні бути оснащені реєструючими приладами та системами сигналізації.

19. Завантаження ліофільних сушильних установок має відбуватись у чистій ізольованій зоні. Операції з розвантаження ліофільної установки призводять до забруднення навколишнього середовища. З цієї причини при використанні ліофільних сушильних установок, що відкриваються з одного боку, чисте приміщення повинно пройти деконтамінацію до переміщення в цю зону іншої серії продукції, за виключенням серій з однаковими організмами. Двосторонні ліофільні сушильні установки повинні

стерилізуватись після кожного циклу виробництва, якщо тільки вони не відчиняються у чисту зону.

20. У разі організації робіт за принципом окремих циклів виробництва ліофільні сушильні установки необхідно стерилізувати після кожного циклу.

5. Тварини та приміщення для їх утримання (віварії)

1. Загальні вимоги до утримання тварин, приміщень для них, догляду і карантину наведені у відповідних нормативних правових актах України.

2. У виробництві низки ветеринарних біологічних лікарських препаратів використовуються багато видів тварин. Їх можна розділити на два основні види за типом джерела:

а) живі тварини (з групи, стада, зграї) для виробництва: наприклад, вакцин, імунних сироваток (коні, вівці та кози), алергенів, вакцин проти сказу (кролі, миші та хом'яки), трансгенних препаратів (кози, велика рогата худоба).

б) тканини і клітини тварин, вилучені посмертно і отримані від таких закладів, як бойні: наприклад, ксеногенні клітини з тканин і клітин тварин, фідерні (поживні) клітини для підтримки росту при виробництві деяких високотехнологічних ветеринарних препаратів, продукти бойні для одержання ферментів, антикоагулянтів та гормонів (вівці та свині).

Крім того, тварини можуть бути також використані під час контролю якості або загальних кількісних визначеннях, наприклад, пірогенності або при кількісних визначеннях специфічної ефективності; наприклад, під час випробувань вакцин – кролів, мурчаків (морських свинок).

3. Особливу увагу необхідно приділяти запобіганню та моніторингу інфекційних захворювань у тварин, які є джерелом / тварин-донорів. Заходи мають охоплювати джерела постачання, технічні засоби, пасовища,

процедури біологічної безпеки, режими випробувань, контроль матеріалів підстилок і кормів. Особливо це має значення для тварин, вільних від специфічних патогенів, щодо яких необхідно дотримуватись вимог загального тексту Європейської Фармакопеї (5.2.2) та/або Державної Фармакопеї України. Потрібно встановити вимоги до утримання інших категорій тварин та моніторингу їх здоров'я (наприклад, здорові зграї або стада).

4. Для продукції, виготовленої із залученням трансгенних тварин, простежуваність має поширюватись до вихідних тварин, використаних для створення трансгенних тварин.

5. Санітарний стан тварин, яких використовують у виробництві, необхідно оцінювати, контролювати і реєструвати. Повинні чітко виконуватися правила поводження з окремими видами тварин, на які поширюються нормативні правові акти України (наприклад, лінії тварин, вільних від патогенів).

6. Необхідно визначити основні критерії для різних видів тварин, які потрібно контролювати і протоколювати. Вони можуть включати вік, вагу і стан здоров'я тварин.

7. Необхідно дотримуватись встановлених вимог до помешкань для тварин, догляду за ними і карантину. Помешкання для тварин (віварії), що використовуються у виробництві та контролі біологічних діючих речовин і біологічних ветеринарних препаратів, мають бути відокремлені від зон виробництва та контролю.

8. Тварини, біологічні агенти та випробування, які проводяться, повинні бути чітко ідентифіковані відповідно до встановленої системи запобігання ризику переплутання та з метою контролю усіх можливих видів небезпеки.

6. Дезінфекція. Утилізація відходів

1. Дезінфекція та видалення твердих або рідких відходів можуть мати особливо важливе значення під час виробництва імунобіологічних ветеринарних препаратів. У зв'язку з цим необхідно забезпечити ретельний підхід до методів і обладнання, які використовуються для запобігання забруднення навколишнього середовища.

2. Процеси дезінфекції та видалення твердих або рідких відходів повинні бути валідовані.

7. Виробництво

1. Через широке різноманіття продукції, великої кількості стадій технологічного процесу під час виробництва імунобіологічних ветеринарних засобів, особливу увагу необхідно надавати суворому дотриманню валідованих технологічних процесів, постійному контролю усіх технологічних стадій виробництва і готової продукції. Особливо необхідно звернути увагу на вихідну сировину, середовища культивування та використання посівних культур.

2. Для високотехнологічних ветеринарних препаратів імунобіологічного походження на основі клітин, які часто виробляють малими серіями, згідно з визначеними процедурами і вимогами, необхідно контролювати ризик перехресної контамінації між препаратами з клітин окремих донорів із різним станом здоров'я.

8. Вихідна сировина та матеріали

1. Вимоги до вихідної сировини та матеріалів повинні бути визначені у специфікаціях.

2. Специфікації повинні містити дані про постачальника, метод виробництва, місце знаходження та види тварин, з яких отримано цю сировину, а також про методи її контролю. Особливу увагу необхідно приділяти мікробіологічним методам контролю.

3. Джерело, походження і придатність біологічних вихідних матеріалів та сировини мають бути чітко визначені.

4. Результати випробувань вихідної сировини повинні відповідати специфікаціям. Якщо проведення випробувань займає багато часу (наприклад, вільні від специфічних патогенів "SPF" ембріони птиці), може виникнути необхідність переробки вихідної сировини до отримання результатів іналітичних випробувань. Із застосуванням принципів управління ризиками для якості необхідно оцінити ризик використання потенційно невідповідного матеріалу та його можливий вплив на інші серії. У таких випадках видача Уповноваженою особою дозволу на випуск (реалізацію) готової продукції залежить від задовільних результатів цих випробувань. Щодо ідентифікації всіх вихідних матеріалів необхідно дотримуватися вимог певної стадії виробництва.

5. До того, як тканини і клітини будуть доставлені виробникові ветеринарного препарату, відповідальна особа установи з обробки тканин повинна дозволити їх випуск, після чого застосовують звичайний контроль вихідної сировини для ветеринарного препарату. Результати випробувань всіх тканин/клітин, що постачаються установою з обробки тканин, мають бути доступні виробникові ветеринарного препарату. Таку інформацію

необхідно використовувати для відповідних рішень щодо розділення матеріалів і зберігання. Якщо виробництво має бути розпочато до отримання результатів випробувань від установи з обробки тканин, тканини і клітини можуть бути відправлені виробникові ветеринарного препарату за умови наявності контролю для запобігання перехресній контамінації з тканинами і клітинами, що вже були дозволені до випуску відповідальною особою установи з обробки тканин.

6. Особливу увагу необхідно звертати на дані про систему забезпечення якості постачальника при оцінці відповідності джерел сировини та матеріалів, а також про обсяг випробувань, що вимагаються під час здійснення вхідного контролю якості.

7. За можливості необхідно стерилізувати вихідну сировину термічним методом. Допускається використання також інших валідованих методів, наприклад, іонізуюче випромінювання.

9. Середовища

1. Ростові властивості середовищ повинні заздалегідь підтверджуватись відповідним чином.

2. Потрібно надавати перевагу тому, щоб середовища стерилізувалися на місці або на лінії. Найкращий метод – це термічна стерилізація. Всі додаткові речовини, що вводяться до стерильного біореактора, повинні бути також стерильними.

10. Система посівних матеріалів та банків клітин

1. Для запобігання небажаній зміні властивостей, яка може бути результатом частих пересівань або багаторазових відтворень, виготовлення біологічних ветеринарних препаратів, що одержують із мікробних культур,

клітинних культур або розмноженням в ембріонах і тваринах, має ґрунтуватися на системі головної та робочої посівних культур вірусів та/або банків клітин. Така система може бути незастосовною до всіх видів високотехнологічних ветеринарних препаратів.

2. Кількість генерацій (подвоєнь, пасажів) між посівною культурою або банком клітин, діючою біологічною речовиною та готовою продукцією має бути постійною і відповідати специфікаціям, наведеним у реєстраційному досьє або досьє на досліджуваний ветеринарний препарат для клінічних випробувань.

3. Посівні культури та банки клітин необхідно розрізняти та контролювати на відсутність контамінантів. Для нових посівних культур повинні бути встановлені критерії прийнятності. Посівні культури та банки клітин повинні створюватись та використовуватись таким чином, щоб звести до мінімуму ризик їх контамінації або будь-якої зміни. Під час створення посівних культур або банків клітин не допускається одночасна робота у тій самій зоні або того самого персоналу з іншими живими або інфікуючими матеріалами (наприклад, вірусами або клітинними лініями).

4. Створення посівної культури та банки клітин необхідно проводити з дотриманням встановлених вимог до виробничого середовища для захисту посівних культур і банків клітин, а також персоналу, що працює з ними та охорони навколишнього середовища.

5. Походження, форма та умови зберігання посівних культур повинні бути описані у відповідній документації. Необхідно мати докази стабільності й відтворюваності посівних культур та клітин.

6. Ємності для зберігання посівних культур і клітин повинні бути герметично зачинені, чітко марковані та зберігатися при необхідній температурі. Виробник повинен контролювати умови зберігання посівних культур і клітин. Необхідно вести ретельний облік кожного контейнера, що зберігається.

7. Необхідно постійно протоколювати температуру зберігання, а під час використання рідкого азоту – контролювати його рівень. Відхилення від заданих меж, а також вжиті коригувальні й запобіжні заходи необхідно протоколювати.

8. До роботи з матеріалами допускаються лише спеціально призначені працівники. Робота повинна здійснюватись під контролем відповідальної особи. Різноманітні посівні культури та банки клітин необхідно зберігати таким чином, щоб не допускати переплутування або перехресної контамінації. Рекомендується розділяти посівні культури і банки клітин та зберігати різні частини окремо для запобігання їх повної втрати.

11. Принципи роботи

1. Мають бути визначені, валідовані та задокументовані критичні параметри операцій (процесу) або інші вихідні параметри, що впливають на якість продукції; необхідно показати, що їх підтримують у межах вимог.

2. При управлінні змінами на періодичній основі необхідно враховувати ефекти, у тому числі сумарні ефекти змін, внесених у процес, на якість, безпеку й ефективність готової продукції.

3. Стратегія контролю щодо внесення предметів і матеріалів у виробничі зони має бути заснована на принципах управління ризиками для якості. Під час ведення процесів в асептичних умовах внесення термостійких предметів і

матеріалів у чисту зону або чисту/ізолювану зону бажано здійснювати через двосторонні автоклави або сухожарові шафи. Термолабільні предмети та матеріали необхідно вносити через повітряний шлюз із блокуванням дверей, де вони мають пройти ефективні процедури санітарної обробки поверхні. Дозволяється стерилізація предметів і матеріалів в інших місцях за умови, що їхня упаковка містить кількість шарів, яка відповідає кількості стадій для вступу в чисту зону, і що їх вносять через шлюз із дотриманням відповідних заходів перестороги шляхом санітарної обробки поверхні.

4. Операції, що включають переміщення таких матеріалів, як стерильні середовища, культури або продукти, повинні здійснюватись у заздалегідь стерилізованих закритих системах. Якщо це неможливо, операції з переміщення матеріалів повинні здійснюватись у ламінарному потоці повітря.

5. Під час технологічних процесів необхідно уникати або зводити до мінімуму утворення крапель або піни.

6. Аварійні розливи, особливо живих організмів, необхідно ліквідувати швидко та безпечно. Для кожного організму або групи організмів мають бути кваліфіковані заходи деконтамінації. Якщо використовують різні штами одного виду бактерій або дуже схожі віруси, валідацію процесу деконтамінації можна провести стосовно одного репрезентативного штаму за умови, що немає підстав вважати, що вони можуть суттєво відрізнитися за стійкістю до знезаражуючого(их) агента(ів).

7. Рідкі або тверді відходи, такі як шкарлупа після забору матеріалу з яєць, одноразові бутлі для культур, небажані культури або біологічні агенти необхідно стерилізувати або дезінфікувати перед їх видаленням із ізолюваної зони.

8. Додавання матеріалів або культур у біореактори (ферментери) або інші посудини, а також відбір проб необхідно здійснювати в ретельно контрольованих умовах, щоб запобігти контамінації. Необхідно переконатися, що під час додавання або відбору проб посудини з'єднані правильно.

9. Може бути необхідним безперервний моніторинг деяких виробничих процесів (наприклад, ферментації); дані такого моніторингу мають становити частину протоколу серії. У разі безперервного культивування необхідно приділити особливу увагу вимогам контролю якості, що передбачає даний спосіб виробництва.

10. Центрифугування і змішування продукції може призводити до утворення аерозолів, тому необхідно проводити такі роботи в умовах ізоляції, щоб звести до мінімуму перехресну контамінацію.

11. Виробник повинен здійснювати ретельний контроль того, щоб у виробничу зону потрапляли лише ті предмети, матеріали, документація, які належать до продукції, що виробляється.

12. Виробник повинен вживати відповідних запобіжних заходів для запобігання контамінації або переплутування культур клітин або мікроорганізмів на протязі періоду інкубації. Необхідно затвердити методику очищення й дезінфекції інкубаторів. Контейнери, що знаходяться в інкубаторах, повинні бути чітко і ретельно марковані.

13. Якщо інактивацію вірусів або процес видалення здійснюють під час виробництва, мають бути вжиті заходи, щоб уникнути ризику повторної контамінації обробленої продукції з боку ще необробленої продукції.

14. Для продуктів, що інактивують шляхом додавання реагентів (наприклад, мікроорганізми під час виробництва вакцин), процес має забезпечувати повну інактивацію живих організмів. На додаток до ретельного змішування культури й інактивуєчого реагенту необхідно приділити увагу обробці всіх поверхонь, що контактують із продукцією, яка містить живу культуру та за необхідності передати продукцію в іншу ємність.

15. Ємності, що містять інактивований продукт, заборонено відкривати. Із цих ємностей також не дозволяється відбирати проби у зонах, де містяться живі біологічні агенти. Усю наступну обробку інактивованих продуктів необхідно проводити у чистих зонах класів А та В або у закритому обладнанні, спеціально призначеному для інактивації продуктів.

16. Необхідно надавати особливого значення валідації методів стерилізації, дезинфекції, видалення вірусів та їх інактивації.

17. Наповнення первинної тари повинно здійснюватись на протязі якнайменшого проміжку часу після завершення виробничих операцій. Ємності з нерозфасованою продукцією до початку операції наповнення, повинні бути герметично закриті, відповідним чином марковані і зберігатись при встановлених температурних параметрах.

18. Виробник повинен мати систему, яка забезпечує контроль цілісності та герметичності пакування після наповнення.

19. Флакони, що містять живі біологічні агенти, повинні бути закриті кришками таким чином, щоб виключити можливість контамінації іншої продукції або проникнення живих агентів до інших зон або у навколишнє середовище.

20. Якщо між наповненням первинних упаковок, їх маркуванням та пакуванням з різних причин, минає певний проміжок часу, виробник повинен розробити та затвердити процедури, які описують порядок зберігання немаркованої продукції для запобігання її переплутування та забезпечити належні умови зберігання. Особливу увагу необхідно надавати зберіганню термолабільної та світлочутливої продукції. Виробник повинен встановити вимоги до температурного режиму зберігання проміжної продукції.

21. На кожній технологічній стадії необхідно проводити співставлення фактичного й очікуваного виходу продукції. Усі суттєві відхилення повинні бути розслідувані.

12. Контроль якості

1. Для забезпечення стабільної якості імунобіологічних ветеринарних препаратів особливе значення має контроль у процесі виробництва. Види контролю, які мають вирішальне значення для оцінки якості (наприклад, контроль щодо відсутності вірусів), але можуть бути проведені по відношенню до готової продукції, повинні виконуватись на одній із попередніх стадій виробництва.

2. Для повторного проведення контролю якості серії продукції або підтвердження результатів такого контролю може виникнути необхідність зберігання достатнього об'єму зразків проміжної продукції при відповідних умовах.

3. Для високотехнологічних ветеринарних препаратів на основі клітин випробування на стерильність необхідно проводити із застосуванням вільних від антибіотиків культур клітин або банків клітин, щоб довести відсутність бактеріальної та грибової контамінації, а також забезпечити можливість виявлення організмів, вибагливих до поживних середовищ (якщо необхідно).

4. Процедура сертифікації серії та видачі Уповноваженою особою дозволу на випуск (реалізацію) може здійснюватися у два етапи (або більше):

оцінка призначеною особою протоколів виробництва серії, результатів моніторингу навколишнього середовища (за наявності), що мають охоплювати умови технологічного процесу, всіх відхилень від звичайних процедур та наявних результатів аналітичних випробувань для розгляду у рамках підготовки до попередньої сертифікації Уповноваженою особою;

оцінка аналітичних випробувань готової продукції та наявність іншої інформації для остаточної сертифікації Уповноваженою особою.

5. Має бути методика, де описані необхідні заходи (у тому числі, пов'язані з клінічним персоналом) у разі отримання результатів випробувань, що не відповідають вимогам специфікації. Такі випадки необхідно повністю розслідувати; мають бути вжиті та задокументовані відповідні коригувальні та запобіжні дії, щоб не допустити повторення таких випадків.

6. Необхідно здійснювати безперервну оцінку ефективності системи забезпечення якістю; відповідні протоколи необхідно зберігати таким чином, щоб можна було оцінити тенденції. Якщо випробування готової продукції неможливі внаслідок короткого терміну її зберігання, слід застосовувати альтернативні методи отримання еквівалентних даних, що дають змогу провести попередню сертифікацію (наприклад, швидкі мікробіологічні методи).

7. Дуже важливим є точний і детальний опис всієї процедури видачі Уповноваженою особою дозволу на випуск (реалізацію), у тому числі стосовно відповідальності різних співробітників, що беруть участь в оцінці технологічного процесу та результатів аналітичних випробувань.

3. ВИРОБНИЦТВО ВЕТЕРИНАРНИХ ПРЕПАРАТІВ, ЩО МІСТЯТЬ ПЕНІЦИЛІНИ

1. Загальні положення

1. Використання пеніцилінів у ветеринарії не становить такого ризику з точки зору гіперсенсibiliзації тварин, як у разі їх використання людиною. Зареєстровані випадки гіперсенсibiliзації у коней та собак, були зумовлені іншими токсичними речовинами (наприклад, іонофорними антибіотиками для коней).

2. Особливості виробництва

2. Ветеринарні препарати, що містять пеніциліни, рекомендовано виготовляти у спеціально призначених ізольованих приміщеннях, за виключенням випадків, коли приміщення призначені тільки для виробництва лікарських засобів для ветеринарного застосування, але має бути вжито всіх необхідних заходів по запобіганню перехресної контамінації.

3. У будь-якому випадку, під час виробництва ветеринарних препаратів, що містять пеніциліни, виробник повинен вжити усіх необхідних заходів щодо запобіганню перехресної контамінації і безпеки персоналу відповідно до вимог дійсних Правил.

4. При використанні спільних приміщень, виробництво продукції, що містить пеніциліни, повинно бути організовано за принципом проведення компаній з розподілом у часі циклів виробництва.

5. Для запобіганню перехресної контамінації виробник має використовувати відповідні валідовані методи очищення та деконтамінації.

6. Збереження готової продукції повинно відповідати вимогам реєстраційного досьє та дійсним Правилам, особливо щодо дотримання температурного режиму збереження.

4. ВИРОБНИЦТВО ВЕТЕРИНАРНИХ ПРЕПАРАТІВ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ

1. Загальні положення

1. Цей підрозділ застосовується до вихідної сировини рослинного походження. “Вихідною сировиною” під час виробництва ветеринарного препарату рослинного походження може бути лікарська рослина, рослинна субстанція (рослинна сировина) або рослинний препарат. Рослинна сировина має бути належної якості, а дані, що це підтверджують, мають бути надані виробнику рослинного препарату/лікарського засобу рослинного походження. Для забезпечення постійної якості рослинної сировини може знадобитися більш детальна інформація щодо виробництва сільськогосподарської продукції. Відбір насіння, умови культивування та збирання врожаю є важливим аспектом якості рослинної сировини та може впливати на постійність якості готового препарату.

2. Приміщення та обладнання. Зони зберігання

1. Рослинні субстанції (рослинну сировину) необхідно зберігати в окремих зонах.

2. Зона зберігання має бути обладнана таким чином, щоб забезпечити захист від проникнення комах або тварин, особливо гризунів.

3. Необхідно вжити ефективних заходів щодо запобігання поширенню будь-яких таких тварин і мікроорганізмів, що потрапили разом із рослинною сировиною, щодо запобігання ферментації та росту плісняви, а також перехресній контамінації.

4. Необхідно використовувати різні закриті зони для карантину рослинної сировини, що надходить, та дозволеної (затвердженої) рослинної сировини.

5. Зона зберігання має бути добре провітреною; контейнери необхідно розміщати таким чином, щоб забезпечити вільну циркуляцію повітря.

6. Особливу увагу потрібно приділяти чистоті й належному обслуговуванню зон зберігання, особливо там, де утворюється пил.

7. Для зберігання рослинних субстанцій (рослинної сировини) та рослинних препаратів можуть бути потрібні особливі умови щодо вологості, температури і захисту від світла; такі умови необхідно забезпечувати і контролювати.

3. Виробнича зона

1. Для полегшення очищення і попередження перехресної контамінації під час відбору проб, зважування, змішування й операцій із обробки рослинної сировини та рослинних препаратів, коли може утворюватися пил, необхідне дотримання особливих запобіжних заходів, наприклад, вилучення пилу, використання спеціально призначених приміщень тощо.

4. Обладнання

1. Обладнання, фільтрувальні матеріали тощо, які використовують у виробничому процесі, мають бути сумісними з розчинником-екстрагентом для запобігання будь-якому виділенню або небажаній абсорбції субстанції, що можуть вплинути на продукцію.

5. Документація, специфікації на вихідні матеріали

1. Виробники ветеринарних лікарських засобів рослинного походження мають гарантувати, що вони використовують тільки такі вихідні матеріали рослинного походження, які вироблено відповідно до вимог належної виробничої практики і реєстраційного досьє. Необхідно мати в наявності вичерпну документацію щодо аудитів постачальників вихідних матеріалів рослинного походження, проведених або самим виробником ветеринарного препарату щодо діючих речовин є основоположним для якості вихідних матеріалів. Виробник має гарантувати, що постачальники рослинної сировини/препарату працюють відповідно до належної практики вирощування і збирання її.

2. Специфікації на рослинну сировину мають містити:

наукову назву рослини відповідно до бінарної системи (род, вид, підвид/різновид, а також автор (наприклад, Linnaeus); за необхідності також необхідно надати іншу інформацію, що стосується справи, таку, як назва культурного сорту рослини та хемотип;

докладні дані про походження рослини (країна або регіон зростання чи культивування, час збору, методики збору, ймовірно використовувани пестициди, можливе радіоактивне забруднення щодо);

відомості про те, яку(і) частину(и) рослини використовують;

інформацію про спосіб сушіння, якщо використовують висушені рослини;

опис рослинної сировини та її макро- і мікроскопічної експертизи;

відомості про необхідні випробування на ідентичність, включаючи за необхідності, тести ідентифікації для інгредієнтів з відомою терапевтичною активністю або маркерів. Якщо рослинну сировину можна фальсифікувати/підмінити, необхідні специфічні диференціальні тести. Для ідентифікації у розпорядженні має бути стандартний автентичний зразок;

вміст вологи у рослинній субстанції, що визначають відповідно до Європейської Фармакопеї, Державної Фармакопеї України чи іншої відповідної фармакопеї;

методики кількісного визначення компонентів із відомою терапевтичною активністю або, якщо необхідно, маркерів; методи, придатні для визначення можливої контамінації пестицидами та межі прийнятності відповідно до Європейської Фармакопеї, Державної Фармакопеї України чи іншої відповідної фармакопеї або, за відсутності у фармакопеях, відповідний валідований метод, якщо не обґрунтовано інше;

методики випробувань для визначення грибової і/або мікробної контамінації, контамінації мікотоксинами, інвазії паразитами, а також прийнятні межі, якщо необхідно;

методики випробувань на наявність токсичних металів, а також на ймовірні контамінанти і домішки;

методики випробувань на наявність сторонніх матеріалів;

будь-який інший додатковий тест відповідно до загальної статті Європейської Фармакопеї, Державної Фармакопеї України чи іншої відповідної фармакопеї щодо рослинних субстанцій або до окремої монографії на рослинну субстанцію, якщо необхідно.

Будь-яку здійснену обробку для зниження грибової/мікробної контамінації або іншої інвазії необхідно документувати. Необхідно мати в розпорядженні специфікації для таких процедур, які мають включати докладні відомості про процес і випробування, а також межі залишкової контамінації.

6. Технологічні інструкції

1. У технологічних інструкціях мають бути описані різні операції, здійснювані з рослинною сировиною, а саме: очищення, сушіння, здрібнювання, просіювання із зазначенням часу і температур сушіння, а

також методів, що використовуються для контролю розмірів шматочків або часток.

2. Зокрема, мають бути письмові інструкції та протоколи, які гарантують, що кожен контейнер із рослинною сировиною перевірений з метою виявлення будь-якої фальсифікації/підміни або наявності сторонніх матеріалів, таких як шматочки металу або скла, частини тварин або їх екскременти, камінці, пісок тощо, або потерухи та ознак гниття.

3. У технологічних інструкціях також має бути описано надійне просіювання або інші методи вилучення сторонніх матеріалів та відповідні методики очищення/відбору матеріалу рослинного походження перед його зберіганням як дозволеної рослинної сировини або перед початком виробництва.

4. Що стосується виробництва рослинних препаратів, то інструкції мають містити докладні відомості про розчинник, час і температуру екстрагування, інформацію про будь-які стадії концентрування і використовувані способи.

7. Контроль якості

1. Контроль вихідної сировини, зберігання й обробка набувають особливого значення при виробництві ветеринарних препаратів рослинного походження у зв'язку з їх непростим складом і змінним характером.

8. Відбір проб

1. Зогляду на той факт, що лікарські рослини/рослинна сировина за природою є гетерогенними, відбір проб із них має здійснювати спеціально підготовлений персонал.

2. Необхідно, щоб був стандартний зразок рослинного матеріалу, особливо в тих випадках, коли рослинна сировина не описана в Європейській Фармакопеї, Державній Фармакопеї України чи іншій відповідній фармакопеї. Якщо використовують порошок, потрібні зразки не подрібненої рослинної сировини.

3. Персонал відділу контролю якості повинен мати навички і досвід специфічної експертизи рослинної сировини, рослинних препаратів та/або ветеринарних препаратів рослинного походження для того, щоб уміти проводити випробування з ідентифікації і визначати фальсифікацію, наявність росту грибів, інвазії, неоднорідність поставленої сировини тощо.

4. Ідентичність і якість рослинної сировини, рослинних препаратів і ветеринарних лікарських засобів рослинного походження необхідно визначати згідно з відповідними настановами з якості та зі специфікаціями на ветеринарні препарати рослинного походження і на традиційні ветеринарні препарати рослинного походження, а також, якщо необхідно, відповідно до окремих монографій Європейської Фармакопеї, Державної Фармакопеї України чи іншої відповідної фармакопеї.

5. ВИРОБНИЦТВО РІДИН, КРЕМІВ ТА МАЗЕЙ ДЛЯ ВЕТЕРИНАРНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

1. Загальні положення

1. При виробництві рідин, кремів, мазей та інших м'яких ветеринарних засобів існує особливо великий ризик мікробної та іншої контамінації. Отже, необхідні особливі заходи для запобігання будь-якого забруднення. М'які ветеринарні препарати мають специфічні реологічні властивості й у більшості випадків є гетерогенними дисперсними системами. Тому особливу увагу необхідно приділяти правильному веденню технологічного процесу, обладнанню, що застосовується, і температурним режимам зберігання

продукції, щоб уникнути неоднорідності через нерівномірний розподіл компонентів, утворення газових емульсій, дестабілізації дисперсних систем.

2. Приміщення та обладнання

1. Для виготовлення і транспортування продукції з метою її захисту від контамінації рекомендується використання закритих систем. Виробничі зони, де продукція або відкриті контейнери не захищені від впливу навколишнього середовища, як правило, необхідно ефективно вентильовати відфільтрованим повітрям.

2. Ємності, контейнери, трубопроводи і насоси мають бути сконструйовані й установлені таким чином, щоб їх легко було очищати і за необхідності піддавати санітарній обробці. Зокрема, у конструкції обладнання необхідно звести до мінімуму «мертві» зони або ділянки, у яких могли б накопичуватися залишки продукції, створюючи середовище для розмноження мікроорганізмів.

3. За можливості необхідно уникати використання скляної апаратури. Частина обладнання, що контактує із продукцією, як правило, мають бути виготовлені з високоякісної неіржавіючої сталі.

3. Технологічний процес

1. Необхідно встановлювати і контролювати якість використовуваної води щодо хімічної і мікробіологічної чистоти. При обслуговуванні систем водопостачання та водовідведення необхідно виявляти обережність для запобігання ризику розмноження мікроорганізмів.

2. Після будь-якої хімічної санітарної обробки систем водопостачання потрібно проводити їх промивання згідно з методикою, що пройшла валідацію, яка забезпечує ефективне вилучення дезінфікуючого засобу.

Стічні води перед скиданням до систем водовідведення повинні проходити попереднє очищення на локальних очисних спорудах.

3. Якість матеріалів, отриманих у ємностях “in bulk”, необхідно перевіряти перед тим, як вони будуть завантажені в ємності для зберігання.

4. При транспортуванні матеріалів по трубопроводах необхідно забезпечити їх доставку точно за місцем призначення.

5. Матеріали (картон, дерев'яні стружки тощо), від яких можливе відділення волокон або інших забруднювальних речовин, не мають знаходитися в зонах, де продукція або чисті контейнери не захищені від впливу навколишнього середовища.

6. Під час фасування необхідно забезпечити збереження однорідності сумішей, суспензій тощо. Процеси змішування і фасування мають пройти валідацію. Для гарантування збереження однорідності особлива ретельність необхідна на початку та в кінці процесу фасування, а також після перерв у роботі.

7. Якщо нерозфасовану продукцію негайно не фасують, а готову продукцію негайно не пакують, необхідно встановити максимальні терміни й умови їх зберігання і суворо їх дотримуватись.

6. ВИРОБНИЦТВО ВЕТЕРИНАРНИХ ПРЕПАРАТІВ ПРОТИ ЕКТОПАРАЗИТІВ

1. Загальні положення

1. Препарати проти ектопаразитів належать до антипаразитарних засобів, що призначені для зовнішнього застосування на тваринах.

Антипаразитарні засоби включають препарати проти блох, кліщів, корости та інших збудників захворювань.

2. Особливості виробництва

1. Ветеринарні препарати проти ектопаразитів можуть виготовлятися і фасуватися у зонах, призначених для виготовлення пестицидів за принципом кампаній, розподілених у часі циклів виробництва. Однак у цих виробничих приміщеннях не повинні виготовлятися інші види препаратів для ветеринарного застосування.

3. Запобігання перехресній контамінації

1. Для запобігання перехресній контамінації, виробник повинен використовувати відповідні валідовані методи очищення. Необхідно вживати заходів із забезпечення безпечного зберігання протипаразитарних засобів для ветеринарного застосування відповідно до вимог чинних Правил.

7. ВИРОБНИЦТВО ДОБАВОК ДО ЛІКАРСЬКИХ КОРМІВ. ОСОБЛИВОСТІ ВИРОБНИЦТВА

1. Загальні положення

1. У цьому підрозділі терміни вжито в таких значеннях:

Лікарські корми – будь-яка суміш ветеринарного (их) препарату (ів) і корму (ів), що випускається у готовому виді та призначена для годування тварин без подальшої обробки, яка розглядається як ветеринарний препарат завдяки своїм лікувальним або профілактичним якостям.

2. Добавки до лікарських кормів (премікс) (pre-mix) – будь-які ветеринарні препарати, виготовлені заздалегідь для подальшого використання у виробництві лікарських кормів.

3. Виробництво добавок до лікарських кормів, що вимагає використання великої кількості рослинного матеріалу приваблює комах і гризунів. Для боротьби з ними необхідно проводити регулярну обробку приміщень. Виробничі приміщення та зони збереження інгредієнтів лікарських кормів необхідно систематично перевіряти на наявність паразитів і шкідників та вживати профілактичних заходів. Під час виробництва добавок до лікарських кормів утворюється велика кількість пилу, тому особливу увагу необхідно приділяти необхідності засобам очистки та заходам запобігання перехресної контамінації.

2. Запобігання перехресній контамінації

1. Для запобігання перехресній контамінації рекомендовано виконання таких заходів:

встановлення герметично захищених транспортних систем і пиловловлювачів. Поряд із використанням такого обладнання, необхідно регулярно й ретельно здійснювати очистку виробничого обладнання та приміщень;

виробництво добавок необхідно проводити у спеціально призначених для цього зонах, винесених за межі основних виробничих приміщень. Якщо це не можливо, такі виробничі дільниці потрібно оточувати буферними зонами для зведення до мінімуму ризику контамінації інших виробничих зон.

2. Стадії технологічного процесу, що можуть мати суттєвий негативний вплив на якість продукції, необхідно проводити ретельно відповідно до вимог технологічної документації. Технологічні процеси необхідно регулярно валідувати.

8. ВІДБІР ПРОБ ВИХІДНОЇ СИРОВИНИ ТА ПАКУВАЛЬНИХ МАТЕРІАЛІВ

1. Загальні положення

1. Відбір проб є важливою операцією, за якої відбирається лише невелика частина серії. Обґрунтовані висновки щодо ідентичності всієї серії не можуть ґрунтуватися на випробуваннях, проведених на нерепрезентативних пробах. Таким чином, правильний відбір проб є невід'ємною частиною системи забезпечення якості.

2. Персонал

1. Персонал, який здійснює відбір проб, повинен пройти початкове навчання та в подальшому регулярно навчатися дисциплінам, що мають відношення до правильного відбору проб. Таке навчання має включати:

плани відбору проб;

письмові методики з відбору проб;

технічні прийоми та обладнання для відбору проб;

ризик перехресної контамінації;

застережні заходи щодо нестабільних і/або стерильних речовин;

важливість візуального огляду зовнішнього вигляду матеріалів, тари та етикеток;

важливість протоколювання будь-яких непередбачених або незвичайних обставин.

3. Вихідна сировина

1. Ідентичність усієї серії вихідної сировини, як правило, може бути гарантована лише тоді, коли окремі проби були відібрані з усіх ємностей, і випробування на ідентичність проведене для кожної проби. Допускається відбирати проби лише з частини ємностей, якщо розроблена методика, яка пройшла валідацію і гарантує, що жодна ємність із вихідною сировиною не була неправильно маркована.

2. За такої валідації необхідно враховувати наступні аспекти:

характер і статус виробника і постачальника, а також їхнє розуміння вимог належної виробничої практики у промисловості ветеринарних препаратів;

систему забезпечення якості виробника вихідної сировини;

умови виробництва, за яких вихідну сировину виготовляють і контролюють;

природу вихідної сировини і ветеринарних засобів, для виробництва яких її буде використано.

3. За такої системи методика, що пройшла валідацію, звільняє від необхідності проведення випробувань для ідентифікації вихідної сировини в кожній ємності, яка надходить і може бути прийнята для:

вихідної сировини, що надходить від одного виробника або з одного заводу;

вихідної сировини, що надходить безпосередньо від виробника в його упаковці, якщо є впевненість у її достовірності, якщо здійснюються регулярні аудити системи забезпечення якості виробника покупцем (виробником ветеринарного препарату) або офіційно акредитованим органом.

Така методика не може задовільно пройти валідацію і бути прийнята для:

вихідної сировини, що постачається посередником, зокрема брокерами, коли виробник невідомий або не піддається аудиту;

вихідної сировини, що використовується для виготовлення парентеральних ветеринарних препаратів.

4. Якість серії вихідної сировини може бути оцінена під час відбору та випробування репрезентативної проби. З цією метою можуть бути використані проби, відібрані для ідентифікаційних випробувань. Кількість

проб, відібраних для приготування репрезентативної проби, має бути визначена статистично і зазначена в плані відбору проб. Кількість окремих проб, що можуть бути змішані для формування складової проби, також має бути визначена з урахуванням природи матеріалу, відомостей про постачальника й однорідності складової проби.

4. Пакувальні матеріали

1. У плані відбору проб пакувальних матеріалів має бути враховане зазначене нижче: отримана кількість, необхідна якість, характер матеріалу (наприклад, первинний пакувальний матеріал і/або друкований пакувальний матеріал), способи виготовлення, а також відомості про систему забезпечення якості виробника пакувальних матеріалів, що ґрунтуються на результатах аудитів. Кількість проб, що відбирають, має бути визначена статистично і зазначена в плані відбору проб.

9. КВАЛІФІКАЦІЯ І ВАЛІДАЦІЯ

1. Загальні положення

У цьому підрозділі описані принципи кваліфікації й валідації, що застосовуються до виробництва ветеринарних препаратів. Згідно з вимогами належної виробничої практики, виробники повинні визначити, яка робота з валідації необхідна для підтвердження контролю критичних аспектів конкретних операцій, що здійснюються ними. Значні зміни, що вносяться в технічні засоби, обладнання та процеси, які можуть вплинути на якість продукції, мають пройти валідацію. Для визначення галузі проведення й обсягу валідації необхідно використовувати підхід, заснований на оцінюванні ризиків.

2. Планування валідації

1. Усю діяльність щодо валідації необхідно планувати. Ключові елементи програми валідації необхідно чітко визначити та задокументувати в

основному плані валідації (*validation master plan – VMP*) або у відповідних документах.

2. Основний план валідації має бути узагальнюючим документом, стислим, точним і чітким.

3. Основний план валідації має містити:

політику валідації;

організаційну структуру діяльності щодо валідації;

стислий опис технічних засобів, систем, обладнання та процесів, що відлягають валідації;

форму документації. Форма, яку необхідно використовувати для протоколів і звітів;

планування та складання графіка валідації;

контроль змін;

посилання на чинні документи.

4. У разі великих проектів може виникнути необхідність складання окремих планів валідації.

3. Документація

1. Потрібно розробити письмовий протокол із вказівками, яким чином буде проведена кваліфікація і валідація. Такий протокол має бути перевірений і затверджений. У протоколі мають бути зазначені критичні етапи й критерії прийнятності.

2. Має бути підготовлений звіт із перехресними посиланнями на протокол кваліфікації і/або валідації, що узагальнює отримані результати та містить коментарі щодо будь-яких помічених відхилень і висновки, включаючи рекомендовані зміни, необхідні для виправлення недоліків. Будь-

які зміни, внесені до плану, який наведений у протоколі, необхідно документувати з відповідним обґрунтуванням.

4. Кваліфікація проекту

1. Першим елементом валідації нових технічних засобів, систем або обладнання може бути кваліфікація проекту (*Design Qualification – DQ*).

2. Необхідно довести та задокументувати відповідність проекту вимогам належної виробничої практики.

5. Кваліфікація монтажу

1. Кваліфікацію монтажу (*Installation Qualification – IQ*) необхідно здійснювати для нових або модифікованих технічних засобів, систем і обладнання.

2. Кваліфікація монтажу має включати такі елементи (але не обмежуватися ними):

перевірку монтажу обладнання, трубопроводів, допоміжних систем і приладів на відповідність діючим технічним кресленням і специфікаціям;

підбір та зіставлення інструкцій постачальника з експлуатації й роботи, а також вимог до технічного обслуговування;

вимоги до калібрування;

верифікацію матеріалів, використаних у конструкціях.

6. Кваліфікація функціонування

1. Кваліфікація функціонування (*Operational Qualification – OQ*) має відбуватися після кваліфікації монтажу.

2. Кваліфікація функціонування повинна включати такі елементи (але не обмежуватися ними):

випробування, розроблені на підставі знань про процеси, системи й обладнання;

випробування, що включають умову чи низку умов, що охоплюють верхню та нижню межі робочих параметрів, які іноді відносять до умов “найгіршого випадку”.

3. Успішне завершення кваліфікації функціонування має сприяти остаточному оформленню методик калібрування, проведення робіт по очищенню, навчання операторів, а також вимог до профілактичного технічного обслуговування. Це дасть змогу в установленому порядку “випустити” технічні засоби, системи й обладнання.

7. Кваліфікація експлуатаційних властивостей

1. Кваліфікація експлуатаційних властивостей (*Performance Qualification* – PQ) має відбуватися після успішного завершення кваліфікації монтажу та кваліфікації функціонування.

2. Кваліфікація експлуатаційних властивостей має включати наступні елементи (але не обмежуватися ними):

випробування з використанням матеріалів, що застосовують у виробництві, замінників з аналогічними властивостями або модельюючого препарату, розроблені на підставі знань про процес, а також про технічні засоби, системи чи обладнання;

випробування, що включають умову або низку умов, які охоплюють верхню та нижню межі робочих параметрів.

3. Хоча кваліфікація експлуатаційних властивостей (PQ) описана як окремий вид діяльності, у деяких випадках доцільно здійснювати її разом із кваліфікацією функціонування (OQ).

8. Кваліфікація встановлених (використовуваних) технічних засобів, систем та обладнання

1. Необхідно мати дані, які обґрунтовують і підтверджують робочі параметри та межі для критичних змін обладнання, що експлуатується. Крім того, потрібно задокументувати процедури з калібрування, очищення, профілактичного технічного обслуговування й експлуатації, навчання операторів, а також вести протоколи за цими видами діяльності.

9. Валідація процесу

1. Вимоги та принципи, стисло викладені в цьому додатку, застосовні до виробництва лікарських форм. Вони поширюються на первинну валідацію нових процесів, подальшу валідацію змінених процесів і ревалідацію.

2. Валідація процесу, як правило, має бути завершена до дистрибуції та продажу ветеринарного препарату (перспективна валідація). У виняткових випадках, коли така валідація неможлива, потрібно валідувати процеси під час серійного виробництва (супутня валідація). Процеси, які вже здійснювалися протягом деякого часу, також підлягають валідації (ретроспективна валідація).

3. Технічні засоби, системи й обладнання, що використовуються, мають бути кваліфіковані, а аналітичні методи випробувань – валідовані. Персонал, що бере участь у роботі з валідації, повинен бути відповідним чином навчений.

4. Потрібно здійснювати періодичну оцінку технічних засобів, систем, обладнання і процесів для підтвердження того, що вони продовжують функціонувати затвердженим чином.

10. Перспективна валідація

1. Перспективна валідація має включати такі елементи (але не обмежуватися ними):

стислий опис процесу;

стисле зведення критичних етапів процесу, що підлягають дослідженню;

перелік обладнання/технічних засобів, що використовуються (включаючи вимірювальне/контролююче/реєструюче обладнання), а також статус їх калібрування;

специфікації на готову продукцію під час випуску;

перелік аналітичних методів, якщо необхідно;

пропоновані точки контролю в процесі виробництва та критерії прийнятності;

за необхідності додаткові випробування, які необхідно провести, разом із критеріями прийнятності й аналітичною валідацією;

план відбору проб;

методи реєстрації та оцінки результатів;

функції й обов'язки;

пропонований часовий графік.

2. За допомогою встановленого процесу (використовуючи компоненти, що відповідають специфікаціям) можна виготовити низку серій готової продукції за рутинних умов. Теоретично кількість виконаних виробничих циклів і зроблених спостережень має бути достатньою, щоб дозволити встановити звичайну міру варіації і тенденції, а також забезпечити необхідну кількість даних для оцінки. Звичайно допускається, що для належної валідації процесу достатньо три послідовні серії/цикли в межах остаточно узгоджених параметрів.

3. Серії, виготовлені для валідації процесу, мають бути такого самого розміру, що і серії, які плануються для промислового виробництва.

4. Якщо передбачається продаж чи постачання серій, виготовлених при валідації, умови, за яких вони виготовлені, мають цілком відповідати реєстраційному досьє та вимогам належної виробничої практики, включаючи задовільний результат валідації.

11. Супутня валідація

1. У виняткових випадках допускається не завершувати програму валідації до початку серійного виробництва.

2. Рішення щодо проведення супутньої валідації має бути обґрунтоване, задокументоване та затверджене уповноваженим персоналом.

3. Вимоги до документації для супутньої валідації є такими самими, як і вимоги, встановлені для перспективної валідації.

12. Ретроспективна валідація

1. Ретроспективна валідація застосовується лише для добре відпрацьованих процесів і є неприйнятною, якщо недавно були внесені зміни до складу препарату, робочих методик або обладнання.

2. Валідація таких процесів має ґрунтуватися на ретроспективних даних. Необхідним етапом є складання спеціального протоколу та звіту з результатів огляду даних із подальшою видачею висновку і рекомендацій.

3. Джерела даних для такої валідації мають включати (але не обмежуватися ними): протоколи обробки та пакування серії, діаграми контролю процесу, журнали технічного обслуговування, протоколи заміни персоналу, дослідження можливостей процесу, дані про готову продукцію, в

тому числі таблиці, що відображають тенденції, а також результати вивчення стабільності під час зберігання.

4. Серії, обрані для ретроспективної валідації, мають бути репрезентативними для всіх серій, виготовлених протягом періоду, що перевіряється, включаючи всі серії, що не відповідають специфікаціям; їх кількість має бути достатньою для доказу постійності процесу. Щоб ретроспективно затвердити процес, можливе додаткове випробування архівних зразків для отримання необхідної кількості або потрібного виду даних.

5. Під час ретроспективної валідації для оцінки постійності процесу, як правило, необхідно вивчити дані для 10 – 30 послідовних серій, проте за наявності відповідного обґрунтування кількість досліджуваних серій може бути зменшена.

13. Валідація очищення

1. Валідацію очищення необхідно проводити для того, щоб підтвердити ефективність процедури очищення. Обґрунтування вибраних меж для залишків препарату, що переносяться, миючих засобів, а також мікробної контамінації має логічно обґрунтуватися на властивостях матеріалів, що застосовуються. Межі мають бути такими, щоб їх можна було досягти і перевірити.

2. Для виявлення залишків або забруднювальних речовин необхідно використовувати валідовані аналітичні методи. Межа виявлення для кожного аналітичного методу має бути достатньою для того, щоб визначити встановлений допустимий рівень залишку або забруднювальної речовини.

3. Валідацію необхідно здійснювати лише з процедур очищення поверхонь обладнання, що контактують із продукцією. Проте необхідно приділяти увагу і ділянкам, що не контактують із продукцією. Відрізки часу між використанням й очищенням, а також між очищенням і повторним використанням обладнання мають бути валідовані. Необхідно визначити час та способи очищення.

4. Для процедур очищення, пов'язаних із подібними препаратами та процесами, вважається допустимим вибрати репрезентативний ряд схожих препаратів і процесів. У таких випадках можна провести одне валідаційне дослідження з використанням підходу “найгірший випадок”, за якого враховані всі критичні питання.

5. Для доказу того, що спосіб валідований, як правило, необхідно тричі послідовно виконати процедуру очищення і показати, що всі спроби виявилися успішними.

6. Практика “випробувати доти, доки не буде чисто” не вважається альтернативою валідації очищення.

7. Якщо речовини, що видаляються, є токсичними чи небезпечними, як виняток замість них можна використати продукти, що моделюють фізико-хімічні властивості таких речовин.

14. Контроль змін

1. Необхідно мати письмові методики з описом дій, які необхідно вжити, якщо передбачається зміна вихідної сировини, компонентів препарату, технологічного обладнання, навколишнього середовища (або ділянки), способу виробництва або методу випробування чи будь-яка інша зміна, яка може вплинути на якість продукції або відтворюваність процесу. Процедури

контролю змін мають забезпечити отримання достатньої кількості даних для підтвердження того, що змінений процес дає можливість отримувати продукцію бажаної якості, яка відповідає затвердженим специфікаціям.

2. Усі зміни, що можуть вплинути на якість продукції чи відтворюваність процесу, необхідно в установленому порядку задокументувати та затвердити. Необхідно оцінити можливий вплив зміни технічних засобів, систем і обладнання на продукцію, у тому числі здійснити аналіз ризиків. Слід визначити необхідність і обсяг ревалідації і ревалідації.

15. Ревалідація

1. Необхідно здійснювати періодичну оцінку технічних засобів, систем, обладнання та процесів, включаючи очищення, для підтвердження, що вони залишаються в тому стані, який був затверджений. Якщо у технічні засоби, системи, обладнання та процеси не було внесено значних змін, для ревалідації необхідно провести перевірку, що доводить їх відповідність встановленим вимогам.

10. СЕРТИФІКАЦІЯ УПОВНОВАЖЕНОЮ ОСОБОЮ ТА ВИПУСК СЕРІЙ

1. Загальні положення

1. Кожна серія готової продукції перед випуском для продажу на ринок України або для поставки на експорт має бути сертифікована Уповноваженою особою. Мета такої сертифікації – гарантувати, що:

серія була вироблена і перевірена згідно з вимогами реєстраційного досьє на даний препарат, принципам і правилам GMP ЄС або належною виробничою практикою іншої країни, що визнані еквівалентними за угодою про взаємне визнання, та будь-яким іншим відповідним законодавчим вимогам;

у разі потреби дослідження дефекту або відкликання серії можуть бути легко ідентифіковані Уповноваженою особою, що сертифікувала серію, і відповідні протоколи.

2. Виробництво серії ветеринарних препаратів, включаючи випробування з контролю якості, здійснюють стадіями, які можуть виконуватися на різних дільницях і різними виробниками. Кожна стадія має бути виготовлена відповідно до реєстраційного досьє на препарат, згідно з належною виробничою практикою і законодавством України або відповідної держави ЄС, це повинна враховувати Уповноважена особа, яка сертифікує серію готової продукції перед випуском для продажу.

3. В умовах промислового виробництва одна Уповноважена особа не має нагоди ретельно вивчити кожну стадію виробництва. Отже, Уповноважена особа, яка сертифікує серію готової продукції, може частково довіряти повідомленням і рішенням інших осіб. Заздалегідь Уповноважена особа має упевнитися в обґрунтованості такого довір'я або спиратися на власний досвід, або на підставі підтвердження іншими Уповноваженими особами в рамках прийнятої системи забезпечення якості.

4. Якщо деякі стадії виробництва здійснюють в третій країні, діє вимога, згідно з якою виробництво і випробування мають відповідати реєстраційному досьє на препарат. Виробник повинен пройти атестацію суб'єктів господарювання, які здійснюють виробництво ветеринарних препаратів, а також під час виробництва необхідно дотримуватись правил належної виробничої практики.

5. Різні стадії виробництва, ввезення, випробувань і зберігання однієї серії готової продукції перед її випуском можуть здійснюватися на різних дільницях. На кожній такій дільниці має бути проведена атестація суб'єктів

господарювання, які здійснюють виробництво ветеринарних препаратів, на дільниці повинна бути одна Уповноважена особа. Проте належне виробництво конкретної серії продукції незалежно від кількості задіяних дільниць, має перебувати під загальним контролем Уповноваженої особи, яка сертифікує цю серію готової продукції перед випуском.

6. Уповноважена особа, яка сертифікує серію готової продукції перед випуском, може при цьому спиратися на власні знання всіх застосовуваних технічних засобів і процедур, рівня кваліфікації осіб, що мають відношення до справи, а також системи якості, в рамках якої вони працюють.

7. Уповноважена особа може також покладатися на підтвердження відповідності проміжних стадій виробництва, видане однією або кількома Уповноваженими особами в межах прийнятої системи забезпечення якості.

8. Таке підтвердження, що видається іншими Уповноваженими особами, має бути документовано з вказівкою, з яких питань видано підтвердження. Вжиті для виконання цієї задачі систематичні заходи мають бути вказані в письмовій угоді.

9. Уповноважена особа, яка сертифікує серію готової продукції, повинна гарантувати, що заходи, вказані у зазначеній вище угоді, виконуються. Форма такої угоди має відповідати взаємовідносинами сторін. Наприклад, вона може бути стандартною робочою методикою компанії або офіційним контрактом між різними компаніями, навіть якщо вони входять до тієї самої групи.

10. Угода має містити зобов'язання сторони-постачальника нерозфасованої або проміжної продукції повідомляти одержувача (одержувачів) про будь-які відхилення, результати випробувань, що виходять

за межі, вказані в специфікації, невідповідності належної виробничої практики, розслідування, рекламації та інші питання, які повинна брати до уваги Уповноважена особа, відповідальна за сертифікацію серії готової продукції.

11. Яких конкретних заходів не було вжито під час сертифікації і випуску серій, завжди має бути можливість негайно ідентифікувати і відкликати всі препарати, які могли б становити небезпеку через дефект якості в серії.

2. Обов'язки Уповноваженої особи

1. Перед сертифікацією серії до її випуску Уповноважена особа, керуючись вказаними вище положеннями, зобов'язана переконатися в дотриманні таких вимог:

серія продукції і її виробництво відповідають реєстраційному досьє;

виробництво здійснюється відповідно до норм належної виробничої практики або у разі серії, імпортованої з третьої країни, – відповідно до норм належної виробничої практики, еквівалентних GMP ЄС;

основні процеси виробництва і випробувань валідовані; враховані реальні умови технологічного процесу і виробничі протоколи;

будь-які відхилення або заплановані зміни в технологічному процесі або контролі якості санкціоновані уповноваженими особами відповідно до чинної системи забезпечення якості;

усі необхідні перевірки і випробування були виконані, включаючи будь-який додатковий відбір проб, інспекцію, випробування або перевірки, обумовлені відхиленнями або плановими змінами;

уся необхідна документація про виробництво і контроль якості складена і затверджена уповноваженим персоналом;

усі аудити проведені відповідно до вимог системи забезпечення якості;

крім того, Уповноважена особа має враховувати всі інші відомі їй чинники, що стосується якості серії.

2. Уповноважена особа може мати додаткові обов'язки згідно з національним законодавством або адміністративними процедурами.

3. Уповноваженій особі необхідно поліпшувати свої знання і досвід з огляду на досягнення науково-технічного прогресу і враховувати зміни в управлінні якістю щодо продукції, яку вона має сертифікувати.

4. Якщо Уповноваженій особі потрібно сертифікувати серію продукції, тип якої є для неї незнайомим (наприклад, у зв'язку з тим, що виробник, на якого працює Уповноважена особа, ввів новий асортимент продукції), передусім вона повинна гарантувати, що має відповідні знання і досвід, необхідні для виконання цього обов'язку.

11. ВИПУСК ЗА ПАРАМЕТРАМИ

1. Загальні положення

1. Випуск за параметрами (*«Parametric Release»*), що використовується в цьому додатку, засновано на визначенні, запропонованому Європейською організацією з якості (*European Organization for Quality*): “Система випуску, яка дає гарантію, що продукція має необхідну якість на підставі інформації, отриманої під час виробничого процесу, а також на підставі відповідності певним вимогам GMP, що стосуються випуску за параметрами”.

2. Випуск за параметрами має відповідати основним вимогам належної виробничої практики та додаткам, викладеним у цих Правилах.

3. Визнано, що всеосяжний комплекс випробувань і контрольних операцій, що здійснюються в процесі виробництва, може забезпечити більшу

гарантію відповідності готової продукції специфікації, ніж випробування готової продукції.

4. Випуск за параметрами може бути санкціонований щодо деяких спеціальних параметрів як альтернатива рутинному випробуванню готової продукції. Санкціонувати випуск за параметрами, відмовляти в ньому чи анулювати вже отриманий дозвіл повинні спільно особи, які відповідають за оцінку продукції, разом з інспекторами з GMP.

2. Випуск за параметрами для стерильної продукції

1. У цьому додатку розглядається лише та сторона випуску за параметрами, яка стосується рутинного випуску готової продукції без проведення випробування на стерильність. Виключення випробування на стерильність може бути обґрунтованим лише за наявності даних, які доводять, що заздалегідь визначені, досягнуті і валідовані умови стерилізації.

2. Випробування на стерильність дає можливість виявити лише значні порушення в системі гарантування стерильності, що обумовлено статистичними обмеженнями методу.

3. Випуск за параметрами може бути санкціонований, якщо дані, які доводять правильність обробки серії, самі по собі дають достатню гарантію того, що розроблений і валідований для забезпечення стерильності продукції процес справді був здійснений.

4. Випуск за параметрами може бути затверджений лише для препаратів, що піддаються кінцевій стерилізації в остаточному первинному пакованні.

5. Для випуску за параметрами можуть бути розглянуті методи стерилізації, що передбачені відповідно до вимог Європейської Фармакопеї

або Державної Фармакопеї України або іншої відповідної фармакопеї з використанням пари, сухого жару й іонізуючого випромінювання.

6. Малоймовірно, щоб випуск за параметрами міг бути визнаний придатним для абсолютно нового препарату, оскільки частину критеріїв прийнятності мають складати задовільні результати випробувань на стерильність протягом певного періоду. Можливі випадки, коли дані випробування на стерильність, вже наявні для інших препаратів, можна вважати достатніми для нового препарату, в який внесена лише незначна зміна з точки зору гарантії стерильності.

7. Необхідно проаналізувати систему гарантування стерильності, зосередивши увагу на оцінці ризику випуску нестерильної продукції.

8. Попередній досвід виробництва має свідчити про належне дотримання виробником вимог належної виробничої практики.

9. Під час оцінки відповідності вимогам належної виробничої практики необхідно брати до уваги попередній досвід виробництва препаратів, які виявилися нестерильними, а також результати випробувань на стерильність препарату, що розглядається, разом із даними про препарати, що обробляються відповідно до тієї самої або аналогічної системи гарантування стерильності.

10. На ділянці виробництва та стерилізації має бути кваліфікований інженер, який має досвід роботи, пов'язаної із забезпеченням стерильності, та кваліфікований мікробіолог.

11. Відповідна розробка препарату та первинна валідація мають гарантувати, що за будь-яких умов цілісність системи буде збережена.

12. Система контролю змін має передбачати їх аналіз персоналом із забезпечення стерильності.

13. Має бути система контролю мікробіологічної контамінації препарату перед стерилізацією.

14. Необхідно виключити можливість плутанини між продукцією, що зазнала стерилізації, та нестерилізованою продукцією. Така гарантія може бути забезпечена за допомогою фізичного розподілу або валідованих електронних систем.

15. Протоколи стерилізації потрібно перевіряти на відповідність специфікації за допомогою не менш ніж двох незалежних систем контролю. Такий контроль можуть здійснювати дві людини або можна також використовувати валідовану комп'ютерну систему із залученням однієї людини.

16. Перед випуском кожної серії препарату необхідно додатково підтвердити, що:

виконані всі планові роботи з технічного обслуговування і рутинні перевірки використовуваного стерилізатора;

усі роботи з ремонту та модифікації затверджені інженером із забезпечення стерильності та мікробіологом;

уся апаратура була прокалібрована;

стерилізатор на поточний момент валідований щодо даного завантаження продукції на стерилізацію.

17. Видане санкціонування на випуск за параметрами, рішення про випуск або відбракування серії мають ґрунтуватися на затверджених специфікаціях.

Невідповідність специфікації для випуску за параметрами не можна визнати недійсною при успішному випробуванні на стерильність.

12. КОНТРОЛЬНІ ТА АРХІВНІ ЗРАЗКИ

1. Загальні вимоги

1. Ці вимоги до Правил з належної виробничої практики ветеринарних препаратів надають керівні вказівки щодо відбору і зберігання контрольних зразків вихідної сировини, пакувальних матеріалів або готової продукції і архівних зразків готової продукції. Зразки зберігають для:

забезпечення аналітичних випробувань;
дослідження стабільності препаратів.

2. Зразки можуть бути поділені на дві категорії:

контрольний зразок (*Reference sample*): зразок з серії вихідної сировини, пакувального матеріалу або готової продукції, який зберігають з метою аналізу за необхідності, що виникає протягом терміну зберігання серії, якої це стосується. Якщо дозволяє стабільність, необхідно зберігати контрольні зразки з критичних проміжних стадій (наприклад тих, що потребують аналітичних випробувань) або проміжних продуктів, які поставляють за межі контролю виробника;

архівний зразок (*Retention sample*): зразок повністю упакованої одиниці з серії готової продукції. Його зберігають з метою ідентифікації. Наприклад, протягом терміну зберігання серії, якої це стосується, може знадобитися показ зразка або пакування, маркування, листка-вкладиша (інструкції щодо застосування), номера серії, дати закінчення терміну придатності. Можуть бути виняткові обставини, коли ця вимога може бути дотримана без зберігання дублікатів зразків, наприклад, якщо невеликі серії упаковують для

різних ринків або під час виробництва дуже дорогих ветеринарних препаратів.

3. Для готової продукції у багатьох випадках контрольні й архівні зразки будуть представлені однаково, тобто як повністю упаковані одиниці. У таких випадках контрольні й архівні зразки необхідно розглядати як взаємозамінні.

4. У виробника, імпортера або на дільниці з видачі Уповноваженою особою дозволу на випуск (реалізацію) серії мають зберігатися контрольні та/або архівні зразки від кожної серії готової продукції, а у виробника – контрольні зразки від кожної серії вихідної сировини та/або проміжної продукції. На кожній дільниці з пакування необхідно зберігати контрольні зразки від кожної серії первинних пакувальних і друкованих матеріалів. Може бути прийнятною наявність друкованих матеріалів як частини контрольних та/або архівних зразків готової продукції.

5. Контрольні та/або архівні зразки є частиною протоколу серії готової продукції або вихідної сировини і можуть бути оцінені у випадку, наприклад, рекламацій щодо якості лікарської форми, запитів щодо відповідності реєстраційному досьє, запитів з приводу маркування/пакування або звіту з ветеринарного фармаконагляду.

6. Потрібно зберігати протоколи простежуваності зразків; вони мають бути доступні для огляду компетентними органами.

2. Тривалість зберігання

1. Контрольні й архівні зразки від кожної серії готової продукції необхідно зберігати щонайменше один рік після закінчення терміну придатності. Контрольний зразок має бути упакований в його первинне

пакування або в пакування з того самого матеріалу, що і первинний контейнер, в якому препарат знаходиться на ринку.

2. За винятком випадків, коли чинним законодавством України передбачений більш тривалий термін, зразки вихідної сировини (окрім розчинників, газів або води, використовуваних у виробничому процесі) необхідно зберігати щонайменше два роки після випуску препарату. Цей період може бути скорочений, якщо термін стабільності матеріалу (речовини), як вказано у відповідній специфікації, менший. Пакувальні матеріали потрібно зберігати протягом терміну зберігання готової продукції, якої це стосується.

3. Кількість контрольних та архівних зразків

1. Контрольний зразок має бути достатнього розміру, який дозволяє проведення щонайменше двох повних аналітичних досліджень серії відповідно до документів реєстраційного досьє, оцінених і затверджених відповідним компетентним органом/органами. Якщо необхідний такий аналіз щоразу під час проведення аналітичних випробувань необхідно використовувати нерозкриті пакування. Будь-яке запропоноване виключення цієї умови має бути обґрунтовано за згодою з компетентним органом.

2. Необхідно виконувати чинні вимоги щодо кількості контрольних зразків, за необхідності – архівних зразків.

3. Контрольні зразки мають бути репрезентативними для серії вихідної сировини, проміжної продукції або готової продукції, з якої вони відібрані. Також можуть бути відібрані інші зразки для контролю найнапруженіших етапів процесу (наприклад, початку або кінця процесу). Якщо серію пакують за допомогою двох або більше окремих операцій з пакування, щонайменше по одному архівному зразку має бути відібрано на кожній окремій

пакувальній операції. Будь-яке запропоноване виключення цієї умови має бути обґрунтовано за згодою з компетентним органом.

4. Необхідно забезпечити, щоб усі необхідні аналітичні матеріали й обладнання були в наявності (або були легко доступні) для проведення всіх наведених у специфікації випробувань ще один рік після закінчення терміну придатності останньої виробленої серії.

4. Умови зберігання

1. Умови зберігання мають відповідати реєстраційному досьє (наприклад, зберігання при низькій температурі, якщо необхідно).

5. Письмові угоди

1. Якщо власник реєстраційного посвідчення не є одночасно юридичною особою, що представляє дільницю (дільниці), відповідальну(і) за випуск серії в Україні, обов'язок по відбору і зберіганню контрольних/архівних зразків має бути визначений у письмовій угоді між двома сторонами відповідно до Правил з належної виробничої практики. Це також стосується випадків, коли будь-яка діяльність з виробництва або випуску серії здійснюється не на тій дільниці, що несе загальну відповідальність за серію на ринку України; в письмовій угоді мають бути визначені домовленості між кожною із дільниць щодо відбору і зберігання контрольних та архівних зразків.

2. Уповноважена особа, яка сертифікує серію для продажу, повинна гарантувати, що всі відповідні контрольні й архівні зразки доступні протягом відповідного часу. За необхідності всі угоди щодо такого доступу мають бути визначені в письмовій угоді.

3. Якщо більше однієї дільниці бере участь у виробництві готової продукції, наявність письмових угод є ключовою умовою для управління відбором і розташуванням контрольних та архівних зразків.

6. Контрольні зразки

Загальні положення

1. Контрольні зразки існують з метою аналізу. Отже, вони мають бути легко доступні для лабораторії з валідованою методологією. Для вихідної сировини, що використовується для вироблених в Україні ветеринарних лікарських засобів, таким місцем зберігання зразків є початкова дільниця виробництва готової продукції.

2. Контрольні зразки вихідної сировини і пакувальних матеріалів необхідно зберігати на тій ділянці, на якій вони використовуються під час виробництва препарату.

7. Архівні зразки

Загальні положення

1. Архівні зразки мають представляти серію готових ветеринарних препаратів в тому вигляді, в якому вони постачаються дистриб'юторами в Україну і можуть знадобитися для аналізу з метою підтвердження характеристик для відповідності реєстраційному досьє або законодавчим положенням України. Отже, архівні зразки у будь-якому випадку мають знаходитися в Україні. Їх бажано зберігати на дільниці, де перебуває Уповноважена особа, яка сертифікує серію готової продукції.

2. Архівні зразки необхідно зберігати в приміщеннях виробника з метою забезпечення швидкого доступу компетентного органу.

3. Якщо більше однієї виробничої дільниці в Україні беруть участь у виробництві/імпорті/пакуванні/випробуванні/видачі Уповноваженою особою дозволу на випуск (реалізацію) серії відповідного препарату, відповідальність за відбір і зберігання архівних зразків має бути визначена в письмовій угоді між всіма сторонами, що беруть у цьому участь.

8. Контрольні та архівні зразки препаратів, що паралельно імпортують/постачають

1. Якщо вторинне пакування не розкривають, необхідно зберігати тільки пакувальний матеріал, оскільки ризику переплутування продукції не існує, або він незначний.

2. Якщо вторинне пакування розкривають, наприклад, для заміни картонної пачки або листка-вкладиша (інструкції із застосування), один контрольний зразок, що містить препарат, має бути відібраний після операції з пакування, оскільки існує ризик переплутування продукції під час процесу комплектування. Важливо швидко встановити, хто відповідальний у разі переплутування (початковий виробник або пакувальник препаратів, що паралельно імпортують), що може вплинути на масштаб відкликання продукції у такому випадку.

9. Контрольні й архівні зразки у разі припинення роботи виробника

1. Якщо виробник припиняє роботу або ліцензія на виробництво анулюється, а на ринку залишається велика кількість серій ветеринарних препаратів, виготовлених цим виробником, з терміном придатності, який ще не минув, то виробник повинен скласти детальні угоди для передачі контрольних та архівних зразків (а також відповідної документації з належної виробничої практики) для серій, що залишилися на ринку, на уповноважену дільницю зі зберігання. Виробник має заповнити

компетентний орган стосовно того, що угоди щодо зберігання є задовільними, а зразки можуть бути легко доступні та проаналізовані.

2. Якщо виробника немає на місці для складання необхідних угод, це можна делегувати іншому виробнику. Власник реєстраційного посвідчення несе відповідальність за таке делегування і за надання всієї необхідної інформації до компетентного органу. Крім того, власник реєстраційного посвідчення повинен консультуватися з компетентним органом України, на ринку якої знаходиться серія, термін придатності якої ще не минув, щодо придатності пропонуванних угод про зберігання контрольних та архівних зразків.

3. Ці вимоги застосовні також у разі припинення роботи виробника, що перебуває за межами України. В таких випадках імпортер несе особливу відповідальність за забезпечення того, що задовільні угоди мають місце і проведено консультації з компетентним органом.

**Заступник директора департаменту -
начальник відділу департаменту
тваринництва**

О.О. Альшанова