



SEJM
RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ
IV kadencja
Prezes Rady Ministrów
RM 10-14-05

Druk nr 3747
Warszawa, 14 lutego 2005 r.

Pan
Włodzimierz Cimoszewicz
Marszałek Sejmu
Rzeczypospolitej Polskiej

Szanowny Panie Marszałku.

Na podstawie art. 118 ust. 1 Konstytucji Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 2 kwietnia 1997 r. przedstawiam Sejmowi Rzeczypospolitej Polskiej projekt ustawy

- o zmianie ustawy - Prawo farmaceutyczne wraz z projektami aktów wykonawczych.

Projekt ma na celu wykonanie prawa Unii Europejskiej.

W załączeniu przedstawiam także opinię dotyczącą zgodności proponowanych regulacji z prawem Unii Europejskiej.

Ponadto uprzejmie informuję, że do prezentowania stanowiska Rządu w tej sprawie w toku prac parlamentarnych został upoważniony Minister Zdrowia.

Z szacunkiem

(-) Marek Belka

U S T A W A

z dnia.....

o zmianie ustawy – Prawo farmaceutyczne

Art. 1. W ustawie z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2004 r. Nr 53, poz. 533, z późn. zm.¹⁾) wprowadza się następujące zmiany:

1) w art. 38:

a) ust. 2 otrzymuje brzmienie:

„2. Organem właściwym do wydania, odmowy wydania i cofnięcia, a także zmiany zezwolenia na wytwarzanie lub zezwolenia na import jest Główny Inspektor Farmaceutyczny, z zastrzeżeniem ust. 3.”,

b) ust. 3a otrzymuje brzmienie:

„3a. Do działalności gospodarczej prowadzonej w zakresie importu produktu leczniczego stosuje się odpowiednio przepisy art. 40-43, 46 i 48-51.”;

2) w art. 39:

a) po ust. 1 dodaje się ust. 1a w brzmieniu:

„1a. Wnioskodawca ubiegający się o zezwolenie na import powinien:

1) złożyć wniosek o wydanie zezwolenia, określając rodzaj i nazwę produktu leczniczego, postać farmaceutyczną, miejsca prowadzenia działalności gospodarczej w zakresie importu, zakres importu oraz miejsca kontroli;

- 2) dostarczyć szczegółowe dane o zapewnieniu jakości, w tym spełnieniu wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania, o których mowa w ust. 4 pkt 1;
- 3) dysponować odpowiednimi pomieszczeniami i urządzeniami technicznymi i kontrolnymi niezbędnymi do prowadzenia importu, kontroli i przechowywania produktów leczniczych wymienionych we wniosku;
- 4) zatrudniać osobę wykwalifikowaną, odpowiedzialną za zapewnienie przed wprowadzeniem na rynek, że każda seria produktu leczniczego została skontrolowana zgodnie z przepisami ustawy oraz wymaganiami zawartymi w specyfikacjach i dokumentach stanowiących podstawę dopuszczenia do obrotu tego produktu.”,

b) ust. 2 otrzymuje brzmienie:

„2. Zezwolenie na wytwarzanie i zezwolenie na import wydaje się na czas nieokreślony, po stwierdzeniu przez Inspekcję Farmaceutyczną, że podmiot ubiegający się o zezwolenie spełnia odpowiednio wymagania, o których mowa w ust. 1 lub ust. 1a.”,

c) ust. 4 otrzymuje brzmienie:

„4. Minister właściwy do spraw zdrowia określa, w drodze rozporządzenia:

- 1) wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania, uwzględniając w szczególności konieczność skutecznego zarządzania jakością przez wszystkich wytwórców i importerów produktów leczniczych według jednakowych standardów przyjętych w państwach członkowskich Unii Europejskiej;
- 2) wymagania, jakim powinna odpowiadać osoba, o której mowa w ust. 1 pkt 4 i ust. 1a pkt 4,

uwzględniając w szczególności wykształcenie oraz doświadczenie zawodowe, mając na uwadze prawidłowe wykonywanie jej obowiązków;

- 3) wzór wniosku o wydanie zezwolenia na wytwarzanie produktów leczniczych i wzór wniosku o wydanie zezwolenia na import produktów leczniczych, z uwzględnieniem dokumentów potwierdzających dane, o których mowa w ust. 1 i 1a, oraz rodzaje dokumentów dołączonych do wniosku, uwzględniając rodzaj produktu leczniczego oraz zakres wytwarzania i importu objęty zezwoleniem;
- 4) wzór wniosku o zmianę zezwolenia na wytwarzanie produktu leczniczego i wzór wniosku o zmianę zezwolenia na import produktów leczniczych, z uwzględnieniem danych dotyczących zmian.”;

3) w art. 40:

a) ust. 1 otrzymuje brzmienie:

„1. Zezwolenie na wytwarzanie zawiera:

- 1) nazwę i adres wytwórcy;
- 2) wskazanie miejsc wytwarzania i kontroli;
- 3) rodzaj i nazwę produktu leczniczego;
- 4) szczegółowy zakres wytwarzania objęty zezwoleniem;
- 5) numer zezwolenia oraz datę jego wydania.”,

b) po ust. 1 dodaje się ust. 1a w brzmieniu:

„1a. Zezwolenie na import zawiera:

- 1) nazwę i adres importera;
- 2) wskazanie miejsc prowadzenia działalności gospodarczej w zakresie importu;
- 3) rodzaj i nazwę produktu leczniczego;

4) szczegółowy zakres importu objęty zezwoleniem;

5) numer zezwolenia oraz datę jego wydania.”,

c) ust. 3 otrzymuje brzmienie:

„3. Minister właściwy do spraw zdrowia określi, w drodze rozporządzenia, wzór zezwolenia na wytwarzanie produktu leczniczego i wzór zezwolenia na import produktu leczniczego, uwzględniając w szczególności dane określone w ust. 1 i 1a.”;

4) w art. 41:

a) ust. 4 otrzymuje brzmienie:

„4. Za udzielenie zezwolenia na wytwarzanie, za udzielenie zezwolenia na import, za zmianę zezwolenia na wytwarzanie oraz za zmianę zezwolenia na import pobierane są opłaty, które stanowią dochód budżetu państwa.”,

b) ust. 5 otrzymuje brzmienie:

„5. Minister właściwy do spraw zdrowia określi, w drodze rozporządzenia, wysokość i sposób pobierania opłat, o których mowa w ust. 4, uwzględniając w szczególności zakres wytwarzania i importu.”;

5) w art. 43:

a) ust. 1 otrzymuje brzmienie:

„1. Główny Inspektor Farmaceutyczny cofa, w drodze decyzji, zezwolenie na wytwarzanie, gdy wytwórca przestał spełniać wymagania określone w art. 39 ust. 1 pkt 2 i 3, art. 42 ust. 1 pkt 1 i ust. 2 oraz w zezwoleniu, o którym mowa w art. 40 ust. 1.”,

b) ust. 3 otrzymuje brzmienie:

„3. Główny Inspektor Farmaceutyczny cofa w drodze decyzji, zezwolenie na import, w przypadku gdy importer przestał

spełniać wymagania określone w art. 39 ust. 1a pkt 2 i 3 oraz wymagania określone w zezwoleniu, o którym mowa w art. 40 ust. 1a.”.

Art. 2. Przepisy wykonawcze wydane na podstawie art. 39 ust. 4 i art. 41 ust. 5 ustawy, o której mowa w art. 1, zachowują moc do czasu wydania przepisów wykonawczych, na podstawie art. 39 ust. 4 i art. 41 ust. 5 ustawy, o której mowa w art. 1, w brzmieniu nadanym niniejszą ustawą, nie dłużej niż przez 6 miesięcy od dnia wejścia w życie niniejszej ustawy.

Art. 3. Do postępowań administracyjnych w sprawach objętych przepisami niniejszej ustawy, wszczętych, a niezakończonych przed dniem jej wejścia w życie, stosuje się przepisy dotychczasowe.

Art. 4. Ustawa wchodzi w życie po upływie 14 dni od dnia ogłoszenia.

¹⁾ Zmiany tekstu jednolitego wymienionej ustawy zostały ogłoszone w Dz. U. z 2004 r. Nr 69, poz. 625, Nr 91, poz. 877, Nr 92, poz. 882, Nr 93, poz. 896, Nr 173, poz. 1808, Nr 210, poz. 2135 i Nr 273, poz. 2703.

UZASADNIENIE

Uchwalenie przez Sejm ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2004 r. Nr 53, poz. 533, z późn. zm.), ustawy o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Dz. U. Nr 126, poz. 1379, z późn. zm.), ustawy o wyrobach medycznych (Dz. U. Nr 126, poz. 1380, z późn. zm.) – obecnie obowiązuje ustawa z dnia 20 kwietnia 2004 r. o wyrobach medycznych (Dz. U. Nr 93, poz. 896), ustawy – Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo Farmaceutyczne, ustawę o wyrobach medycznych oraz ustawę o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Dz. U. Nr 126, poz. 1382, z późn. zm.) zapoczątkowało dostosowanie prawodawstwa polskiego do dorobku prawnego Unii Europejskiej w obszarze swobodny przepływ towarów, wprowadzając nowe regulacje dotyczące m.in. dopuszczania do obrotu, wytwarzania, obrotu hurtowego i detalicznego produktami leczniczymi.

Uchwalona w dniu 20 kwietnia 2004 r. ustawa o zmianie ustawy – Prawo farmaceutyczne, ustawy o zawodzie lekarza oraz ustawy – Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo farmaceutyczne, ustawę o wyrobach medycznych oraz ustawę o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych wprowadziła m. in. regulacje dotyczące importu produktów leczniczych spoza państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) – strony umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym.

W obecnym stanie prawnym, zgodnie z art. 38 ust. 3a ww. ustawy, do działalności gospodarczej w zakresie importu stosuje się przepisy rozdziału dotyczące wytwarzania.

Zapis ten implementuje art. 40 ust. 3 dyrektywy 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu dotyczącego produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz.Urz. WE Nr L 311 z 28.11.2001 r.).

Przedstawiony projekt ustawy określa jednoznacznie i precyzyjnie, jakie formalne obowiązki powinien spełnić importer produktów leczniczych, aby uzyskać zezwolenie na import.

Projekt wprowadza upoważnienie dla ministra właściwego do spraw zdrowia do określenia, w drodze rozporządzenia, wzoru wniosku o udzielenie zezwolenia, wzoru

zezwolenia na import, wysokości opłaty za udzielenie zezwolenia analogicznie jak zostało określone w stosunku do wytwarzania produktów leczniczych.

OCENA SKUTKÓW REGULACJI

1. Konsultacje społeczne

W ramach konsultacji społecznych projekt ustawy został skierowany między innymi do Izby Gospodarczej „Farmacja Polska”, Izby Gospodarczej „Apteka Polska”, Polskiej Izby Przemysłu Farmaceutycznego i Wyrobów Medycznych „Polfarmed”, Stowarzyszenia Przedstawicieli Firm Farmaceutycznych w Polsce, Polskiego Związku Pracodawców Przemysłu Farmaceutycznego, Polskiego Stowarzyszenia Producentów Leków bez Recepty PASMI, Polskiego Stowarzyszenia Zagranicznych Producentów i Importerów Leków Weterynaryjnych, Naczelnej Rady Lekarskiej oraz Naczelnej Rady Aptekarskiej.

W toku uzgodnień, do propozycji zawartych w projekcie ustawy zgłoszono 41 uwag. W większości uwagi zostały uwzględnione. Nie uwzględniono uwag wykraczających poza zakres proponowanej nowelizacji, np. nie została przyjęta uwaga zgłoszona przez Izbę Gospodarczą „Farmacja Polska” odnosząca się do art. 41 ust. 1-3, a dotycząca zróżnicowania terminów rozpatrywania wniosków o udzielenie i zmianę zezwolenia na wytwarzanie i import produktów leczniczych. Należy nadmienić, że powyższa uwaga jest niezasadna również jako niezgodna z dyrektywą 2001/83/WE przewidującą jeden termin rozpatrywania wniosków dla obydwu rodzajów zezwoleń.

Spośród uwag dotyczących przepisów objętych projektowaną regulacją nie została uwzględniona uwaga:

- 1) zgłoszona przez Izbę Gospodarczą „Farmacja Polska” do art. 39 ust. 1a pkt 1 dotycząca nadania mu nowego brzmienia.

Uwaga została uznana za niezasadną, proponowany zapis był bowiem nieczytelny i nieskorelowany z przepisami ustawy,

- 2) zgłoszona przez Stowarzyszenie Przedstawicieli Firm Farmaceutycznych w Polsce do art. 39 ust. 1a pkt 4 dotycząca częściowej zmiany jego brzmienia.

Uwaga nie została uwzględniona – omawiany zapis w brzmieniu zaproponowanym przez zgłaszającego uwagę nie był skorelowany

z identycznymi przepisami dotyczącymi wytwarzania zawartymi w obowiązującej ustawie – Prawo farmaceutyczne.

2. Wpływ regulacji na sektor finansów publicznych

Nowelizacja ustawy nie spowoduje dodatkowych wydatków w sektorze finansów publicznych, spowoduje natomiast zwiększenie wpływów, które będą wynikiem opłat wnoszonych przez przedsiębiorców za udzielenie zezwolenia na prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie importu produktów leczniczych. W projektowanych aktach wykonawczych, wydawanych na podstawie nowelizowanej ustawy, przewiduje się ustalenie wysokości opłaty za udzielenie zezwolenia na import na poziomie 3 300 zł. Szacuje się, że około 30 podmiotów będzie zainteresowanych uzyskaniem przedmiotowego zezwolenia. Daje to kwotę rzędu 99 000 zł. Za zmianę zaś tej decyzji przewidziano opłatę w wysokości 200 zł.

3. Wpływ regulacji na rynek pracy oraz sytuację i rozwój regionów oraz konkurencyjność wewnętrzną i zewnętrzną gospodarki

Nowelizacja ustawy nie wywoła żadnych skutków we wskazanych wyżej obszarach.



URZĄD
KOMITETU INTEGRACJI EUROPEJSKIEJ
SEKRETARZ
KOMITETU INTEGRACJI EUROPEJSKIEJ
SEKRETARZ STANU
Jarosław Pietras

Sekt.Min.JP/ 349 /2005/DPE/MK

Warszawa, dnia 31/01/2005

Pan
Aleksander Proksa
Sekretarz Rady Ministrów

Samowolny Punkt Ministra

Opinia o zgodności ustawy o zmianie ustawy – Prawo farmaceutyczne z prawem Unii Europejskiej, wyrażona na podstawie art. 2 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 8 sierpnia 1996 r. o Komitecie Integracji Europejskiej (Dz. U. Nr 106 poz. 49), przez Sekretarza Komitetu Integracji Europejskiej, Ministra Jarosława Pietrasa, działającego z upoważnienia Przewodniczącego Komitetu Integracji Europejskiej.

W związku z przedłożonym projektem ustawy (pismo nr RM-10-14-05) pozwalam sobie wydać następującą opinię:

Projektowana ustawa wprowadza upoważnienie do wydania aktów wykonawczych dotyczących importu produktów leczniczych oraz wprowadza wymagania w zakresie wniosku o pozwolenie na import produktu leczniczego.

Projektowana regulacja jest zgodna z postanowieniami wspólnotowego prawa farmaceutycznego, w tym w szczególności z Dyrektywą 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi.

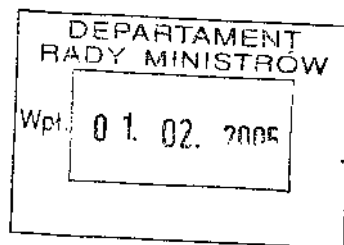
Art. 20 Dyrektywy 2001/83 zobowiązuje właściwe władze do weryfikacji, że importerzy produktów leczniczych pochodzących z państw trzecich mają możliwości do prowadzenia wytwarzania zgodnie ze szczegółowymi danymi przedstawionymi zgodnie z odrębnymi przepisami. Zobowiązanie to jest realizowane przez postanowienia projektowanego art. 39 ust. 1a ustawy. Szczegółowe wymagania zostaną określone w rozporządzeniach wykonawczych.

W konkluzji stwierdzam, że projekt ustawy jest zgodny z prawem Unii Europejskiej.

Z poważaniem,
Sekretarz Komitetu
Integracji Europejskiej
POSEKRETARZ STANU
T. Nowakowski
Tomasz Nowakowski

Do wiadomości:

Pan Marek Balicki
Minister Zdrowia



**ROZPORZĄDZENIE
MINISTRA ZDROWIA¹⁾**

z dnia

w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania

Na podstawie art. 39 ust. 4 pkt 1 ustawy z dnia 6 września 2001r – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2004r. Nr 53, poz. 533, z późn. zm.²⁾) zarządza się, co następuje :

§ 1.

1. Rozporządzenie określa wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania, których spełnienie jest warunkiem uzyskania zezwolenia na wytwarzanie.
2. Przepisy rozporządzenia stosuje się odpowiednio do działalności gospodarczej polegającej na prowadzeniu importu produktów leczniczych.

§ 2.

1. Wymagania szczegółowe i sposoby ich spełniania, o których mowa w § 1, określa załącznik do rozporządzenia, z zastrzeżeniem ust. 2.
2. Wytwórca może zastosować inny, alternatywny sposób, niż określony w załączniku, jeżeli wykaże, że pozwala on na spełnienie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania w równoważnym stopniu.

§ 3.

Użyte w rozporządzeniu określenia oznaczają :

- 1) analiza ryzyka – metodę oceny i opisu parametrów krytycznych dla funkcjonowania wyposażenia lub procesu;
- 2) bilans (reconciliation) – porównanie teoretycznej i rzeczywiście wytworzonej ilości materiału lub produktu, z uwzględnieniem dopuszczalnych tolerancji wynikających z normalnej zmienności procesu;

- 3) czynniki biologiczne (biological agents) – mikroorganizmy, w tym mikroorganizmy modyfikowane genetycznie, hodowle komórkowe i endoparazyty, zarówno patogenne, jak i niepatogenne;
- 4) dokumentacja podstawowa produktu do badań – dokumentację referencyjną zawierającą całość informacji niezbędnej do stworzenia szczegółowych instrukcji pisemnych na temat przetwarzania, pakowania, kontrolnych badań jakości, zwolnienia serii oraz transportu;
- 5) kalibracja (calibration) – zespół czynności wykonywanych w celu ustalenia, w zdefiniowanych warunkach, zależności między wartościami wskazanymi przez przyrząd lub układ pomiarowy albo wartościami reprezentowanymi przez wzorzec miary a odpowiadającymi im znanymi wartościami wzorca odniesienia;
- 6) kodowanie produktów do badań klinicznych – procedurę, w której przynajmniej jedna ze stron badania utrzymywana jest w niewiedzy co do przydziału sposobów leczenia; kodowanie dla jednostronnie ślepej próby polega na nieinformowaniu o tym uczestników (pacjentów), zaś kodowanie dla dwustronnie ślepej próby polega na nieinformowaniu o sposobach leczenia uczestników (pacjentów), badacza, osoby monitorującej oraz, w niektórych przypadkach, analityków danych. W odniesieniu do oznakowania i opakowania badanego produktu kodowanie oznacza ukrycie tożsamości produktu zgodnie z poleceniem sponsora;
- 7) kontrola procesu (in-process control) – czynności kontrolne wykonywane w czasie procesu technologicznego, w tym również kontrola urządzeń produkcyjnych i środowiska w pomieszczeniach produkcyjnych w celu monitorowania przebiegu tego procesu i dokonywania, w razie potrzeby, regulacji mających na celu zapewnienie zgodności produktu z wymaganiami jego specyfikacji;
- 8) kontrola zmian – formalny system, w ramach którego wykwalifikowani przedstawiciele odpowiednich dyscyplin sprawdzają proponowane lub faktyczne zmiany, które mogą wpłynąć na status zwalidowanych instalacji, systemów, urządzeń lub procesów w celu określenia potrzeby działań zapewniających i dokumentujących utrzymanie elementów systemu w stanie zwalidowanym;
- 9) kwalifikacja (qualification) – działanie dowodzące, że każde urządzenie pracuje poprawnie i pozwala uzyskiwać spodziewane wyniki;
- 10) kwalifikacja instalacyjna (IQ) – udokumentowaną weryfikację stwierdzającą, że instalacje, systemy i urządzenia, zainstalowane lub zmodyfikowane, są zgodne z zatwierdzonym projektem i zaleceniami producenta;
- 11) kwalifikacja operacyjna (OQ) – udokumentowaną weryfikację stwierdzającą, że instalacje, systemy i urządzenia, zainstalowane lub zmodyfikowane, funkcjonują w

- przewidywanych zakresach operacyjnych, zgodnie z wymaganiami wytwórcy produktów leczniczych;
- 12) kwalifikacja procesowa (PQ) – udokumentowaną weryfikację stwierdzającą, że instalacje, systemy i urządzenia jako całość działają skutecznie i w sposób powtarzalny w odniesieniu do zatwierdzonego procesu i specyfikacji produktu;
 - 13) kwalifikacja projektu (DQ) – udokumentowaną weryfikację stwierdzającą, że proponowany projekt instalacji, systemów i urządzeń jest odpowiedni do zamierzonego celu;
 - 14) kwarantanna (quarantine) – przechowywanie materiałów wyjściowych, materiałów opakowaniowych, półproduktów, produktów luzem lub produktów końcowych, oddzielonych fizycznie albo za pomocą innych skutecznych środków, w oczekiwaniu na decyzję o ich zwolnieniu do produkcji lub sprzedaży;
 - 15) limit alarmowy (alert limit) – ustalone kryteria służące wczesnemu ostrzeganiu o potencjalnym odchyleniu od prawidłowych warunków, które mogą nie być wystarczającą podstawą do zdecydowanych działań naprawczych, ale wymagają badań następczych;
 - 16) limit działania (action limit) – ustalone kryteria, których przekroczenie wymaga podjęcia natychmiastowych działań następczych i naprawczych;
 - 17) najgorszy przypadek – warunek lub zespół warunków obejmujący górne i dolne limity procesów oraz okoliczności, które w ramach standardowych procedur operacyjnych stwarzają największe ryzyko dla niepowodzenia produktu lub procesu w porównaniu z warunkami idealnymi;
 - 18) napełnianie pożywką (media fill) – metodę oceny procesu aseptycznego z użyciem podłoża wzrostowego dla mikroorganizmów;
 - 19) numer serii – charakterystyczną kombinację cyfr lub liter, która jednoznacznie identyfikuje serię;
 - 20) ochrona bezpośrednia (primary containment) – system ochrony, który zapobiega wydostaniu się czynnika biologicznego lub innej substancji do bezpośredniego otoczenia przestrzeni roboczej, wymagający stosowania pomieszczeń z odpowiednio zaprojektowaną instalacją, słuzami powietrznymi lub sterylizatorami wyprowadzanych materiałów albo obydwoma urządzeniami, a także bezpiecznych procedur operacyjnych;
 - 21) ochrona pośrednia (secondary containment) – system ochrony, który zapobiega wydostaniu się czynnika biologicznego lub innej substancji do otoczenia zewnętrznego albo do innych pomieszczeń roboczych. Taki system wymaga stosowania pomieszczeń z odpowiednio zaprojektowaną instalacją wentylacyjną,

- śluzami powietrznymi lub sterylizatorami wyprowadzanych materiałów albo obydwoma urządzeniami, a także bezpiecznych procedur operacyjnych;
- 22) odzyskanie (recovery) – dołączenie całości lub części poprzednich serii, o jakości zgodnej z wymaganiami, do innej serii, na określonym etapie wytwarzania;
- 23) organizm egzotyczny (exotic organism) – czynnik biologiczny powodujący chorobę niewystępującą w danym kraju lub obszarze geograficznym albo chorobę objętą programem działań profilaktycznych bądź programem mającym na celu jej całkowite wyeliminowanie w danym kraju lub obszarze geograficznym;
- 24) pomieszczenie czyste (clean area) – pomieszczenie o ustalonym sposobie kontroli zanieczyszczeń cząstkami i drobnoustrojami w środowisku, zbudowane i użytkowane w sposób ograniczający wprowadzanie, powstawanie i gromadzenie się zanieczyszczeń;
- 25) pomieszczenie chronione (contained area) – pomieszczenie zbudowane i użytkowane w sposób zapobiegający zanieczyszczeniu środowiska zewnętrznego przez czynniki biologiczne znajdujące się wewnątrz pomieszczenia, wyposażone w odpowiednie urządzenia do uzdatniania i filtracji powietrza odlotowego;
- 26) pomieszczenie czyste chronione (clean/contained area) – pomieszczenie zbudowane i użytkowane w sposób spełniający równocześnie wymagania dla pomieszczenia czystego i pomieszczenia chronionego;
- 27) pomieszczenie kontrolowane (controlled area) – pomieszczenie zbudowane i użytkowane w sposób umożliwiający kontrolowanie ilości wprowadzanych potencjalnych zanieczyszczeń i ograniczanie skutków przypadkowego wydostania się żywych mikroorganizmów do otoczenia;
- 28) produkt końcowy (finished product) – produkt leczniczy, który przeszedł wszystkie etapy produkcji, łącznie z pakowaniem w opakowania końcowe;
- 29) produkt luzem (bulk product) – produkt, który przeszedł wszystkie etapy wytwarzania, z wyjątkiem końcowego pakowania;
- 30) produkt porównawczy – produkt badany, będący w obrocie, albo placebo pełniący rolę produktu odniesienia w badaniu klinicznym;
- 31) produkt pośredni (intermediate product) – częściowo przetworzony materiał, który musi być poddany dalszym operacjom technologicznym, aby stał się produktem luzem;
- 32) przerobienie (reprocessing) – poddanie całości lub części serii o nieodpowiedniej jakości, pochodzącej z określonego etapu wytwarzania, jednej lub wielu dodatkowym operacjom technologicznym, tak aby przywrócić jej jakość zgodną z wymaganiami;

- 33) system serii posiewowych – system, zgodnie z którym kolejne serie produktu pochodzą z tej samej hodowli macierzystej, przechowywanej w postaci płynnej w temperaturze nie wyższej niż minus 70° C lub w postaci liofilizatów i służącej do przygotowania kolejnych serii roboczych, z których otrzymywany jest produkt końcowy po określonej liczbie pasaży zgodnie z badaniami klinicznymi szczepionki;
- 34) system – grupę urządzeń przeznaczonych do realizacji wspólnego celu;
- 35) śluza powietrzna (air lock) – zamkniętą przestrzeń z dwójgiem lub większą liczbą drzwi, z których tylko jedne mogą być otwarte, znajdującą się między dwoma lub większą liczbą pomieszczeń o różnych klasach czystości, w celu kontrolowania przepływu powietrza między tymi pomieszczeniami;
- 36) walidacja (validation) – działanie mające na celu potwierdzenie w sposób udokumentowany i zgodny z zasadami Dobrej Praktyki Wytwarzania, że procedury, procesy, urządzenia, materiały, czynności i systemy rzeczywiście prowadzą do zaplanowanych wyników;
- 37) walidacja czyszczenia – przeprowadzenie udokumentowanego dowodu wykazującego, że urządzenie czyszczone zgodnie z zatwierdzoną procedurą nadaje się do przetwarzania produktów leczniczych;
- 38) walidacja powtórna (re-validation) – wykonanie ponownej walidacji po upływie czasu określonego w protokole walidacyjnym lub po wprowadzeniu zmian w celu zapewnienia, że zmiany w procesie lub w urządzeniach wprowadzone zgodnie z procedurami kontroli zmian nie mają negatywnego wpływu na właściwości procesu i jakość produktu;
- 39) walidacja procesu – przeprowadzenie udokumentowanego dowodu, że proces prowadzony w ustalonym zakresie parametrów przebiega skutecznie i w sposób powtarzalny oraz umożliwia wytwarzanie produktu leczniczego spełniającego wymagania ustalone w specyfikacji;
- 40) walidacja prospektywna – walidację przeprowadzoną przed uruchomieniem rutynowego wytwarzania produktów leczniczych przeznaczonych do sprzedaży;
- 41) walidacja retrospektywna – walidację procesu wytwarzania produktu, który znajduje się w sprzedaży, przeprowadzaną na podstawie zebranych danych dotyczących produkcji, badania i kontroli serii;
- 42) walidacja równoczesna – walidację przeprowadzaną podczas rutynowego wytwarzania produktów leczniczych przeznaczonych do sprzedaży;
- 43) zainfekowanie (infected) – zanieczyszczenie obcymi czynnikami biologicznymi w stopniu umożliwiającym rozprzestrzenianie się tego zanieczyszczenia;

- 44) zamówienie – dyspozycję przetworzenia, pakowania lub dostarczenia określonej liczby jednostek produktu do badań;
- 45) zanieczyszczenie krzyżowe (cross contamination) – zanieczyszczenie materiału lub produktu innym materiałem lub produktem.

§ 4.

Wytwórca ustanawia i stosuje skuteczny system zapewnienia jakości, w którego funkcjonowaniu uczestniczy kierownictwo i wszystkie osoby biorące udział w wytwarzaniu produktów leczniczych.

§ 5.

1. Wytwórca zapewnia w każdym miejscu wytwarzania odpowiednio liczny zespół wykształconych i wyszkolonych pracowników, umożliwiających zapewnienie jakości wytwarzanych produktów leczniczych.
2. Obowiązki, zakres odpowiedzialności i uprawnienia kierownictwa, w tym osoby wykwalifikowanej, wszystkich osób biorących udział w wytwarzaniu oraz osób odpowiedzialnych za wprowadzanie i stosowanie Dobrej Praktyki Wytwarzania określa się w formie pisemnej.
3. Osoby, o których mowa w ust. 1, muszą odbyć szkolenie wstępne oraz systematyczne szkolenia uzupełniające i doksztalające, odpowiednio do pełnionych obowiązków. Szkolenie musi obejmować teorię i praktykę w zakresie funkcjonowania systemu zapewnienia jakości oraz Dobrej Praktyki Wytwarzania.
4. Wytwórca zapewnia opracowanie i przestrzeganie programów utrzymywania higieny, odpowiednich do rodzaju działalności produkcyjnej i prowadzonych procesów wytwarzania produktów leczniczych. Programy utrzymania higieny obejmują procedury dotyczące kontroli stanu zdrowia wszystkich osób biorących udział w wytwarzaniu produktów leczniczych, zachowania przez nich higieny osobistej, higienicznego zachowania się w miejscu pracy oraz stosowania odzieży ochronnej.

§ 6.

1. Pomieszczenia i urządzenia produkcyjne powinny być zaprojektowane, zbudowane, zainstalowane i konserwowane tak, aby nadawały się do wykonywania czynności, do których są przeznaczone.

2. Rozmieszczenie, budowa i działanie urządzeń oraz rozmieszczenie i budowa pomieszczeń muszą uwzględniać konieczność ograniczenia do minimum ryzyka popełniania pomyłek oraz konieczność skutecznego czyszczenia i konserwacji, w celu uniknięcia zanieczyszczeń, w tym zanieczyszczeń krzyżowych oraz jakiegokolwiek niepożądanego wpływu urządzeń i pomieszczeń na jakość produktów.
3. Pomieszczenia i urządzenia, przeznaczone do wykonywania operacji produkcyjnych, które mają istotny wpływ na jakość produktów, podlegają kwalifikacji.

§ 7.

1. Operacje produkcyjne muszą być wykonywane zgodnie z ustalonymi instrukcjami i procedurami oraz zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania, a kontrola ich prawidłowego przeprowadzenia z użyciem odpowiednich środków.
2. Wytwórca stosuje odpowiednie środki techniczne lub organizacyjne zapobiegające zanieczyszczeniom krzyżowym i pomieszaniu produktów.
3. Wszystkie nowe procesy oraz istotne zmiany w procesach wytwarzania produktów leczniczych muszą być poddawane walidacji.
4. Krytyczne etapy procesów wytwarzania muszą być regularnie rewalidowane.

§ 8.

1. Wytwórca ustanawia i stosuje system dokumentacji obejmujący specyfikacje, receptury, instrukcje przetwarzania i pakowania oraz procedury, protokoły, raporty, rejestry i dzienniki dotyczące wykonywania operacji i czynności związanych z wytwarzaniem.
2. Dokumentacja, o której mowa w ust. 1, umożliwia prześledzenie procesu wytwarzania każdej serii produktu.
3. Dokumentację opracowuje się w sposób rzetelny, zrozumiały i aktualny oraz udostępnia w ramach stosowanego systemu dokumentacji.
4. Dokumenty dotyczące wytwarzania poszczególnych serii produktów przechowywane są co najmniej przez rok po upływie terminu ważności serii, której dotyczą, ale nie krócej niż przez 5 lat od dnia zwolnienia serii do obrotu.
5. W przypadku stosowania elektronicznych lub innych systemów przetwarzania danych, wytwórca udowadnia, że wszystkie zarejestrowane dane będą prawidłowo przechowywane przez wymagany okres. Dane przechowywane w systemie elektronicznym powinny być łatwo dostępne i czytelne, chronione przed utratą lub

zniszczeniem, w szczególności poprzez wykonanie kopii lub przetworzenie w innym systemie przechowywania danych.

§ 9.

1. W wytwórni musi być utworzona jednostka organizacyjna odpowiedzialna za kontrolę jakości, niezależna od innych jednostek wytwórni, kierowana przez osobę posiadającą wymagane kwalifikacje.
2. Jednostka kontroli jakości dysponuje co najmniej jednym laboratorium, z pracownikami i wyposażeniem umożliwiającym przeprowadzanie wszystkich niezbędnych kontroli oraz badań materiałów wyjściowych, opakowań, produktów pośrednich i końcowych.
3. Jednostka kontroli jakości, dokonując kontroli jakości gotowych produktów leczniczych przed zwolnieniem serii do obrotu, bierze pod uwagę wyniki analiz oraz inne istotne informacje, w szczególności warunki prowadzenia i wyniki kontroli procesu wytwarzania, ocenę dokumentacji produkcyjnej oraz zgodność ze specyfikacją produktu wraz z opakowaniem.
4. Próby materiałów używanych do produkcji, z wyjątkiem rozpuszczalników, gazów i wody, przechowuje się co najmniej przez 2 lata od dnia zwolnienia serii produktu do obrotu. Okres przechowywania może być skrócony, jeżeli okres trwałości materiału określony w specyfikacji jest krótszy.
5. W przypadku produktów leczniczych wytwarzanych jednorazowo lub w małych ilościach, albo takich, których przechowywanie związane jest ze szczególnym ryzykiem, wytwórca w porozumieniu z Głównym Inspektorem Farmaceutycznym może określić inne warunki pobierania i przechowywania prób.
6. Przechowywane próby udostępnia się Inspekcji Farmaceutycznej na jej żądanie.

§ 10.

1. Wytwórca ustanawia i stosuje procedurę rejestracji i rozpatrywania reklamacji oraz system niezwłocznego wstrzymania lub wycofania serii produktu z obrotu.
2. Wytwórca rejestruje i wyjaśnia przyczyny każdej reklamacji dotyczącej wady produktu leczniczego.
3. Wytwórca powiadamia Inspekcję Farmaceutyczną o każdej okoliczności, która może być powodem ograniczeń w dystrybucji lub wycofania z obrotu serii produktu leczniczego.

§ 11.

1. Wytwórca przeprowadza systematycznie inspekcje wytwórni, mające na celu sprawdzanie zgodności prowadzonej działalności z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania i inicjowanie niezbędnych działań naprawczych.
2. Wytwórca przechowuje raporty z inspekcji, o których mowa w ust. 1, oraz dokumentację dotyczącą wykonania zaleconych działań naprawczych.

§ 12.

Traci moc rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 3 grudnia 2002r. w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (Dz. U. Nr 224, poz. 1882).

§ 13.

Rozporządzenie wchodzi w życie po upływie 14 dni od dnia ogłoszenia.

Minister Zdrowia

¹⁾ Minister Zdrowia kieruje działem administracji rządowej – zdrowie, na podstawie § 1 ust. 2 rozporządzenia Prezesa Rady Ministrów z dnia 11 czerwca 2004r. w sprawie szczegółowego zakresu działania Ministra Zdrowia (Dz. U. Nr 134, poz. 1439).

²⁾ Zmiany tekstu jednolitego wymienionej ustawy zostały ogłoszone w Dz. U. z 2004r. Nr 69, poz. 625, Nr 91, poz. 877, Nr 92, poz. 882, Nr 93, poz. 896, Nr 173, poz. 1808, Nr 210, poz. 2135 i Nr 273, poz. 2703 oraz z 2005 r. Nr ..., poz.

34/02/esz

WYMAGANIA DOBREJ PRAKTYKI WYTWARZANIA

Dział I

WYMAGANIA OGÓLNE

CZĘŚĆ I

ZARZĄDZANIE JAKOŚCIĄ

1. Wytwórca produktów leczniczych jest obowiązany zapewnić, żeby produkty lecznicze przez niego wytwarzane były odpowiednie do ich przewidzianego zastosowania, spełniały wymagania pozwolenia na wprowadzenie do obrotu i nie narażały pacjentów na ryzyko związane z niedostatecznym bezpieczeństwem stosowania, nieodpowiednią jakością lub zbyt małą skutecznością.

2. Odpowiedzialność za jakość spoczywa na kierownictwie wytwórni. Osiągnięcie właściwej jakości wymaga uczestnictwa i współpracy wszystkich osób, na wszystkich szczeblach oraz w różnych działach wytwórni, a także dostawców i dystrybutorów. W tym celu wytwórca opracowuje i wprowadza system zapewnienia jakości obejmujący Dobrą Praktykę Wytwarzania oraz kontrolę jakości. System powinien być w pełni udokumentowany, a jego skuteczność w sposób ciągły kontrolowana. Wszystkie elementy systemu zapewnienia jakości powinny funkcjonować w oparciu o wystarczająco liczny zespół pracowników oraz odpowiednie pomieszczenia, urządzenia i instalacje.

3. Zapewnienie jakości obejmuje wszystkie zagadnienia, mające wpływ na jakość produktu i stanowiące sumę wszystkich działań zorganizowanych w celu zapewnienia jakości produktów leczniczych, odpowiedniej do ich przewidzianego zastosowania.

System zapewnienia jakości odpowiedni do wytwarzania produktów leczniczych powinien zapewnić, żeby:

- 1) produkty lecznicze były zaprojektowane i opracowane zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania i Dobrej Praktyki Laboratoryjnej;
- 2) operacje produkcyjne i kontrolne były jasno określone, z uwzględnieniem Dobrej Praktyki Wytwarzania;
- 3) zakres odpowiedzialności na szczeblach kierowniczych był ściśle określony;
- 4) były podejmowane środki w celu zamawiania, dostawy i użycia właściwych materiałów wyjściowych i opakowaniowych;
- 5) były przeprowadzane wszystkie niezbędne kontrole produktów pośrednich, kontrole procesów i walidacje;
- 6) produkt końcowy był prawidłowo przetwarzany oraz kontrolowany, zgodnie z ustalonymi procedurami;
- 7) produkty lecznicze nie były sprzedawane ani dostarczane, zanim osoba wykwalifikowana nie zaświadczy, że każda seria była wyprodukowana i skontrolowana zgodnie z wymaganiami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i przepisami dotyczącymi produkcji, kontroli oraz dopuszczania do obrotu produktów leczniczych;
- 8) produkty lecznicze były przechowywane, rozprowadzane i traktowane w taki sposób, aby zachowały odpowiednią jakość w ciągu całego deklarowanego okresu ważności;
- 9) była stosowana procedura inspekcji wewnętrznych lub audytów jakości, służąca do regularnej oceny skuteczności systemu zapewnienia jakości w praktyce.

4. Dobra Praktyka Wytwarzania dotyczy zarówno produkcji, jak i kontroli jakości. Podstawowe wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania są następujące:

- 1) wszystkie procesy wytwarzania mają być jednoznacznie zdefiniowane, systematycznie analizowane w świetle nowych doświadczeń, a ich przydatność do wytwarzania w sposób powtarzalny produktów leczniczych o wymaganej jakości i zgodnych z ich specyfikacjami musi być udowodniona;
- 2) krytyczne etapy procesów wytwarzania i istotne zmiany w procesie mają być zwalidowane;
- 3) mają być zapewnione wszystkie wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania, a w szczególności:
 - a) odpowiednio wykwalifikowani i przeszkoleni pracownicy,
 - b) odpowiednie, wystarczająco duże pomieszczenia,
 - c) odpowiednie urządzenia i instalacje,
 - d) właściwe materiały, pojemniki i etykiety,
 - e) zatwierdzone procedury i instrukcje,
 - f) właściwe warunki magazynowania i transportu;
- 4) instrukcje i procedury mają być sporządzone w sposób jednoznaczny i zrozumiały, odpowiedni do ich przeznaczenia;
- 5) pracownicy mają być przeszkoleni w zakresie prawidłowego stosowania procedur;
- 6) przebieg procesów ma być rejestrowany ręcznie lub za pomocą urządzeń rejestrujących, w celu udowodnienia, że wszystkie czynności wymagane przez obowiązujące procedury i instrukcje zostały

wykonane oraz że ilość i jakość produktu była zgodna z oczekiwaniami; każde istotne odchylenie ma być szczegółowo opisane i wyjaśnione;

7) mają być przechowywane wyczerpujące i dostępne zapisy obejmujące dystrybucję i umożliwiające pełne prześledzenie historii serii;

8) sposób dystrybucji produktów ma ograniczać do minimum ryzyko obniżenia ich jakości;

9) ma istnieć system umożliwiający wstrzymanie dostaw i wycofanie z obrotu każdej serii produktu;

10) reklamacje dotyczące produktów leczniczych, znajdujących się w obrocie, mają być badane; przyczyny wad jakościowych wyjaśniane, odpowiednie środki podejmowane w stosunku do wadliwych produktów oraz w celu zapobieżenia ponownemu pojawianiu się tych samych wad.

5. Kontrola jakości jest częścią Dobrej Praktyki Wytwarzania związaną z pobieraniem prób, specyfikacjami i badaniami, a także z organizacją, dokumentacją oraz procedurami zwalniania do obrotu zapewniającymi, że niezbędne i właściwe badania są rzeczywiście wykonywane i materiały nie są zwalniane do użycia, a produkty do sprzedaży lub przekazania, dopóki ich jakość nie została oceniona jako zadowalająca.

Podstawowe wymagania dotyczące kontroli jakości są następujące:

1) muszą być dostępne odpowiednie środki i sprzęt, przeszkoleni pracownicy i zatwierdzone procedury dotyczące pobierania prób oraz kontroli i badania materiałów wyjściowych, materiałów opakowaniowych, produktów pośrednich, produktów luzem, produktów końcowych i, jeżeli to potrzebne, monitorowania warunków otoczenia, zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania;

2) próby materiałów wyjściowych, materiałów opakowaniowych, produktów pośrednich, produktów luzem, a także produktów końcowych muszą być pobierane przez pracowników upoważnionych przez dział kontroli jakości przy zastosowaniu metod zatwierdzonych przez ten dział;

3) metody badań muszą być zwalidowane;

4) muszą być dokonywane, ręcznie lub automatycznie, zapisy dowodzące, że zostały pobrane wszystkie wymagane próby oraz że zostały przeprowadzone wszystkie inspekcje i badania; każde odchylenie musi być szczegółowo opisane i wyjaśnione;

5) produkty końcowe muszą zawierać substancje aktywne, zgodne ze składem jakościowym i ilościowym podanym w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu, muszą mieć wymaganą czystość i znajdować się we właściwych pojemnikach z prawidłowymi etykietami;

6) musi być prowadzona rejestracja wyników kontroli jakości wskazująca, że wyniki badań materiałów wyjściowych, produktów pośrednich, produktów luzem i produktów końcowych są formalnie oceniane przez porównanie ze specyfikacjami; ocena produktu ma obejmować przegląd i ocenę dokumentacji dotyczącej produkcji oraz ocenę odchyleń od ustalonych procedur;

7) żadna seria produktu nie może zostać zwolniona do sprzedaży lub przekazania bez poświadczenia przez osobę wykwalifikowaną, że spełnia wymagania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu;

8) muszą być przechowywane próby materiałów wyjściowych oraz produktów, wystarczające, aby umożliwić w razie potrzeby powtórzenie pełnego badania produktu w przyszłości; produkt powinien być przechowywany w swoim opakowaniu końcowym, chyba że produkowane są zbyt duże opakowania.

CZEŚĆ II

PRACOWNICY

6. Wytwórca powinien zatrudniać odpowiednią liczbę pracowników z niezbędnymi kwalifikacjami i doświadczeniem praktycznym. Zakres odpowiedzialności spoczywający na poszczególnych pracownikach nie może być tak duży, aby powodowało to jakiegokolwiek ryzyko obniżenia jakości.

7. Wytwórca opracowuje schemat organizacyjny wytwórni. Pracownicy zatrudnieni na stanowiskach związanych z odpowiedzialnością powinni mieć zakres obowiązków określony na piśmie oraz uprawnienia niezbędne do realizacji zadań, za które są odpowiedzialni. Obowiązki te mogą być przekazane wyłącznie określonym imiennie zastępcom posiadającym niezbędne kwalifikacje.

Zakres odpowiedzialności pracowników musi obejmować cały system wytwarzania, a odpowiedzialność poszczególnych osób nie może się pokrywać.

8. Kierownik produkcji oraz kierownik kontroli jakości muszą być zatrudnieni w pełnym wymiarze czasu pracy.

Kierownicy produkcji i kontroli jakości muszą być od siebie niezależni. W dużych wytwórniach kierownicy produkcji i kontroli jakości mogą przekazać innym osobom niektóre obowiązki wymienione w ust. 9-11.

9. Do obowiązków kierownika działu produkcji należą:

1) zapewnienie, aby produkty były produkowane i przechowywane zgodnie z właściwą dokumentacją, w celu osiągnięcia wymaganej jakości;

2) zatwierdzanie instrukcji dotyczących operacji produkcyjnych i zapewnianie ich ścisłego przestrzegania;

3) zapewnienie, aby raporty produkcyjne były przed wysłaniem do działu kontroli jakości oceniane i podpisywane przez uprawnione osoby;

4) sprawdzanie, jak prowadzona jest konserwacja pomieszczeń i urządzeń w jego dziale;

5) zapewnienie wykonywania wymaganych walidacji;

- 6) zapewnienie prowadzenia i dostosowywania do aktualnych potrzeb wstępnych i doksztalcających szkoleń pracowników zatrudnionych w dziale produkcji.
10. Do obowiązków kierownika działu kontroli jakości należy w szczególności:
- 1) badanie materiałów wyjściowych, materiałów opakowaniowych, produktów pośrednich, produktów luzem i produktów końcowych oraz ich akceptowanie bądź odrzucanie;
 - 2) ocenianie raportów serii;
 - 3) zapewnianie wykonywania wszystkich niezbędnych badań;
 - 4) zatwierdzanie specyfikacji, instrukcji pobierania prób, metod badań i innych procedur kontroli jakości;
 - 5) zatwierdzanie analityków kontraktowych i nadzorowanie ich pracy;
 - 6) sprawdzanie prowadzenia konserwacji pomieszczeń i aparatury w dziale;
 - 7) zapewnianie wykonywania wymaganych walidacji;
 - 8) zapewnianie prowadzenia i dostosowywania do aktualnych potrzeb wstępnych i doksztalcających szkoleń pracowników zatrudnionych w dziale kontroli jakości.
11. Kierownicy działów produkcji i kontroli jakości mają wspólne obowiązki dotyczące jakości. Mogą one obejmować:
- 1) zatwierdzanie pisemnych procedur i innych dokumentów, łącznie ze zmianami;
 - 2) monitorowanie i kontrolę środowiska produkcji;
 - 3) higienę w wytwórni;
 - 4) walidację procesów;
 - 5) szkolenia;
 - 6) zatwierdzanie i kontrolowanie dostawców materiałów;
 - 7) zatwierdzanie i kontrolowanie wytwórców kontraktowych;
 - 8) ustalanie i kontrolowanie warunków magazynowania materiałów i produktów;
 - 9) przechowywanie dokumentacji;
 - 10) nadzorowanie zgodności z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania;
 - 11) kontrolę, badania i pobieranie prób w celu śledzenia czynników mogących mieć wpływ na jakość produktu.
12. Wytwórca powinien zapewnić szkolenia wszystkim pracownikom, którzy muszą przebywać w pomieszczeniach produkcyjnych lub w laboratoriach kontrolnych (łącznie z pracownikami technicznymi, służbami utrzymania ruchu i pracownikami sprzątającymi), a także innym pracownikom, których praca może mieć wpływ na jakość produktu.
13. Oprócz podstawowego przeszkolenia z teorii i stosowania Dobrej Praktyki Wytwarzania, zatrudnieni pracownicy powinni być przeszkoleni w zakresie odpowiednim do powierzonych im obowiązków. Powinny być także prowadzone szkolenia doksztalcające, a ich skuteczność powinna być okresowo oceniana. Powinny być opracowane programy szkoleń, zatwierdzone odpowiednio przez kierownika produkcji lub kierownika działu kontroli jakości. Zapisy ze szkoleń powinny być przechowywane.
14. Pracownicy pracujący w pomieszczeniach, w których zanieczyszczenia stanowią zagrożenie, np. w pomieszczeniach czystych lub w pomieszczeniach, gdzie są używane substancje silnie działające, trujące, zakaźne bądź uczulające, powinni przejść specjalne przeszkolenie w tym zakresie.
15. Osoby niezatrudnione i pracownicy nieprzeszkoleni nie powinni mieć wstępu do pomieszczeń produkcyjnych i pomieszczeń działu kontroli jakości. Jeżeli nie można tego uniknąć, powinni oni otrzymać wskazówki, szczególnie dotyczące higieny osobistej i zalecanej odzieży ochronnej. Osoby niezatrudnione muszą pozostawać pod ścisłym nadzorem.
16. Opracowuje się szczegółowe programy higieny, dostosowane do potrzeb występujących w wytwórni. Powinny one zawierać procedury dotyczące zdrowia, praktyk higienicznych i odzieży pracowników. Procedury te powinny być ściśle przestrzegane przez wszystkich pracowników, którzy muszą przebywać w pomieszczeniach produkcyjnych i pomieszczeniach kontroli jakości.
17. Osoba chora na chorobę zakaźną lub mająca otwarte zmiany na odkrytej powierzchni ciała nie może być zatrudniona przy wytwarzaniu produktów leczniczych.
18. Każda osoba wchodząca do pomieszczeń produkcyjnych powinna nosić odzież ochronną, odpowiednią do wykonywanych czynności.
19. Jedzenie, picie, żucie lub palenie tytoniu, przechowywanie pożywienia, napojów, artykułów tytoniowych lub prywatnych leków w pomieszczeniach produkcyjnych lub magazynowych jest zabronione. Zabronione jest również niehigieniczne zachowanie się w pomieszczeniach produkcyjnych lub w innych pomieszczeniach, w których mogłoby mieć to niekorzystny wpływ na produkt.
20. Nie należy dopuszczać do bezpośredniego kontaktu dłoni pracownika z nieosłoniętym materiałem lub produktem, jak również dłoni pracownika z częściami urządzeń stykającymi się bezpośrednio z produktem.
21. Pracownicy powinni być poinstruowani o konieczności mycia rąk.

CZĘŚĆ III

POMIESZCZENIA I URZĄDZENIA

22. Pomieszczenia i urządzenia muszą być zlokalizowane, zaprojektowane, zbudowane, przystosowane i konserwowane w sposób odpowiedni do prowadzonych procesów. Ich rozmieszczenie i konstrukcja musi mieć na celu ograniczenie do minimum ryzyka popełnienia błędów oraz umożliwienie skutecznego czyszczenia i konserwacji, tak aby uniknąć zanieczyszczeń krzyżowych, gromadzenia się kurzu i brudu oraz jakiegokolwiek niekorzystnego wpływu na jakość produktów.
23. Pomieszczenia powinny być usytuowane w takim otoczeniu, aby w połączeniu ze środkami chroniącymi proces wytwarzania ograniczyć do minimum ryzyko zanieczyszczenia materiałów i produktów.
24. Pomieszczenia powinny być starannie konserwowane w taki sposób, aby naprawy lub czynności konserwacyjne nie stanowiły zagrożenia dla jakości produktów. Powinny być czyszczone i, jeżeli jest to potrzebne, dezynfekowane, zgodnie ze szczegółowymi, pisemnymi procedurami.
25. Oświetlenie, temperatura, wilgotność i wentylacja powinny być odpowiednie i nie powinny wywierać, bezpośrednio lub pośrednio, ujemnego wpływu na produkty lecznicze w czasie ich wytwarzania i przechowywania oraz na prawidłowe działanie urządzeń.
26. Pomieszczenia powinny być zaprojektowane i wyposażone w taki sposób, aby stworzyć jak najlepszą ochronę przed owadami i innymi szkodnikami.
27. Pomieszczenia muszą być zabezpieczone przed wejściem osób nieupoważnionych. Pomieszczenia produkcyjne, magazynowe oraz pomieszczenia kontroli jakości nie mogą służyć jako przejście dla niezatrudnionych tam pracowników.
28. W celu zmniejszenia poważnego ryzyka medycznego spowodowanego zanieczyszczeniami krzyżowymi, do produkcji szczególnych produktów leczniczych, takich jak materiały silnie uczulające (np. penicyliny) lub preparaty biologiczne (np. z żywych drobnoustrojów), muszą być przeznaczone oddzielne pomieszczenia, służące wyłącznie do tej produkcji. Produkcja niektórych produktów, jak np. pewnych antybiotyków, niektórych hormonów, niektórych cytostatyków, niektórych silnie działających leków i produktów nieleczniczych, nie powinna być prowadzona przy użyciu instalacji, w których wytwarzane są inne produkty lecznicze. W wyjątkowych przypadkach można dopuścić wytwarzanie tych produktów metodą kampanijną, przy użyciu tych samych instalacji, pod warunkiem że zostaną zastosowane specjalne środki ostrożności i będą przeprowadzone konieczne walidacje. Produkcja trucizn technicznych, takich jak pestycydy i herbicydy, nie jest dozwolona w zabudowaniach używanych do wytwarzania produktów leczniczych.
29. Rozkład pomieszczeń powinien być zaplanowany w taki sposób, aby umożliwić przebieg produkcji w pomieszczeniach rozplanowanych w porządku logicznym, odpowiadającym wykonywanym po kolei operacjom oraz wymaganym klasom czystości.
30. W pomieszczeniach produkcyjnych i magazynach międzyoperacyjnych powinno być wystarczająco dużo miejsca, aby umożliwić uporządkowane i logiczne rozmieszczenie urządzeń i materiałów, tak aby ograniczyć ryzyko pomylenia różnych produktów leczniczych i ich składników, uniknąć zanieczyszczeń krzyżowych i zredukować do minimum ryzyko pominięcia lub nieprawidłowego wykonania jakichkolwiek czynności produkcyjnych bądź kontrolnych.
31. W pomieszczeniach, w których materiały wyjściowe, bezpośrednie materiały opakowaniowe, produkty pośrednie lub produkty luzem są narażone na kontakt z otoczeniem, wewnętrzne powierzchnie pomieszczeń (ściany, podłogi i sufity) powinny być gładkie, pozbawione rys, szczelin i otwartych spoin, nie powinny stanowić źródła cząstek stałych i powinny być łatwe do skutecznego czyszczenia, a jeżeli to konieczne, także do dezynfekcji.
32. Rurociągi, punkty oświetleniowe i wentylacyjne oraz inne instalacje powinny być zaprojektowane i zainstalowane w taki sposób, aby nie tworzyły trudnych do czyszczenia zakamarków. W miarę możliwości powinny być one dostępne z zewnątrz pomieszczeń produkcyjnych w celu konserwacji.
33. Odpływy kanalizacyjne powinny mieć odpowiednie wymiary oraz zamknięcia syfonowe. Należy unikać otwartych kanałów, a jeżeli są konieczne, powinny być płytkie, aby ułatwić czyszczenie i dezynfekcję.
34. Pomieszczenia produkcyjne powinny być skutecznie wentylowane z zastosowaniem filtracji powietrza i urządzeń do kontroli, w tym kontroli temperatury, a jeżeli to konieczne, również wilgotności, odpowiednio do rodzaju wytwarzanych produktów, wykonywanych w nich operacji oraz warunków panujących na zewnątrz.
35. Wazenie materiałów wyjściowych powinno odbywać się w oddzielnych, specjalnie do tego zaprojektowanych pokojach wagowych.
36. Podczas procesów, w których wydziela się dużo pyłu (np. podczas pobierania prób, ważenia, mieszania, przetwarzania lub pakowania produktów), należy stosować specjalne rozwiązania, zapobiegające zanieczyszczeniom krzyżowym i ułatwiające czyszczenie.
37. Pomieszczenia przeznaczone do pakowania produktów leczniczych powinny być specjalnie zaprojektowane i tak rozplanowane, aby uniknąć zanieczyszczeń krzyżowych i pomieszania produktów.
38. Pomieszczenia produkcyjne powinny być dobrze oświetlone, zwłaszcza w miejscach, w których na linii produkcyjnej prowadzona jest kontrola wzrokowa.
39. Czynności dotyczące kontroli procesu mogą być prowadzone w pomieszczeniach produkcyjnych, pod warunkiem że nie powodują żadnego ryzyka dla prawidłowego przebiegu procesów produkcyjnych.

40. Pomieszczenia magazynowe powinny być dostatecznie duże, aby umożliwić przechowywanie w porządku różnych materiałów i produktów (materiałów wyjściowych i opakowaniowych, produktów pośrednich, produktów luzem i produktów końcowych, produktów w czasie kwarantanny, zwolnionych, odrzuconych, zwróconych lub wycofanych).
41. Pomieszczenia magazynowe powinny być zaprojektowane lub zaadaptowane tak, aby zapewnić dobre warunki magazynowania. W szczególności muszą być czyste, suche, a panująca w nich temperatura musi być utrzymywana w dopuszczalnych granicach. Jeżeli wymagane są specjalne warunki przechowywania (np. temperatura lub wilgotność albo oba parametry), warunki te powinny być zapewnione, kontrolowane i rejestrowane.
42. Na rampach załadunkowych i wyładunkowych materiały i produkty powinny być zabezpieczone przed działaniem czynników atmosferycznych. Komory przyjęć powinny być tak zaprojektowane i wyposażone, aby umożliwić w razie potrzeby czyszczenie pojemników z przyjmowanymi materiałami przed magazynowaniem.
43. Jeżeli kwarantannę przeprowadza się przez przechowywanie w oddzielnych pomieszczeniach, muszą być one wyraźnie oznakowane, a dostęp do nich mogą mieć wyłącznie upoważnieni pracownicy. Każdy inny system, zastępujący kwarantannę przez oddzielenie fizyczne, powinien zapewniać równoważny stopień zabezpieczenia.
44. Próby materiałów wyjściowych powinny być pobierane w oddzielnym pomieszczeniu. Jeżeli pobieranie prób odbywa się w pomieszczeniu magazynowym, powinno odbywać się w sposób zapobiegający zanieczyszczeniom z otoczenia i zanieczyszczeniom krzyżowym.
45. Materiały i produkty odrzucone, wycofane lub zwrócone powinny być przechowywane w oddzielnych miejscach.
46. Materiały i produkty o silnym działaniu powinny być przechowywane w pomieszczeniach zabezpieczonych i chronionych.
47. Drukowane materiały opakowaniowe ze względu na znaczenie dla właściwej identyfikacji produktów leczniczych muszą być zabezpieczone i chronione podczas przechowywania.
48. Laboratoria kontroli jakości powinny być oddzielone od pomieszczeń produkcyjnych. Laboratoria do kontroli materiałów biologicznych, mikrobiologicznych i radioizotopowych muszą być dodatkowo oddzielone od siebie.
49. Laboratoria kontrolne powinny być zaprojektowane odpowiednio do czynności, jakie mają być w nich wykonywane. Powinny być wystarczająco duże, aby można było uniknąć pomyłek i zanieczyszczeń krzyżowych. Powinno znajdować się w nich odpowiednie miejsce do przechowywania prób oraz dokumentów.
50. W razie potrzeby muszą być wydzielone osobne pomieszczenia zapewniające ochronę czulej aparatury przed drganiami, zakłóceniami elektrycznymi, wilgocią itp.
51. W laboratoriach zajmujących się badaniem szczególnych substancji, np. prób materiałów biologicznych lub radioaktywnych, muszą być spełnione wymagania określone w przepisach odrębnych.
52. Pomieszczenia przeznaczone do odpoczynku i spożywania posiłków powinny być oddzielone od innych pomieszczeń.
53. Przebieralnie i toalety powinny być łatwo dostępne i dostosowane do liczby użytkowników. Toalety nie powinny mieć bezpośrednich połączeń z pomieszczeniami produkcyjnymi lub magazynowymi.
54. Warsztaty konserwacyjne powinny być, na ile to możliwe, oddzielone od pomieszczeń produkcyjnych. Jeżeli części zapasowe i narzędzia są przechowywane w pomieszczeniach produkcyjnych, należy je trzymać w specjalnie do tego przeznaczonych schowkach.
55. Zwierzętarnie powinny być dobrze odizolowane od innych pomieszczeń, powinny mieć osobne wejście dla zwierząt oraz urządzenia wentylacyjne.
56. Urządzenia produkcyjne powinny być zaprojektowane, usytuowane i konserwowane odpowiednio do zamierzonego zastosowania.
57. Prace konserwacyjne i naprawy nie powinny stanowić zagrożenia dla jakości produktów.
58. Urządzenia produkcyjne powinny być tak zaprojektowane, aby można je było łatwo i dokładnie czyścić. Powinny one być czyszczone według szczegółowych pisemnych instrukcji i pozostawiane w stanie czystym i suchym.
59. Sprzęt do mycia i czyszczenia powinien być tak dobrany i używany, aby nie stanowił źródła zanieczyszczeń.
60. Urządzenia powinny być zainstalowane w taki sposób, aby nie stwarzały ryzyka pomyłek lub zanieczyszczeń.
61. Urządzenia produkcyjne nie powinny stwarzać zagrożenia dla produktów. Części urządzeń produkcyjnych, które bezpośrednio kontaktują się z produktem, nie mogą z nim reagować, ani niczego absorbować bądź wydzielać, w stopniu mogącym wpływać na jakość produktu.
62. Do wykonywania czynności produkcyjnych i kontrolnych powinny być używane wagi i wyposażenie pomiarowe o odpowiednim zakresie i dokładności.
63. Urządzenia do mierzenia, ważenia, rejestracji i regulacji powinny być kalibrowane i sprawdzane odpowiednimi metodami, w określonych odstępach czasu. Powinny być przechowywane zapisy dotyczące tych czynności.
64. Rurociągi trwale połączone powinny być wyraźnie oznakowane, z określeniem ich zawartości oraz, w razie potrzeby, z zaznaczeniem kierunku przepływu.

65. Rurociągi z wodą do iniekcji i wodą oczyszczoną oraz, o ile to potrzebne, także inne rurociągi wodne powinny być odkażane według pisemnych instrukcji, określających dopuszczalne granice zanieczyszczeń mikrobiologicznych i środki, jakie muszą być podjęte w przypadku ich przekroczenia.

66. Urządzenia niesprawne powinny być, w miarę możliwości, usunięte z pomieszczeń produkcyjnych i kontroli jakości albo wyraźnie oznakowane jako niesprawne.

CZEŚĆ IV

DOKUMENTACJA

67. Specyfikacje, przepisy wytwarzania, instrukcje, procedury i zapisy danych muszą być czytelnie sporządzane na piśmie i nie mogą zawierać błędów.

68. Specyfikacje opisują szczegółowo wymagania, którym muszą odpowiadać produkty albo materiały używane lub otrzymywane w trakcie produkcji. Stanowią one podstawę oceny jakości.

69. Przepisy wytwarzania oraz instrukcje przetwarzania i pakowania opisują wszystkie używane materiały wyjściowe i wszystkie czynności dotyczące wytwarzania.

70. Procedury zawierają instrukcje wykonywania pewnych operacji, np. czyszczenia, zmiany odzieży, kontroli otoczenia, pobierania prób, wykonania badań, obsługi urządzeń.

71. Raporty serii zawierają historię każdej serii produktu, wraz z jej dystrybucją, oraz wszystkie inne istotne okoliczności mające wpływ na jakość produktu końcowego.

72. Dokumenty powinny być starannie zaprojektowane, sporządzone, przeglądane i rozprowadzane. Powinny być zgodne z odpowiednimi częściami dokumentacji złożonej przy ubieganiu się o pozwolenie.

73. Dokumenty powinny być zatwierdzone, podpisane i datowane przez właściwe osoby uprawnione.

74. Dokumenty powinny mieć treść pozbawioną dwuznaczności; ich tytuł, rodzaj oraz cel powinny być jasno sformułowane. Powinny mieć uporządkowany układ i być łatwe do sprawdzania. Kopie dokumentów muszą być wyraźne i czytelne. Kopiowanie dokumentów roboczych z dokumentów wzorcowych musi być wykonywane w sposób uniemożliwiający powstawanie błędów.

75. Dokumenty powinny być regularnie przeglądane i uaktualniane. Jeżeli dokument jest zmieniany, powinien działać system zabezpieczający przed nieumyślnym użyciem zastąpionych dokumentów.

76. Dokumenty nie powinny być pisane ręcznie, jednak jeżeli dokumenty wymagają wpisywania danych, ręcznie wpisane dane powinny być wyraźne, czytelne i niemożliwe do wymazania. Na wpisywanie danych należy przewidzieć wystarczająco dużo miejsca.

77. Każda zmiana zapisu w dokumencie powinna być podpisana i datowana; sposób wprowadzenia zmiany powinien umożliwiać odczytanie pierwotnej informacji. Należy wpisać powód wprowadzenia zmiany, o ile jest to celowe.

78. Zapisy powinny być dokonywane lub uzupełniane w czasie wykonywania każdej czynności w taki sposób, aby wszystkie ważne czynności dotyczące wytwarzania produktów leczniczych były możliwe do odtworzenia. Zapisy powinny być zachowane przez co najmniej rok po upływie terminu ważności produktu końcowego.

79. Dane mogą być zapisywane w systemach elektronicznego przetwarzania danych, techniką fotograficzną lub innymi pewnymi metodami, ale muszą być dostępne szczegółowo procedury odnoszące się do stosowanego systemu, a bezbłądność zapisu musi być sprawdzana. Jeżeli dokumentacja jest prowadzona metodami elektronicznego przetwarzania danych, dane mogą być wprowadzane do komputera lub modyfikowane wyłącznie przez osoby upoważnione. Powinien być prowadzony rejestr wprowadzanych zmian i usuwania danych. Dostęp do danych powinien być chroniony hasłami lub innymi sposobami, a poprawność wprowadzania ważnych danych powinna być sprawdzana niezależną metodą. Raporty serii, przechowywane w formie elektronicznej, powinny być zabezpieczone przez skopiowanie na taśmę magnetyczną, mikrofilm, papier lub inny nośnik. Dane muszą być łatwo dostępne w czasie całego okresu ich przechowywania.

80. Powinny istnieć właściwie autoryzowane i datowane specyfikacje materiałów wyjściowych i opakowaniowych oraz produktów końcowych, a także, jeżeli to potrzebne, produktów pośrednich i produktów luzem.

81. Specyfikacje materiałów wyjściowych oraz bezpośrednich i drukowanych materiałów opakowaniowych powinny zawierać, odpowiednio do zastosowania:

1) opis materiałów, zawierający:

- a) ustaloną nazwę oraz wewnętrzny kod identyfikacyjny,
- b) odsyłacz do monografii w farmakopei (jeżeli istnieje),
- c) wskazanie zatwierdzonych dostawców i, jeżeli to możliwe, oryginalnego producenta materiałów,
- d) wzory materiałów drukowanych;

2) wytyczne pobierania prób oraz wykonania badań albo wskazania odpowiednich procedur;

3) wymagania jakościowe i ilościowe z dopuszczalnymi odchyleniami;

4) warunki przechowywania i środki ostrożności;

5) najdłuższy dopuszczalny okres przechowywania przed ponownym badaniem.

82. Specyfikacje produktów pośrednich i produktów luzem powinny być dostępne, jeżeli produkty te są kupowane lub wysyłane albo jeżeli uzyskane dane dotyczące produktów pośrednich są wykorzystywane do oceny produktu końcowego.

83. Specyfikacje produktów końcowych powinny zawierać:

- 1) ustaloną nazwę produktu i kod identyfikacyjny, jeżeli jest stosowany;
- 2) skład lub wskazanie dokumentu zawierającego skład;
- 3) opis postaci farmaceutycznej oraz elementów opakowania;
- 4) wytyczne pobierania prób i wykonania badań lub wskazanie odpowiednich procedur;
- 5) wymagania jakościowe i ilościowe z dopuszczalnymi odchyleniami;
- 6) warunki przechowywania i specjalne środki ostrożności, jeżeli są potrzebne;
- 7) okres ważności.

84. Powinny istnieć opracowane i zatwierdzone przepisy i instrukcje wytwarzania dla każdego produktu i dla każdej wielkości serii, jaka ma być produkowana. Mogą one stanowić jeden dokument.

85. Przepis wytwarzania powinien zawierać:

- 1) nazwę produktu i kod identyfikacyjny mający odniesienie do specyfikacji produktu;
- 2) opis postaci farmaceutycznej oraz moc (dawkę) produktu i wielkość serii;
- 3) listę wszystkich materiałów wyjściowych, które mają być użyte, z podaniem ilości każdego z nich, przy czym materiały te mają być zidentyfikowane za pomocą ustalonej nazwy i symbolu unikalnego dla każdego z nich; powinny być wymienione wszystkie substancje, także te, które zanikają w czasie procesu wytwarzania;
- 4) oczekiwaną wydajność końcową wraz z dopuszczalnymi odchyleniami oraz wydajności ważnych produktów pośrednich, jeżeli ma to zastosowanie.

86. Instrukcje wytwarzania powinny zawierać:

- 1) określenie miejsca produkcji i najważniejszych urządzeń, które mają być używane;
- 2) metody bądź wskazanie metod stosowanych przy przygotowaniu najważniejszych urządzeń do pracy (np. czyszczenia, montowania, wzorcowania, sterylizacji);
- 3) szczegółowe instrukcje wytwarzania "krok po kroku" (podające, np. sposób kontroli i przygotowania materiałów, kolejność załadunku materiałów, czas mieszania, temperaturę);
- 4) instrukcje dotyczące kontroli parametrów procesu wraz z ich dopuszczalnymi odchyleniami;
- 5) gdy to konieczne, wymagania dotyczące przechowywania produktów luzem, z uwzględnieniem pojemników, etykiet oraz specjalnych warunków przechowywania, o ile są potrzebne;
- 6) wszystkie specjalne środki ostrożności, które mają być stosowane.

87. Powinny być opracowane i zatwierdzone instrukcje pakowania każdego produktu, dla każdej wielkości i typu opakowania. Powinny one zawierać następujące informacje (bądź wskazanie tych informacji):

- 1) nazwę produktu;
- 2) opis postaci farmaceutycznej oraz moc (dawkę), gdy ma to zastosowanie;
- 3) wielkość opakowania wyrażoną jako liczba jednostek, masa lub objętość produktu w pojemniku końcowym;
- 4) kompletną listę wszystkich materiałów opakowaniowych, potrzebnych do zapakowania serii produktu normalnej wielkości, z uwzględnieniem ilości, wielkości i typów materiałów oraz identyfikacyjnych numerów kodowych mających odniesienie do specyfikacji każdego materiału opakowaniowego;
- 5) wzory albo kopie odpowiednich drukowanych materiałów opakowaniowych ze wskazaniem, gdzie ma być nadrukowany numer serii i termin ważności produktu;
- 6) specjalne środki ostrożności, z uwzględnieniem starannej kontroli pomieszczeń i urządzeń w celu upewnienia się, że linia pakująca została oczyszczona przed rozpoczęciem operacji pakowania;
- 7) opis operacji pakowania, z uwzględnieniem wszystkich ważnych operacji pomocniczych oraz urządzeń, które mają być użyte;
- 8) szczegóły kontroli procesu z instrukcjami pobierania prób i dopuszczalnymi odchyleniami.

88. Raport wytwarzania serii powinien być przechowywany dla każdej wyprodukowanej serii. Powinien być oparty na aktualnym, zatwierdzonym przepisie i instrukcji wytwarzania. Raporty powinny być przygotowywane w taki sposób, aby uniknąć błędów przepisywania. W raporcie musi być podany numer wytwarzanej serii.

89. Przed rozpoczęciem każdej operacji produkcyjnej należy sprawdzić i potwierdzić, że urządzenia i stanowisko pracy jest oczyszczone z poprzednich produktów oraz dokumentów i materiałów niepotrzebnych do realizacji planowanego procesu oraz że urządzenia są czyste i nadają się do użycia.

90. W trakcie przetwarzania informacje powinny być zapisywane podczas wykonywania każdej czynności, a po jej zakończeniu zapis powinien być datowany i podpisany przez osoby odpowiedzialne za wykonanie operacji produkcyjnych. Zapisywane informacje powinny obejmować:

- 1) nazwę produktu;

- 2) datę i czas rozpoczęcia produkcji, rozpoczęcia i zakończenia ważnych etapów pośrednich oraz zakończenia produkcji;
- 3) nazwisko osoby odpowiedzialnej za każdy etap produkcji;
- 4) inicjały wykonawców ważnych etapów produkcji i, jeżeli to konieczne, inicjały osób, które kontrolują każdy z tych etapów (np. odważanie);
- 5) numer serii lub numer kontroli analitycznej albo oba numery oraz odważone ilości każdego materiału wyjściowego, także numer serii i ilość każdego dodanego, odzyskanego lub powtórnie przerabianego materiału;
- 6) opis wszystkich istotnych operacji produkcyjnych i zaistniałych zdarzeń oraz użytych podstawowych urządzeń;
- 7) zapisy dotyczące kontroli procesu, inicjały osób przeprowadzających kontrolę i uzyskane wyniki;
- 8) wydajność produktu uzyskiwanego w różnych, odpowiednio wybranych etapach wytwarzania;
- 9) szczegółowe uwagi dotyczące nietypowych problemów, z potwierdzoną podpisem aprobatą wszystkich odchyłeń od przepisu wytwarzania lub instrukcji.

91. Raport pakowania serii powinien być sporządzany dla każdej wytworzonej serii lub jej części. Powinien on być oparty na odpowiednich częściach instrukcji pakowania. Raporty powinny być przygotowywane w taki sposób, aby uniknąć błędów przepisywania. Raport powinien zawierać numer serii i ilość przeznaczanego do zapakowania produktu luzem, jak również numer serii i planowaną ilość produktu końcowego, która ma być wytworzona.

92. Przed rozpoczęciem każdej operacji pakowania należy sprawdzić i potwierdzić na piśmie, że w urządzeniach i na stanowisku pracy nie ma poprzednich produktów ani dokumentów i materiałów niepotrzebnych do wykonania planowanej operacji pakowania oraz że urządzenia są czyste i przygotowane do użycia.

93. Podczas wykonywania każdej czynności i po jej zakończeniu muszą być zapisywane wymienione informacje. Zapisy powinny być datowane i podpisane przez osoby odpowiedzialne za operację pakowania.

Zapisywane informacje powinny zawierać:

- 1) nazwę produktu;
- 2) datę i czas operacji pakowania;
- 3) nazwisko osoby odpowiedzialnej za wykonanie operacji pakowania;
- 4) inicjały osób wykonujących kolejne ważne etapy tej operacji;
- 5) zapisy dotyczące sprawdzenia tożsamości produktu i zgodności procesu z instrukcją pakowania, zawierające również wyniki kontroli procesu;
- 6) szczegóły dotyczące wykonania operacji pakowania, łącznie z informacjami o użytych urządzeniach i liniach pakujących;
- 7) jeżeli to możliwe, wzory drukowanych materiałów opakowaniowych z przykładami nadrukowanego numeru serii i terminu ważności oraz wszystkich dodatkowych nadruków;
- 8) szczegółowe uwagi dotyczące nietypowych problemów i zdarzeń, zatwierdzonych podpisem wszystkich odchyłeń od przepisu i instrukcji wytwarzania;
- 9) ilości i numery lub symbole identyfikacyjne wszystkich drukowanych materiałów opakowaniowych i produktu luzem, pobranych, zużytych, zniszczonych lub zwróconych do magazynu, a także ilość produktu wytworzonego, w celu sporządzenia odpowiedniego bilansu.

94. Powinny istnieć pisemne procedury i protokoły odbioru każdej dostawy każdego materiału wyjściowego oraz każdego bezpośredniego i drukowanego materiału opakowaniowego.

Zapisy dotyczące odbioru powinny zawierać:

- 1) nazwę materiału znajdującą się w dokumentach dostawy oraz na pojemnikach;
- 2) nazwę wewnętrzną lub kod materiału (jeżeli są inne niż w pkt 1);
- 3) datę odbioru;
- 4) nazwę dostawcy i, jeżeli to możliwe, nazwę producenta;
- 5) numer serii lub numer identyfikacyjny nadany przez producenta;
- 6) całkowitą ilość otrzymanego materiału i liczbę pojemników;
- 7) numer serii nadany przy odbiorze;
- 8) wszystkie istotne uwagi (np. dotyczące stanu opakowań).

95. Powinny istnieć pisemne procedury dotyczące stosowania etykiet wewnętrznych, kwarantanny i przechowywania materiałów wyjściowych, materiałów opakowaniowych i innych materiałów.

96. Powinny istnieć pisemne procedury pobierania prób, określające osobę uprawnioną do pobierania prób, stosowane metody i używany sprzęt, wielkość pobieranych prób oraz środki ostrożności, jakie mają być stosowane, aby uniknąć zanieczyszczenia materiału lub jakiegokolwiek pogorszenia jego jakości.

97. Powinny istnieć pisemne procedury badania materiałów i produktów na różnych etapach wytwarzania, opisujące metody badań i stosowane urządzenia. Wykonywane badania powinny być rejestrowane.

98. Powinny istnieć pisemne procedury zwalniania lub odrzucania materiałów i produktów, w tym szczególnie zwalniania produktów końcowych do obrotu przez osobę wykwalifikowaną.

99. Muszą być prowadzone i przechowywane rejestry dystrybucji każdej serii produktu w celu ułatwienia wycofania serii z obrotu, jeżeli okaże się to konieczne.

100. Powinny istnieć pisemne procedury i związane z nimi zapisy dotyczące, odpowiednio, podejmowanych działań lub uzyskanych wyników, w zakresie:

- 1) walidacji;
- 2) montażu i kalibracji urządzeń;
- 3) konserwacji, czyszczenia i odkażania;
- 4) zagadnień dotyczących pracowników, takich jak szkolenia, odzież ochronna, higiena;
- 5) monitorowania środowiska;
- 6) zwalczania szkodników;
- 7) reklamacji;
- 8) wycofywania z obrotu;
- 9) zwrotów.

101. Powinny być dostępne jasne i zrozumiałe instrukcje obsługi głównych urządzeń produkcyjnych i kontrolnych.

102. Powinny być prowadzone dzienniki głównych i krytycznych urządzeń technologicznych, ze stosownymi zapisami dotyczącymi odpowiednio walidacji, kalibracji, konserwacji, czyszczenia i napraw, z podaniem dat oraz danych identyfikacyjnych osób, które wykonały te operacje.

103. W dziennikach urządzeń powinny być dokonywane w chronologicznym porządku zapisy, dotyczące użycia do produkcji głównych i krytycznych urządzeń technologicznych oraz pomieszczeń, w których wykonywane są operacje produkcyjne.

CZĘŚĆ V

PRODUKCJA

104. Wszystkie operacje dotyczące materiałów i produktów, takie jak: odbiór, kwarantanna, pobieranie prób, przechowywanie, etykietowanie, wydawanie z magazynu, przetwarzanie, pakowanie i dystrybucja, powinny odbywać się zgodnie z istniejącymi pisemnymi procedurami lub instrukcjami i, jeżeli to potrzebne, powinny być dokumentowane.

105. Wszystkie przychodzące materiały powinny być sprawdzane w celu upewnienia się, że dostawa odpowiada zamówieniu. Pojemniki powinny być czyszczone w razie konieczności i zaopatrywane w etykiety z odpowiednimi danymi.

106. Uszkodzenia pojemników lub inne okoliczności mogące ujemnie wpłynąć na jakość materiałów powinny być zbadane i zapisane, a sprawozdanie przekazane do działu kontroli jakości.

107. Przychodzące materiały wyjściowe i produkty końcowe powinny być natychmiast po przyjęciu lub przetworzeniu poddane fizycznej lub administracyjnej kwarantannie, dopóki nie zostaną zwolnione do użycia lub sprzedaży.

108. Zakupione produkty pośrednie i produkty luzem powinny być przy przyjmowaniu traktowane jako materiały wyjściowe.

109. Wszystkie materiały i produkty powinny być przechowywane w odpowiednich warunkach, określonych przez wytwórcę, we właściwym porządku umożliwiającym rozróżnienie poszczególnych serii i rotację zapasów.

110. Kontrola wydajności i bilans ilościowy powinny być prowadzone, o ile to konieczne, w celu upewnienia się, że nie ma odchyłeń przekraczających dopuszczalne granice.

111. Operacje z użyciem różnych produktów mogą być prowadzone jednocześnie lub przemiennie w tych samych pomieszczeniach tylko wtedy, gdy nie istnieje ryzyko pomieszania produktów bądź zanieczyszczeń krzyżowych.

112. Na każdym etapie wytwarzania produkty i materiały powinny być chronione przed zanieczyszczeniami mikrobiologicznymi i innymi.

113. W czasie pracy z materiałami lub produktami stałymi należy przedsięwziąć specjalne środki ostrożności, zabezpieczające przed powstawaniem i rozprzestrzenianiem się pyłu, szczególnie w przypadku materiałów silnie działających lub uczulających.

114. Podczas procesu wytwarzania wszystkie materiały, pojemniki zawierające produkty luzem, główne elementy aparatury oraz, gdy to wskazane, także pomieszczenia powinny być opatrzone etykietą lub inaczej identyfikowane z podaniem produktu lub materiału tam wytwarzanego, jego mocy lub dawki, jeżeli ma to zastosowanie, oraz numeru serii. Jeżeli jest to możliwe, należy także określić etap produkcji.

115. Etykiety stosowane do oznakowania pojemników, urządzeń i pomieszczeń powinny być czytelne, jednoznaczne i mieć określony format, ustalony przez wytwórcę. Dopuszczalne jest dodatkowe stosowanie kolorów na etykietach w celu oznakowania statusu (np. kwarantanna, zaakceptowane, odrzucone, czyste, ...).

116. Należy przeprowadzać kontrole potwierdzające, że rurociągi oraz inne elementy urządzeń stosowane do transportu produktów pomiędzy różnymi obszarami połączone są we właściwy sposób.

117. Należy unikać odstępstw od ustalonych procedur lub instrukcji. Jeżeli pojawi się jakieś odchylenie, powinno ono być pisemnie zatwierdzone przez osobę upoważnioną oraz dział kontroli jakości, jeżeli jest to uzasadnione.

118. Dostęp do pomieszczeń produkcyjnych powinien być zastrzeżony dla pracowników upoważnionych.

119. Należy unikać wytwarzania produktów nieleczniczych w pomieszczeniach i w urządzeniach przeznaczonych do wytwarzania produktów leczniczych.

120. Materiały wyjściowe i produkty nie mogą być zanieczyszczone innymi materiałami i produktami. Możliwość przypadkowego zanieczyszczenia krzyżowego powstaje w sytuacji niekontrolowanego wydostawania się pyłów, gazów, par, aerozoli lub organizmów z przetwarzanych materiałów i produktów oraz z pozostałości zalegających w urządzeniach i na odzieży pracowników.

Do najbardziej niebezpiecznych zanieczyszczeń należą: materiały silnie uczulające, preparaty biologiczne zawierające żywe organizmy, niektóre hormony, związki cytotoksyczne oraz inne materiały silnie działające. Obecność zanieczyszczeń ma największe znaczenie w przypadku produktów podawanych w formie iniekcji bądź w dużych dawkach, bądź długotrwale.

121. Należy zapobiegać zanieczyszczeniom krzyżowym, stosując odpowiednie środki techniczne lub organizacyjne, a w szczególności:

- 1) prowadzenie produkcji w oddzielnych pomieszczeniach (wymagane zwłaszcza dla produktów, takich jak: penicyliny, żywe szczepionki, żywe preparaty bakteryjne i niektóre preparaty biologiczne) lub stosowanie metody kampanijnej (rozdzielenie w czasie) połączone z odpowiednim czyszczeniem pomieszczeń i urządzeń;
- 2) stosowanie odpowiednich śluz i wyciągów powietrznych;
- 3) zmniejszanie ryzyka zanieczyszczenia powodowanego przez recyrkulację lub zawracanie nieużywanego lub niewystarczająco oczyszczonego powietrza;
- 4) pozostawianie odzieży ochronnej wewnątrz pomieszczeń, gdzie przetwarzane są produkty szczególnie zagrożone zanieczyszczeniem krzyżowym;
- 5) stosowanie procedur czyszczenia i odkażania o sprawdzonej skuteczności;
- 6) stosowanie hermetycznych urządzeń produkcyjnych;
- 7) wykrywanie pozostałości i oznaczanie urządzeń etykietami pozwalającymi stwierdzić, czy urządzenie jest, czy nie jest oczyszczone.

122. Środki zapobiegające zanieczyszczeniom krzyżowym i ich skuteczność powinny być okresowo sprawdzane, zgodnie z ustalonymi procedurami.

123. Badania walidacyjne powinny być prowadzone zgodnie z określonymi procedurami. Wyniki i wnioski powinny być dokumentowane.

124. W czasie wdrażania nowego przepisu wytwarzania lub nowej metody wytwarzania należy wykazać jej przydatność do rutynowego przetwarzania. Należy udowodnić, że określony proces, w którym używa się określonych materiałów i urządzeń, prowadzi w powtarzalny sposób do otrzymania produktu wymaganej jakości.

125. Istotne zmiany wprowadzane do procesu wytwarzania, łącznie ze wszystkimi zmianami, dotyczącymi stosowanych urządzeń lub materiałów, które mogą wpłynąć na jakość produktu lub powtarzalność procesu, muszą podlegać walidacji.

126. Procesy i procedury powinny być okresowo poddawane krytycznej rewalidacji, aby zapewnić, że nadal umożliwiają one osiągnięcie zamierzonych rezultatów.

127. Pracownicy dokonujący zakupów materiałów wyjściowych powinni posiadać wiedzę na temat tych materiałów i ich dostawców.

128. Materiały wyjściowe powinny być kupowane wyłącznie od zatwierdzonych dostawców wymienionych w odpowiednich specyfikacjach, a jeżeli to możliwe, bezpośrednio od producenta. Zalecane jest omówienie z dostawcami specyfikacji, ustalonych przez wytwórcę dla materiałów wyjściowych. Wskazane jest przedyskutowanie przez wytwórcę i dostawcę wszystkich aspektów dotyczących produkcji i kontroli materiałów wyjściowych, włącznie ze sposobami ich traktowania, etykietowania, pakowania, jak również z procedurami reklamacji i odrzucania.

129. Przy każdej dostawie należy sprawdzać, czy opakowanie i plomby pojemników nie zostały naruszone oraz czy dokument dostawy jest zgodny z etykietami dostawcy.

130. Jeżeli jedna dostawa materiału składa się z różnych serii, każda seria musi być oddzielnie traktowana przy pobieraniu prób, badaniu i zwalnianiu.

131. Materiały wyjściowe, przechowywane w pomieszczeniach magazynowych, muszą być odpowiednio oznakowane. Etykiety powinny zawierać co najmniej następujące informacje:

- 1) ustaloną nazwę produktu oraz, gdy ma to zastosowanie, kod wewnętrzny;
- 2) numer serii nadany przy odbiorze;
- 3) status danego materiału (np. w trakcie kwarantanny, w trakcie badań, zwolniony, odrzucony);
- 4) jeżeli jest to potrzebne, termin ważności lub termin ponownego badania.

Jeżeli system magazynowania w danej wytwórni jest w pełni skomputeryzowany, powyższe informacje nie muszą znajdować się w czytelnej formie na etykietach.

132. Powinny istnieć odpowiednie procedury lub środki zapewniające identyfikację zawartości każdego pojemnika z materiałem wyjściowym. Pojemniki z materiałem luzem, z których pobrano próby, powinny być oznakowane.

133. Można używać tylko materiałów wyjściowych zwolnionych przez dział kontroli jakości, w okresie ich ważności.
134. Materiały wyjściowe powinny być odważane (odmierzone) tylko przez wyznaczone osoby, zgodnie z pisemną procedurą, aby zapewnić, że właściwe materiały zostały dokładnie odważone (odmierzone) do czystych i prawidłowo oznakowanych pojemników.
135. Każdy z odważanych (odmierzanych) materiałów i jego masa lub objętość powinny być niezależnie sprawdzone, a wynik tej kontroli powinien być zapisany.
136. Materiały odważone (odmierzone) do produkcji jednej serii powinny być przechowywane razem i wyraźnie oznakowane.
137. Przed rozpoczęciem każdej operacji należy zapewnić, że obszar pracy i urządzenia są czyste i wolne od materiałów wyjściowych, produktów, pozostałości produktów oraz dokumentów niewymaganych do przeprowadzenia bieżącej operacji.
138. Produkty pośrednie oraz produkty luzem powinny być przechowywane w odpowiednich warunkach.
139. Krytyczne procesy powinny podlegać walidacji.
140. Powinny być przeprowadzane i rejestrowane niezbędne kontrole procesu i środowiska.
141. Każde istotne odchylenie od oczekiwanej wydajności powinno być rejestrowane i badane.
142. Do zakupu, sposobu postępowania i kontroli bezpośrednich i drukowanych materiałów opakowaniowych stosuje się odpowiednio zasady określone w ust. 128-136.
143. Materiały drukowane powinny być przechowywane w odpowiednio bezpiecznych warunkach, aby uniemożliwić dostęp osób nieupoważnionych. Pocięte etykiety i inne materiały drukowane luzem powinny być przechowywane i transportowane w oddzielnych, zamkniętych pojemnikach w celu uniemożliwienia ich pomieszania. Materiały opakowaniowe powinny być wydawane tylko przez upoważnionych pracowników, według zatwierdzonych procedur.
144. Każda dostawa bądź seria bezpośrednich lub drukowanych materiałów opakowaniowych powinna otrzymać specjalny numer lub znak identyfikacyjny.
145. Przetknięte lub zdeaktualizowane materiały opakowaniowe bezpośrednio lub drukowane powinny być zniszczone, a ten fakt udokumentowany.
146. Ustalając plan operacji pakowania należy zwrócić szczególną uwagę na zmniejszenie do minimum ryzyka zanieczyszczeń krzyżowych oraz pomieszania lub zamiany produktów. Różne produkty nie mogą być pakowane w bliskim sąsiedztwie, jeżeli nie odbywa się to w przegrodzonych pomieszczeniach.
147. Przed rozpoczęciem pakowania należy zapewnić, że obszar pracy, linie pakowania, maszyny drukujące i inny sprzęt są czyste i wolne od wszelkich produktów, materiałów i dokumentów, poprzednio używanych i niepotrzebnych do przeprowadzenia bieżącej operacji. Oczyszczanie linii powinno odbywać się według odpowiedniej listy kontrolnej.
148. Wszystkie stanowiska lub linie pakowania powinny być oznakowane nazwą produktu i numerem pakowanej serii.
149. Wszystkie produkty i materiały opakowaniowe, które mają być używane, powinny być podczas dostawy do oddziału pakowania sprawdzone co do ilości, tożsamości i zgodności z instrukcjami pakowania.
150. Pojemniki przeznaczone do napełniania powinny być czyste. Należy zwracać szczególną uwagę na unikanie i usuwanie wszelkich zanieczyszczeń, takich jak fragmenty szkła lub metalu.
151. Etykietowanie powinno następować niezwłocznie po napełnieniu i zamknięciu opakowań. Jeżeli tak nie jest, powinno się zastosować odpowiednie procedury zabezpieczające przed pomieszczeniem lub błędnym etykietowaniem produktów.
152. Prawidłowość każdej operacji drukowania (np. numerów kodowych, terminów ważności) wykonanej oddzielnie lub w ciągu procesu pakowania powinna być sprawdzona i udokumentowana. Należy zwrócić szczególną uwagę na drukowanie wykonywane ręcznie, które powinno być sprawdzane w regularnych odstępach czasu.
153. Używanie ciętych etykiet lub wykonywanie nadruków poza linią pakowania wymaga szczególnej uwagi. Stosowanie etykiet w rolach jest korzystniejsze niż stosowanie etykiet ciętych, ze względu na mniejsze ryzyko pomyłki.
154. Należy kontrolować, czy elektroniczne czytniki kodu, liczniki etykiet i podobne urządzenia pracują prawidłowo.
155. Informacje drukowane i wytłaczane na materiałach opakowaniowych powinny być wyraźne i odporne na blaknięcie lub ścieranie.
156. Kontrola produktów na linii podczas pakowania powinna obejmować sprawdzanie co najmniej:
- 1) ogólnego wyglądu opakowań;
 - 2) kompletności opakowań;
 - 3) prawidłowości zastosowanych produktów i materiałów opakowaniowych;
 - 4) prawidłowości nadruków;
 - 5) prawidłowości funkcjonowania urządzeń monitorujących linię pakowania.

Próbki pobrane z linii pakowania nie powinny być ponownie dołączane do serii.

157. Produkty, których dotyczyło niespodziewane zdarzenie losowe, mogą być dołączane do serii dopiero po dodatkowej kontroli, zbadaniu i zatwierdzeniu przez osoby upoważnione. Należy przechowywać szczegółowy zapis takiej operacji.

158. Każda istotna lub nietypowa rozbieżność występująca w bilansie pomiędzy zużytymi ilościami produktu luzem i drukowanych materiałów opakowaniowych a liczbą wyprodukowanych opakowań jednostkowych produktu powinna być dokładnie zbadana i wyjaśniona przed zwolnieniem produktu do obrotu.

159. Po zakończeniu pakowania wszystkie niewykorzystane materiały opakowaniowe opatrzone numerem serii powinny zostać zniszczone, a fakt ten zapisany. Materiały nieoznakowane numerem serii mogą być zwrócone do magazynu zgodnie z zatwierdzoną procedurą.

160. Produkty końcowe powinny być poddane kwarantannie do czasu ich ostatecznego zwolnienia do obrotu, w warunkach ustalonych przez wytwórcę.

161. Produkty końcowe zwolnione do obrotu powinny być przechowywane jako nadające się do użycia, w warunkach określonych przez wytwórcę.

162. Materiały i produkty odrzucone powinny być wyraźnie oznakowane i przechowywane oddzielnie. Powinny być one albo zwrócone dostawcy albo przerobione lub zniszczone. Każde z powyższych działań musi być zatwierdzone i udokumentowane przez upoważnionych pracowników.

163. Przerabianie produktów odrzuconych powinno być stosowane wyjątkowo. Przerabianie jest dopuszczalne wyłącznie, pod warunkiem że nie będzie miało wpływu na jakość produktu końcowego, zostaną spełnione wymagania specyfikacji i jeżeli będzie wykonane zgodnie z określoną i zatwierdzoną procedurą, po ocenie związanego z tym ryzyka. Należy prowadzić rejestr przypadków przerabiania produktów.

164. Wprowadzenie całości lub części poprzednich serii spełniających wymagania jakościowe do serii tego samego produktu na określonym etapie wytwarzania powinno być wcześniej zatwierdzone. Odzyskiwanie produktu musi być prowadzone zgodnie z określoną procedurą i po dokonaniu oceny związanego z tym ryzyka, włącznie z możliwym wpływem na okres ważności. Fakt odzyskania produktów musi być udokumentowany.

165. Dział kontroli jakości powinien rozważyć potrzebę dodatkowej kontroli każdego przerabianego produktu końcowego i produktu końcowego, do którego był dołączony produkt odzyskany.

166. Produkty, które zostały zwrócone z rynku, gdzie znajdowały się poza kontrolą wytwórcy, powinny zostać zniszczone, z wyjątkiem sytuacji, kiedy ich jakość jest niewątpliwie zadowalająca; wówczas można rozważyć ich ponowne wprowadzenie do obrotu, zmianę etykiet lub odzyskanie w kolejnej serii po ocenie przez dział kontroli jakości, zgodnie z pisemną procedurą. Ocena powinna uwzględniać charakter produktu, specjalne warunki przechowywania, o ile są wymagane, stan i historię produktu, a także czas, który upłynął od zwolnienia produktu do obrotu. Jeżeli pojawiają się jakiegokolwiek wątpliwości co do jakości produktu, nie powinien być on ponownie zwalniany do obrotu lub użycia, nawet wówczas gdy jest możliwe odzyskanie składników aktywnych w podstawowym procesie chemicznego przerabiania. Każda podjęta decyzja powinna zostać odpowiednio udokumentowana.

CZEŚĆ VI

KONTROLA JAKOŚCI

167. Kontrola jakości obejmuje pobieranie prób, specyfikacje, badania, a także organizację, dokumentację i procedury zwalniania do obrotu zapewniające, że wszystkie wymagane badania są przeprowadzane oraz że materiały nie są zwalniane do użycia ani produkty do obrotu i sprzedaży, zanim ich jakość nie zostanie oceniona jako zadowalająca. Kontrola jakości dotyczy również wszystkich decyzji mających wpływ na jakość produktu. Niezależność działu kontroli jakości od działu produkcji jest warunkiem niezbędnym do prawidłowego wykonywania zadań kontroli jakości.

168. Wytwórca powinien posiadać dział kontroli jakości, który musi być niezależny od innych działów i zarządzany przez osobę o odpowiednich kwalifikacjach i doświadczeniu. Dział kontroli jakości powinien dysponować jednym lub kilkoma laboratoriami oraz odpowiednimi środkami umożliwiającymi efektywne i wiarygodne przeprowadzanie badań.

169. Do zadań działu kontroli jakości należy w szczególności: opracowywanie, walidacja i stosowanie procedur kontroli jakości, przechowywanie prób archiwalnych materiałów i produktów, zapewnianie prawidłowego oznakowania pojemników zawierających materiały i produkty, badanie stabilności produktów oraz uczestniczenie w postępowaniach wyjaśniających dotyczących reklamacji związanych z jakością produktów.

Wszystkie czynności powinny być prowadzone zgodnie z pisemnymi procedurami i udokumentowane.

170. Ocena produktu końcowego powinna obejmować wszystkie istotne czynniki, takie jak: warunki produkcji, wyniki kontroli procesu, przegląd dokumentacji wytwarzania, sprawdzenie zgodności ze specyfikacją produktu końcowego i badanie opakowania końcowego.

171. Pracownicy działu kontroli jakości powinni mieć wstęp do pomieszczeń produkcyjnych w celu pobierania prób i wykonywania badań.

172. Pomieszczenia i urządzenia laboratoriów powinny spełniać ogólne i specjalne wymagania dotyczące pomieszczeń i wyposażenia działu kontroli jakości.

173. Kwalifikacje pracowników, pomieszczenia i wyposażenie laboratoriów kontroli jakości powinny być odpowiednie do zadań wynikających z rodzaju i zakresu operacji wytwórczych. Korzystanie z innych laboratoriów spoza wytwórni jest dopuszczalne w szczególnych przypadkach, które należy zapisać w protokołach kontroli jakości.

174. Dokumentacja laboratoryjna musi być zgodna z zasadami określonymi w części IV. Część dokumentacji, która dotyczy kontroli jakości, powinna być łatwo dostępna dla działu kontroli jakości. Są to:

- 1) specyfikacje;
- 2) procedury pobierania prób;
- 3) procedury i zapisy badań (włącznie z dziennymi zapisami pracy i dziennikami laboratoryjnymi);
- 4) raporty analityczne i świadectwa;
- 5) dane dotyczące kontroli środowiska, o ile są wymagane;
- 6) raporty walidacji metod badania, o ile są wymagane;
- 7) procedury i protokoły kalibracji urządzeń pomiarowych i konserwacji sprzętu.

175. Wszystkie dokumenty kontroli jakości, związane z raportem serii, powinny być przechowywane przez rok po upływie terminu ważności danej serii i co najmniej przez pięć lat po zwolnieniu serii przez osobę wykwalifikowaną.

176. Dokumenty zawierające dane dotyczące np. wydajności procesu, kontroli środowiska, wyników badań analitycznych powinny być tak sporządzane i przechowywane, aby pozwalały na ocenę charakteru ich zmian w czasie.

177. Oryginalne dokumenty, takie jak dzienniki lub sprawozdania laboratoryjne, powinny być przechowywane i łatwo dostępne.

178. Pobieranie prób powinno odbywać się według zatwierdzonych pisemnych procedur, które opisują:

- 1) stosowaną metodę pobierania;
- 2) rodzaj stosowanego sprzętu;
- 3) wielkość próby, która ma być pobrana;
- 4) instrukcje dotyczące przeznaczenia pobranej próby;
- 5) rodzaj i wymagania dla pojemnika, do którego pobiera się próby;
- 6) sposób oznakowania pojemników, z których pobrano próby;
- 7) specjalne środki ostrożności, związane z pobieraniem prób materiałów sterylnych lub szkodliwych dla zdrowia;
- 8) warunki przechowywania;
- 9) instrukcje mycia i przechowywania urządzeń do pobierania prób.

179. Próby archiwalne powinny być reprezentatywne dla serii materiałów lub produktów, z której zostały pobrane. Mogą być też pobierane próby w celu kontroli przebiegu ważnych etapów procesu (np. na początku lub końcu procesu).

180. Pojemniki z próbami powinny być oznaczone etykietami zawierającymi informacje o zawartości, numerze serii, czasie pobrania próby. Pojemniki, z których pobrano próby, powinny być zidentyfikowane.

181. Próby archiwalne pobrane z każdej serii produktów końcowych powinny być przechowywane w opakowaniach końcowych, w wymaganych warunkach, co najmniej przez rok od upływu terminu ważności, nie krócej jednak niż przez 3 lata. Próby materiałów wyjściowych (innych niż rozpuszczalniki, gazy i woda) powinny być przechowywane przez okres przynajmniej dwóch lat od momentu zwolnienia produktu do obrotu, jeżeli tylko pozwala na to ich stabilność. Wielkość prób archiwalnych materiałów i produktów powinna umożliwiać przeprowadzenie przynajmniej jednego pełnego badania.

182. Metody analityczne powinny być zwalidowane. Wszystkie wykonywane badania opisane w dokumentacji będącej podstawą wydania pozwolenia na wprowadzenie do obrotu powinny być wykonywane zgodnie z zatwierdzonymi metodami.

183. Uzyskiwane wyniki powinny być rejestrowane i sprawdzane w celu upewnienia się o ich zgodności. Wszystkie obliczenia powinny być krytycznie oceniane.

184. Przeprowadzane badania powinny być zapisane, a zapis powinien zawierać co najmniej:

- 1) nazwę materiału lub produktu oraz, o ile ma to zastosowanie, postać farmaceutyczną i dawkę (moc, stężenie itp.);
- 2) numer serii, nazwę wytwórcy lub dostawcy;
- 3) odesłania do odpowiednich specyfikacji i procedur wykonywania badań;
- 4) wyniki badań, włącznie z obserwacjami i obliczeniami oraz odniesienia do świadectw analiz;
- 5) daty przeprowadzanych badań;
- 6) inicjały osób, które wykonywały badania;
- 7) inicjały osób, które sprawdzały badania i obliczenia;

- 8) jednoznaczne oświadczenie o zwolnieniu lub odrzuceniu (bądź o innej decyzji) potwierdzone datą i podpisem wyznaczonej osoby odpowiedzialnej.
185. Wszystkie kontrole procesu, także prowadzone w pomieszczeniach produkcyjnych i wykonywane przez pracowników zatrudnionych przy produkcji muszą być wykonywane zgodnie z metodami zatwierdzonymi przez dział kontroli jakości. Wyniki wszystkich badań należy zapisywać.
186. Należy zwrócić szczególną uwagę na jakość odczynników laboratoryjnych, szkła miarowego, roztworów, wzorców i pożywek hodowlanych. Powinny one być przygotowywane zgodnie z pisemnymi procedurami.
187. Odczynniki laboratoryjne przeznaczone do długoterminowego stosowania powinny być oznaczone datą przygotowania i podpisem osoby, która je przygotowała. Data ważności i specjalne warunki przechowywania odczynników nietrwałych i pożywek hodowlanych powinny być wpisane na etykietce.
- Dla roztworów mianowanych powinna być dodatkowo podana ostatnia data wzorcowania i określone miano.
188. Jeżeli jest to niezbędne, na pojemnikach zawierających substancje używane do badań kontrolnych (np. odczynniki lub wzorce) powinna znajdować się data ich przyjęcia (dostawy) oraz wskazówki dotyczące stosowania i przechowywania. W pewnych przypadkach może być konieczne przeprowadzenie badań identyfikacyjnych lub innych badań odczynników po ich otrzymaniu lub przed użyciem.
189. Zwierzęta używane do badań materiałów lub produktów powinny być, jeżeli ma to zastosowanie, poddane kwarantannie przed badaniem. Powinny być utrzymywane i kontrolowane w sposób zapewniający przydatność do przeznaczonego stosowania. Zwierzęta powinny być identyfikowane i należy prowadzić rejestry dokumentujące historię prowadzonych na nich badań.

CZĘŚĆ VII

WYTWARZANIE I ANALIZY NA ZLECENIE

190. Przepisy części VII dotyczą odpowiedzialności wytwórców wobec ministra właściwego do spraw zdrowia wydającego pozwolenie na dopuszczenie produktu leczniczego do obrotu i Głównego Inspektora Farmaceutycznego wydającego zezwolenie na wytwarzanie. Nie odnoszą się natomiast do odrębnych uregulowań określających odpowiedzialność zleceniodawców i zleceniobiorców wobec nabywców produktów leczniczych.
191. Wytwarzanie i analizy na zlecenie muszą być prawidłowo określone, uzgodnione i kontrolowane w celu uniknięcia nieporozumień, w wyniku których mógłby powstać produkt lub opracowanie o niedostatecznej jakości. Pisemna umowa pomiędzy zleceniodawcą i zleceniobiorcą musi jednoznacznie określać obowiązki każdej ze stron oraz sposób, w jaki osoba wykwalifikowana, odpowiedzialna za zwolnienie każdej serii produktu, wykonuje zadania związane z jej odpowiedzialnością.
192. Umowa dotycząca wytwarzania lub analiz objętych zleceniem powinna również określać związane z tym uzgodnienia techniczne.
193. Wszystkie ustalenia dotyczące wytwarzania i analiz na zlecenie, a także wszystkich proponowanych zmian odnośnie do uzgodnień technicznych lub innych powinny być zgodne z wymaganiami pozwolenia danego produktu.
194. Zleceniodawca jest odpowiedzialny za ocenę kompetencji zleceniobiorcy do prawidłowego wykonania zleconej pracy i za zapewnienie w umowie, że wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania będą przestrzegane.
195. Zleceniodawca powinien dostarczyć zleceniobiorcy informacje konieczne do prawidłowego przeprowadzenia zleconych prac. Prace muszą przebiegać zgodnie z wymaganiami ustalonymi przy wydawaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz z innymi wymaganiami obowiązujących przepisów. Zleceniodawca powinien się upewnić, że zleceniobiorca jest świadomy wszelkich problemów związanych z produktem lub wykonywaną w związku z nim pracą, mogących stwarzać u zleceniobiorcy zagrożenie dla pomieszczeń, urządzeń lub innych produktów.
196. Zleceniodawca powinien upewnić się, że wszystkie wytworzone produkty i dostarczane mu przez zleceniobiorcę materiały są zgodne ze specyfikacjami oraz że produkty były zwolnione do obrotu przez osobę wykwalifikowaną.
197. Zleceniobiorca musi posiadać odpowiednie pomieszczenia i urządzenia, wiedzę i doświadczenie, a także dysponować kompetentnymi pracownikami. Wytwarzanie na zlecenie może być podjęte wyłącznie przez wytwórcę posiadającego zezwolenie na wytwarzanie produktów leczniczych.
198. Zleceniobiorca powinien upewnić się, że wszystkie produkty i dostarczane materiały są odpowiednie do swojego przeznaczenia.
199. Zleceniobiorca nie może przekazywać stronie trzeciej jakiegokolwiek pracy powierzonej mu w ramach zawartej umowy bez uprzedniej oceny i akceptacji nowych ustaleń przez zleceniodawcę. Ustalenia pomiędzy zleceniobiorcą i stroną trzecią powinny gwarantować udostępnienie wszelkich informacji dotyczących wytwarzania lub analizy w taki sam sposób jak pomiędzy zleceniodawcą i zleceniobiorcą.
200. Zleceniobiorca nie powinien podejmować działalności mogącej mieć ujemny wpływ na jakość produktu wytwarzanego lub analizowanego na zlecenie zleceniodawcy.
201. Umowa zlecenia określa zobowiązania obu stron odnoszące się do wytwarzania i kontroli produktu. Postanowienia techniczne umowy powinny być opracowane przez osoby posiadające wiedzę w zakresie technologii postaci leku, analizy i Dobrej Praktyki Wytwarzania. Wszystkie ustalenia odnośnie do wytwarzania i analizy

powinny być zgodne z wymaganiami ustalonymi przy wydawaniu pozwolenia na wprowadzenie do obrotu i zaakceptowane przez obie strony.

202. Umowa powinna określać sposób, w jaki osoba wykwalifikowana, zwalnająca serię produktu do obrotu, upewnia się, że każda seria była wytworzona i zbadana zgodnie z wymaganiami ustalonymi przy dopuszczeniu do obrotu.

203. Umowa powinna określać, kto jest odpowiedzialny za zakup materiałów, ich badanie i zwalnianie, podjęcie produkcji, kontrolę jakości (w tym także kontrolę procesu), pobieranie prób i wykonywanie analiz. W przypadku analiz wykonywanych na zlecenie, umowa powinna określać, która ze stron pobiera próby w pomieszczeniach wytwórcy.

204. Zapisy dotyczące wytwarzania, analiz i dystrybucji oraz próby archiwalne powinny być przechowywane w dostępnym dla zleceniodawcy miejscu. Wszystkie dokumenty istotne dla oceny jakości produktu w przypadku reklamacji lub podejrzenia wady muszą być dostępne i wyszczególnione w procedurach postępowania z produktami wadliwymi i procedurach wycofywania z rynku, posiadanych przez zleceniodawcę.

205. Umowa powinna zezwalać zleceniodawcy na wizytowanie pomieszczeń, którymi dysponuje zleceniobiorca.

CZEŚĆ VIII

REKLAMACJE I WYCOFYWANIE PRODUKTU

206. Wszystkie reklamacje oraz inne informacje związane z ewentualną wadliwością produktu muszą być uważnie zbadane, zgodnie z zasadami określonymi w pisemnych procedurach. Zgodnie z § 10 rozporządzenia powinien być opracowany system szybkiego i skutecznego wycofywania produktów o stwierdzonej lub domniemanej wadliwości.

207. Należy wyznaczyć osobę odpowiedzialną za postępowanie w przypadku reklamacji i decyzje o środkach, które należy podjąć. Pracownik ten powinien mieć do dyspozycji odpowiednio liczny zespół pracowników. Jeżeli pracownik ten nie jest osobą wykwalifikowaną, wówczas osoba wykwalifikowana powinna być powiadamiana o każdej reklamacji, postępowaniu wyjaśniającym lub wycofaniu produktu.

208. Powinny być opracowane pisemne procedury, opisujące działania, jakie muszą być podjęte, łącznie z możliwością wycofania produktu, w przypadku reklamacji dotyczącej prawdopodobnej wady produktu.

209. Każda reklamacja dotycząca wady produktu powinna zostać szczegółowo udokumentowana oraz dokładnie zbadana. Osoba odpowiedzialna za kontrolę jakości powinna być włączona w badanie tych problemów.

210. W przypadku stwierdzenia lub podejrzenia wady w serii produktu, należy rozważyć sprawdzenie innych serii w celu określenia, czy one także zawierają produkty wadliwe. W szczególności należy zbadać inne serie, mogące zawierać przerobioną, wadliwą serię.

211. Wszystkie decyzje i środki podjęte w związku z reklamacją powinny być dokumentowane i zawierać wskazania odpowiednich raportów serii.

212. Rejestry reklamacji powinny być regularnie przeglądane w celu wychwycenia specyficznych lub powtarzających się problemów wymagających uwagi i ewentualnie wycofania produktów będących na rynku.

213. W przypadku gdy wytwórca rozważa podjęcie działań w następstwie podejrzenia wadliwej produkcji, zepsucia się produktu lub jakichkolwiek innych poważnych wad jakości produktu, powinien powiadomić o tym Głównego Inspektora Farmaceutycznego.

214. Powinna zostać wyznaczona osoba odpowiedzialna za przeprowadzenie i koordynację wycofywania produktu. Osoba ta powinna mieć do dyspozycji wystarczającą liczbę pracowników do odpowiednio szybkiego wycofania produktów. Osoba ta powinna być niezależna od działów sprzedaży i marketingu. Jeżeli nie jest osobą wykwalifikowaną, to powinna powiadomić osobę wykwalifikowaną o przeprowadzeniu każdej operacji wycofywania produktu.

215. Powinny istnieć pisemne procedury wycofywania produktów z rynku, które należy regularnie przeglądać i uaktualniać.

216. Operacje wycofywania produktu z rynku powinny być rozpoczynane bezzwłocznie i możliwe do podjęcia w każdym czasie.

217. Odpowiednie władze wszystkich krajów, w których produkty mogły być rozprowadzone, powinny zostać natychmiast poinformowane o zamierzonym wycofaniu produktu z powodu wady stwierdzonej lub podejrzonej.

218. Dokumenty dotyczące dystrybucji produktów powinny być łatwo dostępne dla osoby odpowiedzialnej za wycofanie. Powinny zawierać informacje o hurtowniach i klientach zaopatrywanych bezpośrednio (z adresami, telefonami lub numerami faksów w czasie i poza czasem pracy, numerami serii i dostarczonymi ilościami). Dotyczy to także produktów wyeksportowanych i prób dla lekarzy.

219. Produkty wycofane powinny być oznakowane i przechowywane oddzielnie, w bezpiecznym miejscu, do czasu podjęcia decyzji o ich dalszym przeznaczeniu.

220. Przebieg procesu wycofywania powinien być dokumentowany, a po jego zakończeniu należy opracować sprawozdanie końcowe zawierające bilans wydanych i odzyskanych ilości produktów.

221. Skuteczność procedury wycofywania produktów z obrotu powinna być okresowo oceniana.

CZEŚĆ IX

INSPEKCJE WEWNĘTRZNE

222. Inspekcje wewnętrzne powinny być prowadzone w celu kontrolowania wprowadzenia i przestrzegania wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania oraz w celu wskazania koniecznych działań korygujących.

223. Powinien być ustalony program regularnego weryfikowania zgodności pracy pracowników i funkcjonowania pomieszczeń, urządzeń, dokumentacji, produkcji, kontroli jakości, dystrybucji produktów leczniczych, procedur reklamacji i wycofywania oraz systemu inspekcji wewnętrznych z zasadami zapewnienia jakości.

224. Inspekcje wewnętrzne powinny być prowadzone w sposób szczegółowy i niezależny przez wyznaczone, kompetentne osoby z wytwórni. Mogą także być wykonywane niezależne audyty przez ekspertów z zewnątrz.

225. Powinny być prowadzone zapisy ze wszystkich inspekcji wewnętrznych. Zapisy powinny obejmować wszystkie obserwacje z inspekcji i propozycje działań korygujących. Oświadczenia o deklarowanych działaniach następczych powinny być zapisane.

Dział II

WYMAGANIA SZCZEGÓŁOWE

CZĘŚĆ I

WYTWARZANIE STERYLNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Wytwarzanie sterylnych produktów leczniczych podlega specjalnym wymaganiom mającym na celu zminimalizowanie ryzyka zanieczyszczeń mikrobiologicznych oraz zanieczyszczeń cząstkami stałymi i pirogenami. Wytwarzanie musi przebiegać zgodnie z ustalonymi i zwalidowanymi procedurami i procesami technologicznymi. Stopień pewności co do osiągnięcia jałowości oraz innych aspektów jakości nie może opierać się wyłącznie na kontroli ostatniego etapu procesu lub kontroli jakości produktu gotowego.

Przepisy części I nie regulują szczegółowych metod oznaczania czystości mikrobiologicznej i zanieczyszczeń cząstkami mechanicznymi z powietrza i powierzchni, w tym zakresie stosuje się normy CEN/ISO.

1. Wytwarzanie produktów sterylnych powinno odbywać się w pomieszczeniach czystych, do których pracownicy i wyposażenie oraz materiały są wprowadzane przez śluzy powietrzne. Pomieszczenia czyste powinny być utrzymane w odpowiednich standardach czystości. Powietrze powinno być dostarczane przez filtry o odpowiedniej skuteczności.

2. Poszczególne czynności związane z przygotowaniem składników, przygotowaniem produktu i napełnianiem powinny przebiegać w oddzielnych pomieszczeniach w obrębie obszaru czystego.

Wytwarzanie produktów sterylnych dzieli się na dwie kategorie: pierwsza, w której produkt jest sterylizowany na końcu, oraz druga, w której czynności są prowadzone aseptycznie na wszystkich lub niektórych etapach.

3. Pomieszczenia czyste, w których wytwarzane są produkty sterylne, są klasyfikowane w zależności od wymaganej charakterystyki środowiska. Dla każdej operacji wytwórczej wymagany jest odpowiedni poziom czystości środowiska, co ma na celu zminimalizowanie ryzyka zanieczyszczenia produktu lub stosowanych materiałów cząstkami lub mikroorganizmami.

W celu spełnienia w tych pomieszczeniach wymagań dotyczących czystości powietrza, należy je określić "w działaniu" i "w spoczynku". Jako stan "w spoczynku" rozumiana jest sytuacja, gdy zainstalowane są wszystkie urządzenia produkcyjne i znajdują się one w stanie gotowości do podjęcia czynności, ale obsługa nie jest obecna w pomieszczeniach. Stan "w działaniu" to sytuacja, gdy wszystkie urządzenia funkcjonują w odpowiedni sposób i są obsługiwane przez odpowiednią, przewidzianą liczbę pracowników.

Przy wytwarzaniu sterylnych produktów farmaceutycznych wyróżnia się cztery klasy czystości powietrza:

- 1) klasa A: wydzielona strefa, w której wykonywane są czynności największego ryzyka, np. napełnianie, zamykanie korkami, wykonywanie aseptycznych połączeń, oraz miejsce, gdzie znajdują się otwarte ampułki i fiolki. Zwykle odpowiednie warunki pracy zapewnia laminarny przepływ powietrza. Systemy laminarnego przepływu powietrza powinny zapewnić jednorodną szybkość przepływu powietrza w miejscu pracy - $0,45 \text{ m/s} \pm 20\%$ (wartość zalecana);
- 2) klasa B: przy produkcji aseptycznej i napełnianiu strefa ta stanowi środowisko otaczające dla klasy A;
- 3) klasy C i D: pomieszczenia czyste, w których przeprowadza się mniej krytyczne etapy wytwarzania produktów sterylnych.

Klasyfikację cząstek zawartych w powietrzu dla powyższych klas czystości przedstawia tabela:

Klasa	W spoczynku (b)		W działaniu	
	maksymalna dopuszczalna liczba cząstek / m ³ o wymiarze równym lub większym niż:			
	0,5 µm	5 µm	0,5 µm	5 µm
A	3.500	0	3.500	0
B(a)	3.500	0	350.000	2.000
C(a)	350.000	2.000	3.500.000	20.000
D(a)	3.500.000	20.000	nieokreślona (c)	nieokreślona (c)

(a) w celu uzyskania klas B, C, D liczba wymian powietrza powinna być uzależniona od wielkości pomieszczenia, wyposażenia i liczby pracowników w pomieszczeniu. System powietrza dla klas A, B i C powinien być wyposażony w odpowiednie filtry, takie jak HEPA,

- (b) wytyczne dla maksymalnej dozwolonej liczby cząstek "w spoczynku" odpowiadają wartościom obowiązującym w USA (United States Federal Standard 209 E) i normom ISO w następujący sposób: klasy A i B odpowiadają klasie 100, M 3.5, ISO 5; klasa C odpowiada klasie 10.000, M 5.5, ISO 7 i klasa D odpowiada klasie 100.000, M 6.5, ISO 8,
- (c) wymagania i limity dla tych pomieszczeń zależą od charakteru prowadzonych tam operacji.

Przykładowe czynności, które mogą być wykonywane w pomieszczeniach określonej klasy, podano w tabeli:

Klasa	Przykładowe czynności wykonywane dla produktów z końcową sterylizacją
A	Napełnianie produktami, kiedy występuje wyjątkowe ryzyko
C	Przygotowanie roztworów, kiedy występuje wyjątkowe ryzyko. Napełnianie produktami
D	Przygotowanie roztworów i składników do późniejszego napełniania

Klasa	Przykładowe czynności wykonywane przy produkcji aseptycznej
A	Przygotowanie i napełnianie aseptyczne
C	Przygotowanie roztworów, które będą filtrowane
D	Postępowanie z komponentami po myciu

Liczba cząstek podana w tabeli dla stanu "w spoczynku" powinna być uzyskana po krótkim czasie oczyszczania powietrza (15-20 min., wartość zalecana) po zakończeniu operacji, gdy w pomieszczeniu nie ma już ludzi. Liczba cząstek dla klasy A przedstawiona w tabeli dla stanu "w działaniu" powinna być zachowywana w strefie bezpośrednio otaczającej produkt zawsze wtedy, gdy produkt lub otwarte opakowanie jest narażone na kontakt ze środowiskiem zewnętrznym. Dopuszczalny jest fakt, że nie zawsze jest możliwe wykazanie zgodności z obowiązującymi standardami dotyczącymi liczby cząstek w miejscu napełniania, z powodu tworzenia cząstek lub kropeł z samego produktu.

4. W celu kontroli liczby cząstek w różnych klasach czystości pomieszczenia te powinny być monitorowane podczas wykonywania w nich czynności produkcyjnych.

5. W pomieszczeniach, w których prowadzi się procesy aseptyczne, monitorowanie mikrobiologiczne powinno być prowadzone z dużą częstotliwością, z zastosowaniem następujących metod: płytek sedymentacyjnych, pobierania objętościowych prób powietrza oraz prób z powierzchni (np. wymazy lub płytki kontaktowe). Pobieranie prób w pomieszczeniach, w których aktualnie przebiega produkcja, nie powinno przeszkadzać w ochronie strefy. Podczas przeglądu dokumentacji serii przy zwalnianiu do obrotu produktu końcowego powinny być brane pod uwagę wyniki uzyskane z monitorowania. Kontrola czystości pracowników i pomieszczeń powinna być prowadzona po wykonaniu operacji krytycznych.

Poza czynnościami produkcyjnymi, monitorowanie zanieczyszczeń mikrobiologicznych, wymagane jest również po walidacji systemu, czyszczeniu i sanityzacji.

Zalecane limity w monitorowaniu zanieczyszczeń mikrobiologicznych pomieszczeń czystych w działaniu

Klasa	Zalecane limity zanieczyszczeń mikrobiologicznych (a)			
	próbka powietrza cfu/m ³	płytki używane w metodzie sedymentacyjnej (średnica 90 mm) cfu/4godz. (b)	płytki odciskowe (średnica 55 mm) cfu/płytkę	odciski palców (dłoń w rękawiczce z 5 palcami) cfu/rękawiczkę
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

(a) - wartości średnie,

(b) - poszczególne płytki stosowane w metodzie sedymentacyjnej mogą być wystawione przez okres krótszy niż 4 godziny.

6. Dla wyników uzyskiwanych podczas monitorowania dotyczącego zanieczyszczeń mikrobiologicznych i zanieczyszczeń cząstkami należy ustalić odpowiednie limity alarmowe i limity działania. Jeżeli limity te zostaną przekroczone, należy stosować działania korygujące opisane w procedurach operacyjnych.

7. Jeżeli w celu zminimalizowania interwencji ludzkiej w obszarach przetwarzania produktów wytwarzanych aseptycznie stosowana jest technologia izolatora, umożliwiająca obniżenie ryzyka pochodzącego z otoczenia, to izolator i środowisko otaczające powinny być zaprojektowane w taki sposób, aby zapewnić wymaganą jakość powietrza w poszczególnych strefach izolatora.

Obszar wewnątrz izolatora jest lokalną strefą dla czynności wysokiego ryzyka, chociaż nawiew laminarny powietrza nie musi istnieć w obszarze pracy wszystkich takich urządzeń. Klasa czystości powietrza wymaganego dla środowiska otaczającego zależy od projektu izolatora i jego zastosowania. Powietrze to powinno być kontrolowane i

dla procesów aseptycznych powinno odpowiadać co najmniej klasie czystości D, ponieważ przenoszenie materiałów do i na zewnątrz izolatora jest czynnością stanowiącą jedno z największych, potencjalnych źródeł zanieczyszczenia.

8. Izolatory powinny być stosowane wyłącznie po odpowiedniej walidacji. Walidacja powinna uwzględniać wszystkie krytyczne czynniki pracy izolatora, np. jakość powietrza wewnątrz i na zewnątrz izolatora, sanityzację izolatora, proces przenoszenia materiałów, a także jego integralność.

9. Monitorowanie powinno być prowadzone w sposób ciągły i obejmować częste badanie szczelności izolatora i systemu rękawic i rękawów.

10. Urządzenia służące do pracy zgodnie z techniką formowania-napełniania-zatapiania są maszynami, w których podczas jednego ciągłego procesu są formowane, napełniane i zatapiane pojemniki z termoplastycznego granulatu. Urządzenia służące do pracy zgodnie z techniką formowania-napełniania-zatapiania, stosowane w produkcji aseptycznej, powinny być wyposażone w skuteczny nawiew powietrza klasy A. Mogą one być zainstalowane w otoczeniu co najmniej klasy C, przy jednoczesnym stosowaniu przez pracowników ubioru odpowiedniego dla klasy A/B.

Warunki otoczenia powinny odpowiadać wymaganiom dotyczącym zanieczyszczeń drobnoustrojami oraz cząstkami nieożywionymi dla stanu "w spoczynku" i wyłącznie wymaganiom dla cząstek zdolnych do życia "w działaniu".

Urządzenia służące do pracy tą technologią, stosowane przy wytwarzaniu produktów przeznaczonych do końcowej sterylizacji, powinny być zainstalowane w środowisku co najmniej klasy D.

Z powodu specyfiki tej technologii należy zwrócić uwagę co najmniej na:

- 1) projekt i kwalifikacje urządzenia;
- 2) walidację i powtarzalność procesów czyszczenia w miejscu (CIP) i sterylizacji w miejscu (SIP);
- 3) środowisko otaczające pomieszczenia czyste, w którym umiejscowione są urządzenia;
- 4) szkolenie pracowników i ich odzież;
- 5) interwencje w obszarze krytycznym dotyczące urządzeń, łącznie ze wszystkimi pracami montażowymi, prowadzonymi w sposób sterylny, przed rozpoczęciem napełniania.

11. Przygotowanie składników i większości produktów sterylizowanych końcowo powinno być wykonywane co najmniej w środowisku o klasie czystości D, w celu obniżenia poziomu zanieczyszczenia mikrobiologicznego i zanieczyszczenia cząstkami, dopuszczalnego przed filtracją i sterylizacją. Gdy istnieje podwyższone zagrożenie mikrobiologicznego zanieczyszczenia produktu (np. gdy produkt jest dobrą pożywką dla wzrostu mikroorganizmów, musi być przechowywany dłuższy czas przed sterylizacją lub wytwarzany w otwartych naczyniach), przygotowanie składników, i produktów powinno odbywać się w środowisku klasy C.

Napełnianie pojemników produktami sterylizowanymi końcowo powinno odbywać się w środowisku co najmniej klasy C.

Gdy istnieje podwyższone ryzyko zanieczyszczenia produktu przez środowisko, np. gdy czynności związane z napełnianiem przebiegają powoli lub gdy pojemniki mają szyjki zakończone otworami o dużej średnicy, albo też gdy z konieczności upływa kilka sekund pomiędzy napełnieniem pojemników i ich szczelnym zamknięciem, wówczas napełnianie pojemników powinno przebiegać pod nawiewem laminarnym (klasa A) w środowisku co najmniej klasy C. Przygotowanie i napełnianie pojemników maści, kremów, zawiesin i emulsji powinno przebiegać w środowisku klasy C, przed końcową sterylizacją.

12. Po umyciu komponenty powinny być przechowywane w środowisku o czystości powietrza co najmniej klasy D. Prace ze sterylnymi materiałami wyjściowymi lub komponentami powinny przebiegać w strumieniu sterylnego powietrza (klasa A), w otoczeniu klasy B, jeżeli materiały te nie są później poddawane sterylizacji lub filtracji przez filtry zatrzymujące mikroorganizmy.

Przygotowanie roztworów, które mają być poddane filtracji sterylizującej, powinno być wykonywane w klasie C; jeżeli nie będą filtrowane, przygotowanie materiałów i produktów powinno być wykonywane w środowisku klasy A, w otoczeniu środowiska klasy B.

Przygotowanie i aseptyczne rozlewanie produktów powinny przebiegać w klasie A, w otoczeniu klasy B.

Przed całkowitym zamknięciem przemieszczanie częściowo zamkniętych pojemników, jak to stosuje się przy liofilizacji, powinno odbywać się w klasie A w otoczeniu klasy B albo w szczelnie zamkniętych pojemnikach (tacach transportowych) w klasie B.

Przygotowanie i napełnianie pojemników sterylnymi maściami, kremami, zawiesinami i emulsjami powinno przebiegać w klasie A, w otoczeniu klasy B, wówczas gdy produkt jest wystawiony na działanie otoczenia i nie jest następnie filtrowany.

13. W pomieszczeniach czystych powinna przebywać jak najmniejsza liczba pracowników; jest to szczególnie ważne podczas procesów aseptycznych. Kontrole i inspekcje należy, o ile to możliwe, przeprowadzać z zewnątrz pomieszczeń czystych.

14. Wszyscy pracownicy zatrudnieni w pomieszczeniach czystych (łącznie z tymi, którzy są odpowiedzialni za czyszczenie i konserwację) powinni być regularnie szkoleni w zakresie wymagań prawidłowego wytwarzania produktów sterylnych. Szkolenie powinno obejmować zasady higieny i podstawowe wiadomości z mikrobiologii.

Gdy niezbędne jest wprowadzenie do pomieszczeń czystych osób nieprzeszkolonych (np. ekip budowlanych lub konserwatorskich), należy je poinstruować i objąć nadzorem.

15. Pracownicy zatrudnieni przy wytwarzaniu materiału z tkanek zwierzęcych lub z hodowli drobnoustrojów, innych niż używane w bieżących procesach produkcyjnych, nie powinni mieć wstępu do obszarów, w których prowadzi się produkcję sterylną, o ile nie postępowali zgodnie z rygorystycznie i jednoznacznie określonymi procedurami dotyczącymi wejścia.

16. Konieczny jest wysoki poziom higieny osobistej i czystości pracowników. Pracownicy biorący udział w wytwarzaniu produktów sterylnych powinni być poinstruowani o obowiązku zgłaszania wszystkich przypadków, które mogą stanowić dodatkowe źródło zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Wskazane są okresowe kontrole stanu zdrowia. Wyznaczona, kompetentna osoba powinna decydować o określonych działaniach w stosunku do pracowników, którzy mogą stanowić zagrożenie mikrobiologiczne.

17. Zmiana odzieży i mycie powinno przebiegać zgodnie z pisemnymi procedurami, celem zminimalizowania zanieczyszczenia odzieży stosowanej w pomieszczeniach czystych, a także celem zapobiegania wprowadzaniu zanieczyszczeń do pomieszczeń czystych.

18. W pomieszczeniach czystych nie powinno się nosić zegarków, biżuterii ani stosować makijażu.

19. Rodzaj odzieży i jej jakość powinny być dostosowane do rodzaju procesu i klasy czystości miejsca pracy. Należy ją nosić w sposób zabezpieczający produkt przed zanieczyszczeniem.

Wymagania dla poszczególnych klas czystości są następujące:

- 1) klasa D: włosy na głowie i brodzie powinny być zakryte. Należy używać zwykłej odzieży ochronnej i odpowiednich butów lub ochraniaczy. Należy stosować odpowiednie środki, aby zapobiegać wszelkim zanieczyszczeniom pomieszczeń czystych przez czynniki pochodzące z zewnątrz;
- 2) klasa C: włosy na głowie i brodzie oraz wąsy powinny być zakryte. Należy nosić jedno- lub dwuczęściowy kombinezon z rękawami ściągniętymi na przegubach i z wysokim kołnierzem oraz odpowiednie buty lub ochraniacze na buty. Odzież i obuwie nie powinny być źródłem włókien lub cząstek;
- 3) klasa A/B: nakrycie głowy powinno całkowicie przykrywać włosy na głowie, brodę i wąsy. Nakrycie głowy powinno być wsunięte pod kołnierz kombinezonu. Twarz powinna być osłonięta maską ochronną, aby zapobiegać rozsiewaniu kropelek. Należy nosić wyjałowione, nietalkowane rękawice gumowe lub plastikowe i wyjałowione lub zdezynfekowane obuwie. Nogawki spodni powinny być wsunięte do wnętrza obuwia, a mankiety rękawów pod rękawice. Odzież ochronna nie powinna być potencjalnym źródłem włókien lub cząstek.

20. Zewnętrzna odzież nie powinna być wnoszona do przebieralni prowadzących do pomieszczeń klasy B i C. Czysta jałowa odzież ochronna (sterylizowana lub odpowiednio sanityzowana) powinna być dostarczona każdemu pracownikowi w klasie A/B na każdy okres pracy lub co najmniej raz dziennie, jeżeli uzasadniają to wyniki monitorowania czystości odzieży. Rękawice powinny być regularnie dezynfekowane podczas pracy. Maski i rękawice powinny być zmieniane przynajmniej przed każdą sesją pracy w pomieszczeniu tej klasy.

21. Odzież przeznaczona do noszenia w pomieszczeniach czystych powinna być prana i chroniona tak, aby nie powodować gromadzenia się dodatkowych zanieczyszczeń, które później mogą być rozsiewane. Te czynności powinny przebiegać zgodnie z pisemnymi procedurami. Wskazane jest pranie tej odzieży w oddzielnych pralniach. Włókna uszkodzone przez nieodpowiednie pranie lub wyjaławianie mogą zwiększać ryzyko rozsiewania cząstek.

22. W pomieszczeniach czystych wszystkie odkryte powierzchnie powinny być gładkie, szczelne i nieuszkodzone, w celu zmniejszenia możliwości rozsiewania i gromadzenia się cząstek oraz drobnoustrojów i umożliwienia skutecznego stosowania środków czyszczących i dezynfekcyjnych.

23. W celu ograniczenia gromadzenia się kurzu i ułatwienia czyszczenia, w pomieszczeniach czystych nie powinno być trudno dostępnych miejsc. Liczba wystających krawędzi, półek, szafek i urządzeń powinna być jak najmniejsza. Drzwi powinny być zaprojektowane w taki sposób, aby nie miały powierzchni trudnych do wyczyszczenia. Nie należy stosować drzwi przesuwanych.

24. Maskujące płyty sufitowe powinny być uszczelnione w celu zabezpieczenia pomieszczeń czystych przed zanieczyszczeniami z przestrzeni ponad sufitem.

25. Rury i przewody oraz inne elementy należy instalować w taki sposób, aby nie było miejsc trudno dostępnych i powierzchni, które są trudne do wyczyszczenia.

26. W pomieszczeniach, w których są prowadzone operacje aseptyczne (klasa A/B), umieszczanie zlewów i otwartych odpływów jest zabronione. W pomieszczeniach innych klas pomiędzy maszyną lub zlewem a odpływem powinny być zainstalowane zamknięcia syfonowe. Odpływowe studzienki podłogowe w pomieszczeniach czystych o niższej klasie czystości powinny być zaopatrzone w syfony lub inne zamknięcia wodne zapobiegające cofaniu się wody.

27. Przebieralnie powinny być zaprojektowane jako śluzy, zabezpieczające fizyczny rozdział różnych etapów zmiany odzieży i zmniejszające do minimum zanieczyszczenia mikrobiologiczne i mechaniczne odzieży ochronnej. Pomieszczenia te powinny być skutecznie wentylowane filtrowanym powietrzem. Powietrze w ostatniej części przebieralni powinno być tej samej klasy czystości co klasa czystości pomieszczenia produkcyjnego "w spoczynku",

do którego przebieralnia prowadzi. Wskazane są oddzielne przebieralnie dla osób wchodzących i wychodzących z pomieszczeń czystych. Umywalnie powinny znajdować się w wyłącznie w pierwszej części przebieralni.

28. Drzwi śluzy nie powinny otwierać się jednocześnie. System blokad wewnętrznych i sygnałów ostrzegawczych wizualnych lub dźwiękowych powinien zabezpieczać przed możliwością otwarcia więcej niż jednych drzwi jednocześnie.

29. Filtrowane powietrze powinno być dostarczane w ilości gwarantującej utrzymanie nadciśnienia i przepływu powietrza w kierunku do otaczających pomieszczeń o niższej klasie czystości, dla wszystkich warunków operacyjnych. Powinna być skuteczna wymiana powietrza w danym obszarze. Różnica ciśnień pomiędzy sąsiadującymi pomieszczeniami o różnych klasach czystości powietrza powinna wynosić 10-15 paskali (wartości zalecane). Szczególną uwagę należy zwrócić na ochronę stref największego ryzyka, tj. środowiska otaczającego otwarty produkt i czyste komponenty. Różne zalecenia dotyczące dostarczanego powietrza i zróżnicowania ciśnień mogą wymagać modyfikacji, gdy jest to konieczne ze względu na pewne materiały, np. patogenne, wysoce toksyczne, radioaktywne lub żywy materiał wirusowy lub bakteryjny albo też produkty pochodzenia wirusowego i bakteryjnego. Dekontaminacja pomieszczeń i powietrza opuszczającego pomieszczenia czyste może być konieczna w przypadku operacji stwarzających zagrożenie dla środowiska.

30. Należy wykazać, że przepływ powietrza nie stwarza ryzyka zanieczyszczenia produktu, np. należy zapewnić, że przepływ powietrza nie powoduje rozsiewania cząstek, pochodzących od osób, czynności lub maszyn do stref podwyższonego ryzyka dla produktu.

31. Powinien istnieć system ostrzegawczy, wskazujący na uszkodzenie instalacji wentylacyjnej dostarczającej powietrze. Należy zamontować wskaźniki różnicy ciśnień pomiędzy pomieszczeniami, tam gdzie te różnice są istotne. Wartości różnicy ciśnień powinny być regularnie rejestrowane lub dokumentowane w inny sposób.

32. Transportery taśmowe nie powinny przechodzić przez ściany oddzielające pomieszczenia czyste klasy A lub B od pomieszczeń produkcyjnych o niższej klasie czystości powietrza, z wyjątkiem sytuacji, gdy pas jest wyjąławiany w sposób ciągły (np. w tunelu sterylizacyjnym).

33. Sposób zainstalowania i obsługi urządzeń powinny być zaprojektowane w taki sposób, aby wszystkie czynności, zabiegi konserwacyjne i naprawy mogły być wykonywane, w miarę możliwości, z zewnątrz pomieszczeń czystych. Gdy wymagana jest sterylizacja, należy ją przeprowadzać po powtórnym, kompletnym zmontowaniu aparatury, gdy tylko jest to możliwe.

34. Jeżeli konserwacja urządzeń jest przeprowadzana w obrębie pomieszczenia czystego, a wymagane normy czystości lub aseptyczności nie zostały zachowane w trakcie pracy, pomieszczenie powinno zostać wyczyszczone, zdezynfekowane lub wysterylizowane, tam gdzie jest to potrzebne, przed wznowieniem produkcji.

35. Stacje uzdatniania wody i systemy jej dystrybucji powinny być zaprojektowane, skonstruowane i konserwowane w taki sposób, aby zapewnić źródło wody o odpowiedniej jakości. Nie powinny one działać poza zaprojektowanymi dla nich granicami wydajności. Woda do iniekcji powinna być produkowana, przechowywana i rozprowadzana w sposób zapobiegający wzrostowi drobnoustrojów, np. przez stałą cyrkulację w temperaturze powyżej 70° C.

36. Wszystkie urządzenia, takie jak: sterylizatory, systemy uzdatniania i filtracji powietrza, filtry wentylujące ("oddechowe") i filtry gazowe, systemy uzdatniania, generowania, przechowywania i dystrybucji wody, powinny być walidowane i konserwowane zgodnie z ustalonym planem. Ich włączenie do ponownego użycia powinno być zatwierdzone.

37. Pomieszczenia czyste powinny być dokładnie czyszczone i regularnie sanityzowane, zgodnie z pisemnym programem. W przypadku stosowania środków dezynfekcyjnych należy używać więcej niż jednego ich rodzaju. Należy prowadzić regularne monitorowanie skuteczności środków dezynfekcyjnych, w celu wykrycia rozwoju opornych szczepów bakteryjnych.

38. Czystość stosowanych środków dezynfekcyjnych i detergentów powinna być monitorowana w celu wykrycia zanieczyszczeń mikrobiologicznych. Roztwory powinny być przechowywane w czystych pojemnikach przez ograniczony czas, jeżeli nie były wyjąławione. Środki dezynfekcyjne i detergenty stosowane w pomieszczeniach klasy A i B powinny być sterylizowane przed użyciem.

39. Do zwalczania zanieczyszczeń mikrobiologicznych w trudno dostępnych miejscach pomieszczeń czystych mogą być wykorzystywane środki dezynfekcyjne w postaci gazowej (fumigacja).

40. Na wszystkich etapach produkcji, włączając etapy przed sterylizacją, powinny być podejmowane działania prowadzące do zmniejszenia ilości zanieczyszczeń.

41. Przygotowanie produktów pochodzenia mikrobiologicznego i napełnianie pojemników tymi preparatami nie powinno być wykonywane w obszarach przeznaczonych do wytwarzania innych produktów leczniczych. Po inaktywacji szczepionki zawierające zabite mikroorganizmy lub ich ekstrakty mogą być rozlewane w tych samych pomieszczeniach co inne sterylne produkty lecznicze.

42. Walidacja procesu aseptycznego powinna obejmować symulację procesu z zastosowaniem pożywki (napełnianie pożywką). Wybór pożywki powinien być dokonany z uwzględnieniem postaci farmaceutycznej produktu oraz selektywności, klarowności, stężenia i możliwości sterylizacji pożywki. Badanie symulacyjne procesu powinno naśladować, tak dokładnie jak to jest możliwe, rutynowy proces aseptycznego wytwarzania i obejmować wszystkie

krytyczne, następujące po sobie etapy wytwarzania. Powinno się również brać pod uwagę różne interwencje mogące pojawić się podczas normalnej produkcji, jak również najgorsze możliwe warunki prowadzenia procesu (warunki najgorszego przypadku). Badania symulacyjne procesu powinny być wykonane jako walidacja wstępna z trzema kolejnymi, zakończonymi pozytywnie doświadczeniami symulacyjnymi dla każdej zmiany pracowników. Badania symulacyjne procesu powinny być powtarzane w określonych odstępach czasu i po każdej istotnej modyfikacji instalacji wentylacyjnej, sprzętu, procesu i liczby zmian pracowników. Badania symulacyjne każdego procesu powinny być powtarzane dwa razy w roku dla każdej zmiany pracowników. Liczba pojemników napełnionych pożywką powinna być wystarczająca, aby umożliwić wiarygodną ocenę. Dla małych serii liczba pojemników napełnionych pożywką powinna być przynajmniej równa wielkości serii. Celem powinno być osiągnięcie zerowego wzrostu, ale dopuszczalny jest poziom zanieczyszczeń mniejszy niż 0,1% przy 95% poziomie ufności. Wytwórca powinien ustalić limity alarmowe i limity interwencji. Przyczyny każdego zanieczyszczenia powinny być zbadane.

43. Prowadzenie walidacji nie może stanowić zagrożenia dla procesu produkcyjnego.

44. Źródła wody, urządzenia do jej uzdatniania oraz uzdatniona woda powinny być badane regularnie w celu zbadania zanieczyszczeń chemicznych i biologicznych i, jeżeli ma to zastosowanie, endotoksyn. Należy przechowywać dokumentację wyników monitorowania oraz zapisy podjętych działań korygujących.

45. Czynności wykonywane w pomieszczeniach czystych, zwłaszcza w trakcie operacji aseptycznych, powinny być ograniczone do minimum, a poruszanie się pracowników powinno odbywać się w sposób zorganizowany i kontrolowany w celu uniknięcia uwalniania się nadmiaru cząstek i mikroorganizmów, związanego ze zwiększoną aktywnością. Temperatura i wilgotność powietrza w pomieszczeniach nie powinna być nadmiernie wysoka z powodu rodzaju noszonej odzieży.

46. Zanieczyszczenia mikrobiologiczne materiałów wyjściowych powinny być minimalne. Specyfikacje powinny zawierać wymagania dotyczące czystości mikrobiologicznej, jeżeli taka potrzeba została wykazana przez wyniki monitorowania poziomu zanieczyszczeń.

47. W czystych pomieszczeniach należy zmniejszyć do minimum liczbę pojemników i materiałów wykazujących skłonność do odszczepiania włókien.

48. Gdy ma to zastosowanie, należy podjąć środki w celu zminimalizowania zanieczyszczeń cząstkami produktu końcowego.

49. Po ostatnim etapie procesu czyszczenia należy postępować z komponentami, pojemnikami i wyposażeniem w taki sposób, aby nie doszło do ponownego ich zanieczyszczenia.

50. Przerwy pomiędzy myciem, suszeniem i sterylizacją komponentów, pojemników i wyposażenia, a także przerwy pomiędzy ich sterylizacją i użyciem powinny być możliwie krótkie. Powinien zostać ustalony limit czasowy odpowiedni do warunków przechowywania.

51. Czas od rozpoczęcia przygotowania roztworu do jego sterylizacji lub sączenia przez filtry bakteryjne powinien być jak najkrótszy. Należy określić maksymalny dopuszczalny limit czasu dla każdego produktu, uwzględniając jego skład oraz zalecaną metodę przechowywania.

52. Zanieczyszczenia mikrobiologiczne produktu przed sterylizacją powinny być monitorowane. Należy ustalić dopuszczalną granicę poziomu zanieczyszczeń występujących bezpośrednio przed sterylizacją, związaną ze skutecznością stosowanej metody sterylizacji. Kiedy ma to zastosowanie, należy monitorować nieobecność pirogenów. Wszystkie roztwory, a w szczególności płyny infuzyjne o dużej objętości, powinny być wyjaławiane przez filtrację bezpośrednio przed napełnianiem.

53. Komponenty, pojemniki, wyposażenie i wszystkie inne przedmioty potrzebne w pomieszczeniu czystym, gdzie prowadzi się operacje aseptyczne, powinny być sterylizowane i przekazywane do pomieszczenia czystego poprzez dwustronne sterylizatory, wmontowane w ścianę. W niektórych warunkach mogą być stosowane inne, równoważne im procedury służące temu samemu celowi, tj. zapewniające brak zanieczyszczeń. Niepalne gazy powinny być filtrowane za pomocą filtrów zatrzymujących drobnoustroje.

54. Skuteczność każdej nowej procedury powinna być walidowana i rewalidowana w regularnych odstępach czasu lub gdy wprowadzona jest istotna zmiana w procesie lub urządzeniach.

55. Wszystkie procesy sterylizacji powinny być walidowane. Szczególną uwagę należy zwrócić na metody sterylizacji nieopisane w aktualnym wydaniu Farmakopei Europejskiej, a także na sterylizację produktów, niebędących prostymi roztworami wodnymi lub olejowymi. Gdy jest to możliwe, należy stosować sterylizację termiczną parą wodną. W każdej sytuacji sterylizacja musi przebiegać zgodnie z tym, co zadeklarowano w dokumentacji dopuszczenia do obrotu i zezwoleniu na wytwarzanie.

56. Przed zastosowaniem każdej metody sterylizacji należy wykazać jej przydatność dla danego produktu i skuteczność dla wszystkich części i rodzaju sterylizowanego załadunku poprzez przedstawienie pomiarów fizycznych i, gdzie ma to zastosowanie, biologicznych wskaźników. Walidację procesu powinno się weryfikować zgodnie z ustalonym programem przynajmniej raz w roku i w przypadku wprowadzania istotnych zmian. Zapisy powinny być przechowywane.

57. Aby sterylizacja była skuteczna, należy cały materiał poddać działaniom określonym w wymaganiach, a cały proces zaprojektować tak, aby zapewnić spełnienie wymagań.
58. Dla wszystkich procesów sterylizacyjnych należy ustalić zwalidowane konfiguracje ładunku.
59. Stosowanie wskaźników biologicznych należy traktować jako dodatkową metodę śledzenia procesu sterylizacji. Powinny być one przechowywane i stosowane zgodnie z instrukcjami wytwórców, a ich jakość powinna być sprawdzana przez stosowanie kontroli pozytywnych.
- Jeżeli używane są wskaźniki biologiczne, należy stosować specjalne środki ostrożności w celu uniknięcia wprowadzenia zanieczyszczeń mikrobiologicznych pochodzących ze wskaźników.
60. Każdy koszyk, taca lub inny pojemnik, zawierający produkty lub materiały poddawane sterylizacji, powinien posiadać wyraźną etykietę z nazwą, numerem serii i informacją, czy był już sterylizowany. Mogą być stosowane wskaźniki, takie jak taśma autoklawowa, jeżeli ma to zastosowanie, aby wskazać, czy seria (lub część serii) została poddana sterylizacji. Wskaźniki informują o przeprowadzeniu sterylizacji, ale nie świadczą o sterylności serii.
61. Zapisy dotyczące sterylizacji powinny być dostępne dla każdego cyklu sterylizacyjnego. Powinny być one zatwierdzone jako część procedury zwalniania serii.
62. Każdy cykl sterylizacji termicznej powinien być zapisany w postaci wykresu przebiegu temperatury w czasie, w odpowiedniej skali, albo za pomocą innego urządzenia o odpowiedniej dokładności i precyzji. Usytuowanie czujników temperatury zastosowanych do kontroli lub zapisów powinno być określone podczas walidacji i, tam gdzie to ma zastosowanie, porównane z drugim niezależnym czujnikiem temperatury umieszczonym w tym samym miejscu.
63. Wskaźniki chemiczne lub biologiczne mogą być stosowane, ale nie powinny zastępować pomiarów fizycznych.
64. Mierzenie czasu sterylizacji należy rozpocząć po osiągnięciu wymaganej temperatury przez całość sterylizowanego ładunku. Czas ten musi być ustalony dla każdego typu sterylizowanego ładunku.
65. W czasie oziębiania, po zakończeniu fazy wysokiej temperatury w cyklu sterylizacyjnym, należy podjąć środki ostrożności zapobiegające zanieczyszczeniu wysterylizowanego wsadu. Każdy płyn lub gaz zastosowany do chłodzenia, kontaktujący się z produktem, powinien być wysterylizowany, chyba że można wykazać, że nieszczelne pojemniki nie będą dopuszczone do użytku.
66. Podczas procesu sterylizacji parą wodną zarówno temperatura, jak i ciśnienie powinno być monitorowane. Aparatura do regulacji powinna być niezależna od aparatury monitorującej, a także od urządzeń rejestrujących. Gdy stosowane systemy regulacyjne i monitorujące są zautomatyzowane, muszą być zwalidowane, aby zapewnić, że są spełnione wymagania krytyczne dla skuteczności procesu sterylizacji. Usterki w systemie i błędy cyklu powinny być przez ten system rejestrowane i obserwowane przez operatora. Odczyty niezależnych mierników temperatury powinny być rutynowo sprawdzane i porównywane z wykresem zarejestrowanym podczas sterylizacji. Jeżeli w dnie komory sterylizacyjnej znajduje się odpływ skroplin, może być konieczne rejestrowanie temperatury w tym miejscu. Należy często sprawdzać szczelność komory sterylizacyjnej, jeżeli część cyklu sterylizacji prowadzona jest pod próżnią.
67. Materiały lub produkty przeznaczone do sterylizacji, które nie znajdują się w szczelnych pojemnikach, powinny być opakowane w materiał umożliwiający usunięcie powietrza oraz penetrację pary, ale zabezpieczający przed ponownym zanieczyszczeniem po sterylizacji. Wszystkie części sterylizowanego ładunku powinny mieć kontakt z czynnikiem sterylizującym przez wymagany okres czasu, w wymaganej temperaturze.
68. Należy zapewnić, aby para stosowana do sterylizacji była odpowiedniej jakości i nie zawierała domieszek, które mogłyby spowodować zanieczyszczenie produktu lub urządzenia.
69. Urządzenia do sterylizacji termicznej na sucho powinny mieć obieg powietrza wewnątrz komory i utrzymywać nadciśnienie, aby zapobiegać dopływowi do komory sterylizacyjnej niesterylizowanego powietrza z otoczenia. Powietrze dopływające do komory powinno przepływać przez filtry HEPA (high-efficiency particle accumulator). Jeżeli proces sterylizacji suchym, gorącym powietrzem ma na celu usunięcie pirogenów, jako część procesów walidacyjnych, wymagane są testy kontrolne z użyciem endotoksyn.
70. Sterylizacja radiacyjna jest głównie używana w przypadku materiałów i produktów wrażliwych na wysoką temperaturę. Wiele produktów leczniczych i niektóre materiały opakowaniowe są wrażliwe na promieniowanie jonizujące, dlatego też stosowanie tej metody możliwe jest tylko w przypadku doświadczonego potwierdzenia braku efektów szkodliwych. Naświetlanie promieniowaniem ultrafioletowym nie jest zwykle uznawane za metodę sterylizacji.
71. Podczas sterylizacji powinna być mierzona dawka promieniowania. Do pomiarów tych powinny być używane dozymetry, których wskazania, niezależnie od dawki promieniowania, umożliwiają ilościowy pomiar dawki pochłoniętej przez produkt. Dozymetry powinny być umieszczone w sterylizowanym ładunku w odpowiedniej liczbie i dostatecznie blisko siebie, aby zapewnić, że zawsze jest jeden dozymetr w komorze. Dozymetry plastikowe mogą być używane tylko w ustalonym czasie od momentu kalibracji. Absorbancja dozymetru powinna być odczytana w krótkim czasie po ekspozycji na promieniowanie.
72. Wskaźniki biologiczne mogą być stosowane tylko jako kontrola dodatkowa.

73. Procedury walidacji powinny zapewniać, że badano wpływ zmian gęstości załadunku na skuteczność sterylizacji.
74. Procedury postępowania z materiałami sterylizowanymi powinny zabezpieczać przed pomieszaniem materiałów napromienionych i nienapromienionych. Każde opakowanie powinno być opatrzone wrażliwym na promieniowanie wskaźnikiem barwnym odróżniającym opakowanie przed i po napromienianiu.
75. Całkowita dawka promieniowania powinna być wprowadzona w ciągu określonego wcześniej przedziału czasowego.
76. Sterylizacja tlenkiem etylenu powinna być stosowana tylko wówczas, gdy inne metody nie są możliwe do zastosowania. Walidacja procesu powinna wykazać, że gaz nie działa szkodliwie na produkt, a warunki i czas odgazowywania pozwalają na usunięcie pozostałości gazu oraz produktów reakcji do ustalonych, dopuszczalnych granic dla danego materiału lub produktu.
77. Istotny jest bezpośredni kontakt gazu z komórkami drobnoustrojów. Należy podjąć środki ostrożności, aby uniknąć możliwości, że organizmy będą znajdować się wewnątrz kryształów lub wysuszonego białka. Rodzaj i ilość materiałów opakowaniowych może mieć znaczący wpływ na proces sterylizacji.
78. Przed ekspozycją na gaz materiały powinny być doprowadzone do wilgotności i temperatury wymaganej dla tego procesu. Powinno zbilansować się czas uzyskania wymaganej wilgotności i temperatury wobec potrzeby skrócenia czasu przed sterylizacją.
79. Każdy cykl sterylizacji powinien być kontrolowany odpowiednimi wskaźnikami biologicznymi, rozmieszczonymi w odpowiedniej liczbie w całym załadunku. Uzyskane wyniki powinny stanowić część raportu serii.
80. Dla każdego cyklu sterylizacyjnego należy prowadzić zapisy dotyczące: czasu trwania całego cyklu, ciśnienia, temperatury i wilgotności wewnątrz komory podczas procesu oraz stężenia i całkowitej ilości użytego gazu. Ciśnienie i temperatura powinny być rejestrowane na wykresie podczas całego cyklu. Zapisy te powinny stanowić część raportu serii.
81. Po sterylizacji załadunek komory powinien być przechowywany w sposób kontrolowany, w warunkach zapewniających odpowiednie wentylowanie, pozwalające zmniejszyć pozostałości gazu i produkty reakcji do określonego poziomu. Proces ten powinien być zwalidowany.
82. Sama filtracja nie jest uznawana za wystarczającą, jeżeli możliwa jest sterylizacja w końcowym pojemniku. Z metod obecnie dostępnych preferowana jest sterylizacja parą. Jeżeli produkty nie mogą być sterylizowane w opakowaniach bezpośrednich, roztwory lub ciecze mogą być filtrowane do wysterylizowanych pojemników przez sterylne filtry o wielkości porów 0,22 µm (lub mniejszych) lub o równoważnych możliwościach zatrzymywania drobnoustrojów. Takie filtry mogą usuwać większość bakterii i grzybów pleśniowych, ale nie wszystkie wirusy lub mykoplazmy. Należy rozważyć zastosowanie procesów sterylizacji termicznej jako uzupełnienie filtracji.
83. Z uwagi na potencjalne dodatkowe ryzyko, jakie niesie metoda filtracji w porównaniu z innymi metodami sterylizacji, wskazana może być druga filtracja poprzez kolejny wysterylizowany filtr zatrzymujący drobnoustroje, bezpośrednio przed napełnianiem. Końcowa sterylizacja przez filtrację powinna być przeprowadzona tak blisko miejsca napełniania, jak tylko jest to możliwe.
84. Odszczepianie włókien przez filtry powinno być minimalne.
85. Integralność filtra sterylizującego powinna być sprawdzona przed użyciem i potwierdzona natychmiast po każdym zakończeniu procesu filtracji odpowiednią metodą, np. testem pęcherzykowym, dyfuzyjnym albo ciśnieniowym. Podczas walidacji należy określić czas potrzebny do przesączenia znanej objętości roztworu i różnicę ciśnień na membranie filtracyjnej. Każde znaczące odstępstwa stwierdzone podczas rutynowego wytwarzania powinny zostać zapisane i zbadane. Wyniki kontroli należy rejestrować i dołączyć do raportu serii. Integralność filtrów dla krytycznych gazów i filtrów oddechowych powinna być potwierdzana w odpowiednich przedziałach czasowych.
86. Ten sam filtr nie powinien być stosowany dłużej niż przez jeden dzień pracy, jeżeli możliwość dłuższego stosowania nie została zwalidowana.
87. Filtr nie powinien oddziaływać na produkt poprzez usuwanie składników z produktu lub uwalnianie substancji do produktu.
88. Pojemniki z produktami sterylnymi powinny być zamykane według zwalidowanych metod. Pojemniki zamykane drogą zatapiania, np. ampułki szklane lub plastikowe, powinny być w 100% poddawane badaniom na szczelność. Szczelność innych pojemników powinna być kontrolowana zgodnie z odpowiednimi procedurami przez badanie próby reprezentatywnej.
89. W pojemnikach zamykanych próżniowo należy kontrolować utrzymanie próżni po odpowiednim, wcześniej określonym czasie.
90. Pojemniki napełnione produktami do stosowania iniekcyjnego powinny być badane indywidualnie w celu wykrycia zanieczyszczeń lub innych wad. Badania wizualne należy wykonywać w odpowiednich i kontrolowanych warunkach oświetlenia, stosując odpowiednie tło. Pracownicy wykonujący te badania muszą być poddawani regularnym badaniom wzroku, także w okularach, jeżeli je noszą. Pracownicy dokonujący kontroli wizualnej

powinni mieć zagwarantowane częste przerwy w pracy. Tam, gdzie stosuje się inne metody kontroli, proces powinien być walidowany, a działanie stosowanych urządzeń sprawdzane w odstępach czasu. Wyniki powinny być zapisywane.

91. Badanie jałowości produktu końcowego powinno być uważane tylko za ostatnie badanie z serii działań kontrolnych zapewniających sterylność. Test powinien być walidowany dla danego produktu.

92. W przypadkach gdy zatwierdzone jest zwalnianie parametryczne, należy zwrócić uwagę na walidację i monitorowanie całego procesu wytwarzania.

93. Próby pobierane do badania jałowości powinny być reprezentatywne dla całej serii. W szczególności powinny zawierać próby pobrane z części serii, uważanych za najbardziej zagrożone zanieczyszczeniem, np.:

- 1) w przypadku produktów napełnianych w warunkach aseptycznych, próby powinny zawierać pojemniki napełniane na początku i na końcu serii i po każdej poważnej interwencji;
- 2) w przypadku produktów sterylizowanych termicznie w końcowych pojemnikach, należy pobierać próby z potencjalnie najzimniejszej części załadunku.

CZEŚĆ II

WYTWARZANIE BIOLOGICZNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH DLA LUDZI

Przepisy części II stosuje się do produktów biologicznych przygotowanych metodami:

- 1) hodowli drobnoustrojów, z wyłączeniem pochodzących z technik rekombinacji DNA (r-DNA);
- 2) hodowli komórkowych lub bakteryjnych, w tym pochodzących z technik rekombinacji DNA lub tworzenia hybryd;
- 3) ekstrakcji tkanek;
- 4) rozmnażania żywych organizmów (np. bakterii, wirusów) w zarodkach lub zwierzętach.

Biologiczne produkty lecznicze wytwarzane tymi metodami obejmują: szczepionki, surowice odpornościowe, antygeny, hormony, cytokiny, enzymy i inne produkty fermentacji (w tym przeciwciała monoklonalne i produkty pochodzące z r-DNA).

Część II uwzględnia ogólne wymagania WHO dotyczące wytwarzania i laboratoriów kontroli jakości.

Przepisy części II nie regulują szczegółowych wymagań dla określonych klas produktów biologicznych, odsyłają w tym zakresie do wytycznych wydanych przez Komitet do Spraw Produktów Leczniczych dla Ludzi (Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP)), np. wytyczne dla przeciwciał monoklonalnych i wytyczne dla produktów technologii rekombinowanego DNA ("The rules governing medicinal product in the European Community", Volume 3).

Wytwarzanie biologicznych produktów leczniczych, ich kontrola i stosowanie wymaga specjalnej uwagi i zachowania środków ostrożności, wynikających z charakteru tych produktów i procesów, którym podlegają. W przeciwieństwie do konwencjonalnych produktów leczniczych, wytwarzanych powtarzalnymi i stabilnymi metodami chemicznymi i fizycznymi, produkcja biologicznych produktów leczniczych opiera się na procesach i materiałach biologicznych. Procesy biologiczne wykazują właściwą im zmienność, co może powodować różnicowanie otrzymywanych produktów. Ponadto materiały stosowane do hodowli stanowią pożywkę dla wzrostu drobnoustrojów, mogą więc sprzyjać powstawaniu zanieczyszczeń mikrobiologicznych.

W kontroli biologicznych produktów leczniczych zwykle wykorzystuje się techniki biologiczne, charakteryzujące się większą zmiennością niż oznaczenia fizykochemiczne. Kontrole procesu mają ogromne znaczenie w wytwarzaniu biologicznych produktów leczniczych.

1. Wszyscy pracownicy (włącznie z pracownikami zatrudnionymi przy czyszczeniu, konserwacji i kontroli jakości) zatrudnieni w pomieszczeniach, gdzie wytwarzane są biologiczne produkty lecznicze, powinni odbyć dodatkowe przeszkolenie, uwzględniające specyfikę wytwarzanych produktów.

2. Osoby odpowiedzialne za produkcję i kontrolę jakości powinny mieć odpowiednie przygotowanie, w takich dziedzinach naukowych, jak: bakteriologia, biologia, biometria, chemia, medycyna, farmacja, farmakologia, wirusologia, immunologia, weterynaria, oraz odpowiednie doświadczenie praktyczne, umożliwiające im nadzorowanie zachodzących procesów.

3. Ze względu na bezpieczeństwo produktu należy zwracać uwagę na odporność immunologiczną pracowników.

Wszyscy pracownicy zatrudnieni przy produkcji, konserwacji, kontroli jakości, pracownicy zwierzętarni oraz inspektorzy powinni zostać zaszczepieni odpowiednimi szczepionkami i przechodzić regularne kontrole zdrowotne z uwagi na narażenie na czynniki zakaźne, potencjalne toksyny lub alergeny. Konieczne jest unikanie ryzyka zanieczyszczenia czynnikami zakaźnymi serii produkcyjnej. Osoby z zewnątrz nie powinny być wpuszczane do pomieszczeń produkcyjnych.

4. Wszystkie zmiany odporności immunologicznej pracowników, które mogą mieć ujemny wpływ na jakość produktu, powinny spowodować wykluczenie tych pracowników z pracy w pomieszczeniach produkcyjnych. Produkcja szczepionki BCG i produktów tuberkulinowych powinna odbywać się wyłącznie przy udziale pracowników poddawanych regularnym kontrolom odporności lub prześwietleniom klatki piersiowej.

5. W czasie jednego dnia pracy pracownicy nie powinni przemieszczać się z pomieszczeń, gdzie możliwy jest kontakt z żywymi drobnoustrojami lub zwierzętami, do pomieszczeń, gdzie trwa praca z innymi produktami lub

organizmami żywymi. Jeżeli takie przemieszczenie jest nieuniknione, należy przestrzegać ściśle określonych procedur odkażania, włączając w to zmianę ubrania, butów i, jeżeli to konieczne, skorzystanie z natrysku.

6. Stopień kontroli środowiska pod względem mikrobiologicznych i mechanicznych zanieczyszczeń pomieszczeń produkcyjnych powinien być dostosowany do rodzaju produktu i etapu produkcji, uwzględniając zanieczyszczenie materiałów wyjściowych i ryzyko dla produktu końcowego.

7. Ryzyko zanieczyszczeń krzyżowych pomiędzy produktami biologicznymi, zwłaszcza w czasie tych etapów procesu produkcyjnego, w których używane są żywe organizmy, może wymagać dodatkowych środków ostrożności w stosunku do urządzeń i pomieszczeń, takich jak stosowanie dedykowanych pomieszczeń i urządzeń, produkcja metodą kampanijną i stosowanie systemów ochrony. Rodzaj produktu jak również stosowane urządzenia określają stopień oddzielenia pomieszczeń, niezbędny do uniknięcia zanieczyszczeń krzyżowych.

8. Należy korzystać z oddzielnych pomieszczeń do produkcji szczepionki BCG i otrzymywania żywych organizmów używanych przy produkcji produktów tuberkulinowych.

9. Do otrzymywania *Bacillus anthracis*, *Clostridium botulinum* i *Clostridium tetani* powinny być stosowane dedykowane urządzenia do momentu inaktywacji tych bakterii.

10. Produkcja metodą kampanijną przy użyciu innych organizmów wytwarzających zarodniki jest dopuszczalna, pod warunkiem że dla danej grupy produktów zarezerwowane są specjalnie urządzenia oraz że tylko jeden produkt jest wytwarzany w danej kampanii.

11. Jednoczesna produkcja w tym samym pomieszczeniu z zastosowaniem chronionych systemów biofermentorów jest dopuszczalna w przypadku przeciwciał monoklonalnych i produktów przygotowywanych technikami DNA.

12. Po zakończeniu hodowli i oddzieleniu drobnoustrojów lub ich fragmentów dalsze etapy produkcji mogą być prowadzone jednocześnie w tym samym pomieszczeniu produkcyjnym, pod warunkiem że podjęto odpowiednie środki ostrożności w celu uniknięcia zanieczyszczeń krzyżowych. W przypadku szczepionek sporządzonych z zabitych bakterii oraz toksoidów, równoległa produkcja może być wykonywana tylko po inaktywacji hodowli i po detoksykacji.

13. Produkty sterylne powinny być wytwarzane w pomieszczeniach, w których panuje nadciśnienie. W przypadku obecności drobnoustrojów chorobotwórczych, aby uniemożliwić ich rozprzestrzenianie się, stosuje się pomieszczenia, w których panuje podciśnienie, otoczone jałową strefą nadciśnienia.

14. Urządzenia filtrujące powietrze powinny być dostosowane do określonych pomieszczeń produkcyjnych, a recykulacja powietrza nie powinna mieć miejsca w pomieszczeniach, w których pracuje się z żywymi drobnoustrojami chorobotwórczymi.

15. Układ pomieszczeń produkcyjnych oraz konstrukcja i lokalizacja urządzeń powinny umożliwiać skuteczne czyszczenie i odkażanie. Skuteczność procedur czyszczenia i odkażania podlega walidacji.

16. Urządzenia stosowane w czasie pracy z organizmami żywymi powinny być zaprojektowane tak, aby umożliwić utrzymanie hodowli w stanie czystym podczas wytwarzania i uniemożliwić zanieczyszczenie z zewnątrz w czasie trwania procesu.

17. System rurociągów, zaworów i filtrów oddechowych powinien być prawidłowo zaprojektowany, aby ułatwiać czyszczenie w miejscu (CIP) i sterylizację w miejscu (SIP). Powinno być możliwe całkowite wysterylizowanie parą zaworów urządzeń fermentacyjnych. Filtry oddechowe powinny być hydrofobowe, a okres ich użytkowania powinien być zwalidowany.

18. Ochrona bezpośrednia powinna być zaprojektowana i sprawdzona tak, aby wykazać, że nie ma ryzyka wycieku.

19. Wypływy mogące zawierać drobnoustroje chorobotwórcze powinny być skutecznie inaktywowane.

20. W obszarze produkcyjnym mogą być przechowywane niewielkie ilości roztworów lub substancji dodawanych w czasie procesu produkcyjnego. Ważenie substancji sypkich i przygotowywanie roztworów (buforów, pożywek itd.) powinno odbywać się w osobnych pomieszczeniach.

21. Wymagania dla zwierzętarni, opieki i kwarantanny zwierząt określają przepisy ustawy z dnia 21 sierpnia 1997 r. o ochronie zwierząt (Dz. U. z 2003 r. Nr 106, poz. 1002, z późn. zm.).

Zwierzętarnie dla zwierząt używanych w produkcji i kontroli produktów biologicznych powinny być oddzielone od pomieszczeń kontrolnych i produkcyjnych. Stan zdrowia zwierząt, z których pozyskuje się niektóre materiały wyjściowe, i zwierząt używanych do badań kontroli jakości i bezpieczeństwa powinien być monitorowany i zapisywany. Osoby zatrudnione przy pracy ze zwierzętami powinny używać specjalnej odzieży ochronnej oraz mieć do dyspozycji przebieralnię.

W przypadku wykorzystania małąp do produkcji lub kontroli jakości produktów biologicznych należy brać pod uwagę bieżące wymagania WHO (Requirements for Biological Substances No 7).

22. Specyfikacje dla materiałów wyjściowych pochodzenia biologicznego mogą wymagać dodatkowego dokumentowania źródła pochodzenia, metod wytwarzania, stosowanych kontroli, zwłaszcza mikrobiologicznej.

23. Wymagane są specyfikacje biologicznych produktów pośrednich i biologicznych produktów luzem.

24. Dostawca, pochodzenie i odpowiednie właściwości materiałów wyjściowych powinny być określone. Jeżeli niezbędne badania są długotrwałe, dopuszcza się rozpoczęcie procesu produkcyjnego przed uzyskaniem wyników

badania. Zwolnienie produktu końcowego do obrotu jest w takich przypadkach uzależnione od pozytywnych wyników tych badań.

25. Jeżeli wymagane jest wyjaławianie materiałów wyjściowych, należy, o ile to możliwe, stosować sterylizację termiczną. Gdy jest to konieczne, mogą być również stosowane inne odpowiednie metody inaktywacji materiałów biologicznych (np. sterylizacja radiacyjna).

26. W celu zapobiegania niepożądanym zmianom właściwości mogącym wynikać z powtarzających się posiewów i powielania pokoleń, produkcja biologicznych produktów leczniczych uzyskiwanych z hodowli drobnoustrojów, hodowli komórek lub namnażania w zarodkach i w zwierzętach powinna być oparta na systemie macierzystych i roboczych serii posiewowych lub systemie banku komórkowego.

27. Liczba pokoleń (podwojeń, pasaży) pomiędzy serią posiewową lub bankiem komórkowym a produktem końcowym powinna być zgodna z wymaganiami zawartymi w dokumentacji rejestracyjnej. Zwiększanie skali procesu nie może zmieniać tej podstawowej zależności.

28. Serie posiewowe i banki komórkowe powinny być odpowiednio scharakteryzowane i przebadane na obecność zanieczyszczeń. Ich przydatność do użycia należy następnie wykazać przez zgodność charakterystyki jakości kolejnych serii produktu. Serie posiewowe i banki komórkowe powinny być zakładane, przechowywane i używane w taki sposób, aby ograniczyć ryzyko ich zanieczyszczenia lub zmian.

29. Zakładanie serii posiewowej i banku komórkowego powinno być prowadzone w odpowiednio kontrolowanym środowisku w celu ochrony serii posiewowej i banku komórkowego oraz (jeżeli ma to zastosowanie) w celu ochrony pracowników przy tym pracujących. Podczas zakładania serii posiewowej i banku komórkowego, żaden inny żywy lub zakaźny materiał (np. wirusy, linie komórkowe lub szczepy komórkowe) nie powinien równocześnie być przygotowywany przez te same osoby i w tym samym pomieszczeniu.

30. Dowody stabilności i odzysku serii posiewowej i banków komórkowych powinny być dokumentowane. Pojemniki do przechowywania powinny być hermetycznie zamknięte, opatrzone czytelnymi etykietami i przechowywane w odpowiedniej temperaturze. Powinna być skrupulatnie prowadzona inwentaryzacja. Temperatura przechowywania powinna być w sposób ciągły zapisywana dla zamrażarek i odpowiednio monitorowana dla ciekłego azotu. Każde odchylenie od ustalonego zakresu i każde działanie korygujące powinno być zapisane. Stwierdzone odchylenia poza ustalone granice oraz podejmowane działania powinny być dokumentowane, a wszystkie operacje nadzorowane przez osobę odpowiedzialną.

31. Czynności produkcyjne wolno wykonywać jedynie osobom upoważnionym pod nadzorem osoby odpowiedzialnej. Należy kontrolować dostęp do przechowywanych materiałów. Różne serie posiewowe lub banki komórkowe powinny być przechowywane w taki sposób, aby uniknąć możliwości pomylenia i zanieczyszczeń krzyżowych. Zalecane jest podzielenie serii posiewowych i banków komórkowych oraz przechowywanie ich części w różnych miejscach w celu zmniejszenia ryzyka całkowitej straty.

32. Wszystkie pojemniki zawierające macierzyste lub robocze banki komórkowe oraz serie posiewowe powinny być traktowane identycznie podczas przechowywania. Pojemniki wyjęte z magazynu nie powinny być tam ponownie wstawiane.

33. Należy wykazać przydatność pożywek do wzrostu hodowli.

34. Dodawanie materiałów lub hodowli do fermentorów lub innych pojemników powinno być prowadzone w uważnie kontrolowanych warunkach, aby zapobiec zanieczyszczeniom. Należy się upewnić, że naczynia produkcyjne są prawidłowo połączone w momencie dodawania materiałów lub pobierania prób.

35. Wirowanie i mieszanie produktów może prowadzić do powstawania aerozolu. Ochrona tych operacji jest konieczna, aby zapobiec przenoszeniu żywych mikroorganizmów.

36. Jeżeli to możliwe, podłoża wzrostowe powinny być wyjaławiane in situ. Dodawanie gazów, pożywek, kwasów lub zasad, odczynników zmniejszających pienienie do fermentorów powinno odbywać się w linii przez filtry sterylizujące, gdzie jest to możliwe.

37. Należy rozważyć walidację każdej koniecznej operacji usuwania wirusa lub jego inaktywacji.

38. Gdy proces usuwania lub inaktywacji wirusów prowadzony jest podczas wytwarzania, należy podjąć odpowiednie środki, aby uniknąć ryzyka ponownego zanieczyszczenia inaktywowanych produktów tymi, które nie zostały poddane procesowi inaktywacji.

39. Zestaw urządzeń stosowanych do chromatografii i tego typu sprzęt powinien być dedykowany do oczyszczania wyłącznie jednego produktu i być wyjaławiany lub odkażany pomiędzy seriami. Nie zaleca się stosowania tego samego sprzętu na różnych etapach wytwarzania. Powinny być określone i udokumentowane kryteria przyjęcia, okres użytkowania, metody wyjaławiania lub odkażania kolumn chromatograficznych.

40. Kontrola procesu ma istotne znaczenie w zapewnieniu stałej jakości biologicznych produktów leczniczych. Kontrola procesów o kluczowym znaczeniu dla jakości (np. procesu usunięcia wirusa), która nie może być wykonywana podczas badania produktu końcowego, powinna być prowadzona na odpowiednim etapie produkcji.

41. Konieczne może być przechowywanie w odpowiednich warunkach wystarczających ilości prób produktów pośrednich, aby było możliwe powtórzenie lub potwierdzenie kontroli serii.

42. Konieczna jest ciągła kontrola niektórych procesów produkcyjnych, np. fermentacji. Dane powinny stanowić część raportu serii.

43. W przypadku stosowania hodowli ciągłej, należy zwrócić specjalną uwagę na wymagania kontroli jakości, wynikające ze stosowanej metody produkcyjnej.

CZĘŚĆ III

WYTWARZANIE RADIOFARMACEUTYKÓW

Rodzaj emitowanego promieniowania i okresy półtrwania izotopów radioaktywnych są parametrami określającymi poziom ryzyka. Należy zwrócić szczególną uwagę na zapobieganie zanieczyszczeniom krzyżowym oraz przechowywanie i usuwanie odpadów promieniotwórczych. Specjalnego nadzoru wymagają również radiofarmaceutyki wytwarzane często, ale w małych seriach. Z powodu krótkiego okresu połowicznego rozpadu niektóre radiofarmaceutyki są dopuszczane do obrotu i stosowania przed ukończeniem pełnych badań jakościowych. Ciągła ocena skuteczności systemu zapewnienia jakości ma w tych przypadkach szczególne znaczenie.

Wytwarzanie radiofarmaceutyków musi odbywać się zgodnie z wymaganiami dyrektywy EURATOM-u, w zakresie ochrony zdrowia przed promieniowaniem jonizującym pracowników i ogółu ludności oraz zgodnie z przepisami prawa atomowego i Kodeksem pracy.

1. Wszyscy pracownicy, w tym pracownicy zatrudnieni przy czyszczeniu i konserwacji, pracujący w pomieszczeniach, gdzie wytwarzane są produkty radioaktywne, muszą być dodatkowo przeszkoleni w zakresie pracy z substancjami promieniotwórczymi. Pracownicy powinni otrzymać szczegółowe informacje i odbyć odpowiednie przeszkolenie w zakresie ochrony przed promieniowaniem jonizującym.

2. Radiofarmaceutyki powinny być przechowywane, produkowane, pakowane i kontrolowane w specjalnie do tego służących pomieszczeniach, posiadających odpowiedni system zabezpieczeń. Urządzenia stosowane przy wytwarzaniu muszą być odpowiednie do produkcji radiofarmaceutyków.

3. Aby zapobiec rozprzestrzenianiu się skażeń promieniotwórczych w pomieszczeniach, w których substancje radioaktywne kontaktują się z otoczeniem, konieczne jest utrzymanie podciśnienia w stosunku do pomieszczeń sąsiednich. Konieczna jest ponadto ochrona produktu przed zanieczyszczeniami pochodzącymi ze środowiska zewnętrznego.

4. W przypadku produktów sterylnych przestrzeń produkcyjna, w której produkty lub pojemniki mogą mieć kontakt z otoczeniem, powinna spełniać wymagania środowiskowe określone w Części I. Wymagania te można spełnić poprzez zapewnienie wewnątrz boksu produkcyjnego laminarnego przepływu powietrza z zastosowaniem filtrów typu HEPA i poprzez zamontowanie manipulatorów oraz służ przy wejściach. Wymagania te mogą spełniać izolowane boksy. Powinny one znajdować się w środowisku co najmniej klasy D.

5. Powietrze wychodzące z pomieszczeń, w których wytwarzane są produkty radioaktywne, nie powinno być zawracane. Wyloty powietrza należy tak zaprojektować, aby uniknąć możliwości zanieczyszczenia środowiska cząstkami lub gazami radioaktywnymi.

Powinien również istnieć system zabezpieczający przed przedostawaniem się powietrza atmosferycznego do pomieszczeń czystych przez przewody wentylacji, np. gdy wentylacja nie pracuje.

6. Należy unikać wytwarzania różnych produktów radioaktywnych na tym samym stanowisku pracy i w tym samym czasie, w celu zminimalizowania ryzyka pomieszania produktów i zanieczyszczeń krzyżowych.

7. Walidacja procesu oraz ciągła kontrola parametrów produkcji i środowiska mają szczególne znaczenie w sytuacjach, kiedy konieczne jest podjęcie decyzji o dopuszczeniu lub odrzuceniu produktu luzem lub produktu końcowego, zanim zostaną zakończone wszystkie badania jakościowe.

8. Również w przypadkach gdy trzeba zwolnić serię przed ukończeniem wszystkich badań, osoba wykwalifikowana powinna podjąć udokumentowaną decyzję o zgodności serii z wymaganiami i zwolnieniu do obrotu. W związku z tym powinna istnieć pisemna procedura wymieniająca wszystkie dane dotyczące produkcji i kontroli jakości, które należy sprawdzić przed zwolnieniem serii. Procedura ta powinna także opisywać środki, które będą podjęte przez osobę do tego upoważnioną, w przypadku gdy wyniki badań otrzymane po ekspedycji serii będą niezadowolające.

9. Należy przechowywać próby archiwalne każdej serii, jeżeli przepisy nie stanowią inaczej.

10. Należy przechowywać szczegółowe zapisy dystrybucji serii. Powinny istnieć procedury opisujące środki podejmowane w celu natychmiastowego wstrzymania stosowania wadliwych radiofarmaceutyków. Należy wykazać, że czynności związane z wycofywaniem z obrotu wadliwego produktu są możliwe do przeprowadzenia w bardzo krótkim czasie.

CZĘŚĆ IV

WYTWARZANIE WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH NIEBĘDĄCYCH IMMUNOLOGICZNYMI WETERYNARYJNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI

1. Wytwarzanie premiksów do pasz leczniczych wymaga użycia dużej ilości składników pochodzenia roślinnego, które przyciągają owady i gryzonie.

Budynki powinny być zaprojektowane, wyposażone i użytkowane w sposób zmniejszający to ryzyko i objęte programem regularnej ochrony przed szkodnikami.

2. Z powodu powstawania intensywnego pylenia w trakcie produkcji luzem materiałów przeznaczonych do premiksu należy zwrócić szczególną uwagę na konieczność zapobiegania zanieczyszczeniom krzyżowym i łatwość czyszczenia przez zainstalowanie tam, gdzie to jest możliwe, hermetycznych systemów transportowych i systemów odpylających. Instalacja takich systemów nie zwalnia jednak od obowiązku regularnego czyszczenia obszarów produkcyjnych.
3. Etapy procesu technologicznego mogące mieć znaczący, negatywny wpływ na stabilność substancji aktywnej (np. stosowanie pary w trakcie peletkowania), powinny być prowadzone w sposób gwarantujący powtarzalność wyników dla każdej serii.
4. Tam gdzie jest to możliwe, należy wytwarzać premiksy w obszarach wyłącznie do tego przeznaczonych, najlepiej w osobnym budynku. W przeciwnym wypadku obszary te powinny być otoczone strefą buforową, w celu zmniejszenia ryzyka zanieczyszczenia innych obszarów produkcyjnych.
5. Środki zwalczania ektopasożytów do stosowania miejscowego, będące weterynaryjnymi produktami leczniczymi i podlegające dopuszczeniu do obrotu, mogą być produkowane i rozdozowywane metodą kampanijną w specjalnych obszarach przeznaczonych do produkcji pestycydów. W tych samych obszarach nie wolno wytwarzać innych weterynaryjnych produktów leczniczych.
6. Należy stosować odpowiednio zwalidowane procedury czyszczenia w celu zapobiegania zanieczyszczeniom krzyżowym, a także przedsięwziąć odpowiednie kroki w celu bezpiecznego magazynowania tego typu preparatów weterynaryjnych, zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania.
7. Jest pożądane, aby produkty zawierające penicylinę były wytwarzane wyłącznie w przeznaczonych do tych procesów, chronionych pomieszczeniach, jednak nie jest to wymagane w przypadku, gdy są to pomieszczenia przeznaczone wyłącznie do wytwarzania leczniczych produktów weterynaryjnych. Należy jednak podjąć wszystkie niezbędne środki pozwalające uniknąć zanieczyszczeń krzyżowych i jakiegokolwiek zagrożenia dla operatora. W takich warunkach preparaty zawierające penicyliny powinny być wytwarzane metodą kampanijną. Po zakończeniu produkcji preparatów penicylinowych należy przeprowadzić mycie, czyszczenie i odkażanie zgodnie ze zwalidowanymi procedurami.
8. W przypadku dużych opakowań końcowych niektórych preparatów weterynaryjnych, w szczególności premiksów, może być niemożliwe zachowywanie przez wytwórcę prób archiwalnych każdej serii w oryginalnych opakowaniach jednostkowych. Wytwórcy powinni jednak zapewnić zachowanie i archiwizowanie, wystarczającej do badań, reprezentatywnej próby każdej serii w warunkach zgodnych z przepisami.
9. We wszystkich przypadkach opakowanie stosowane do przechowywania prób powinno być wykonane z tego samego materiału co opakowanie bezpośrednie, w którym produkt jest wprowadzany do obrotu.
10. W przypadkach gdy zostało to zaakceptowane przez odpowiednie władze, weterynaryjne produkty lecznicze poddawane końcowej sterylizacji mogą być wytwarzane w pomieszczeniach czystych o stopniu czystości niższym niż wymagany w Części I, ale co najmniej w klasie czystości D.

CZĘŚĆ V

WYTWARZANIE IMMUNOLOGICZNYCH WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Ze względu na dużą liczbę gatunków zwierząt i związane z nią czynniki patogenne, często na niewielkim obszarze wytwarzane są różnorodne produkty w niewielkich seriach i powszechna jest produkcja kampanijna. Ponadto, ze względu na charakter produkcji (np. etapy hodowli, brak końcowej sterylizacji), produkty muszą być szczególnie starannie chronione przed skażeniami i zanieczyszczeniami krzyżowymi. Środowisko musi być chronione, zwłaszcza w przypadku stosowania w produkcji patogennych albo egzotycznych czynników biologicznych, a pracownicy muszą być szczególnie dokładnie zabezpieczeni w przypadku czynników patogennych dla ludzi. Powyższe czynniki, a także właściwa weterynaryjnym produktom immunologicznym zmienność i ograniczony zakres możliwych do przeprowadzenia badań jakościowych produktu końcowego mogących dostarczyć wymaganych informacji sprawiają, że najważniejszą rolę w produkcji tych preparatów spełnia system zapewnienia jakości. W szczególności istotne jest, aby informacje uzyskiwane z monitorowania parametrów określonych w Dobrej Praktyce Wytwarzania (urządzeń, pomieszczeń, produktu) były rygorystycznie oceniane i na tej podstawie podejmowane były odpowiednie udokumentowane decyzje i działania.

1. Wszyscy pracownicy, w tym zajmujący się sprzątnięciem i konserwacją zatrudnieni w pomieszczeniach, w których wytwarzane są produkty immunologiczne, powinni być przeszkoleni w zakresie higieny i mikrobiologii. Dodatkowe szkolenie powinno dotyczyć charakterystyki wytwarzanych produktów.
2. Osoby odpowiedzialne powinny mieć udokumentowane szkolenia ze wszystkich lub wybranych dziedzin, takich jak: bakteriologia, biologia, biometria, chemia, immunologia, medycyna, parazytologia, farmacja, farmakologia, wirusologia, weterynaria, oraz posiadać odpowiednią wiedzę dotyczącą badań parametrów ochrony środowiska.
3. Pracownicy powinni być chronieni przed możliwością zakażenia czynnikami biologicznymi stosowanymi w produkcji. W przypadku czynników biologicznych mogących wywoływać choroby u ludzi, należy podjąć odpowiednie środki zapobiegające infekcji przy pracy z tymi czynnikami albo ze zwierzętami doświadczalnymi. Gdy zachodzi potrzeba, pracownicy powinni być szczepieni i poddawani odpowiednim badaniom lekarskim.

4. Należy podjąć odpowiednie środki zapobiegawcze, powodujące, że poza strefą produkcyjną pracownicy nie staną się źródłem zakażenia. W zależności od typu czynnika biologicznego środki takie mogą obejmować całkowitą zmianę odzieży i obowiązkowe korzystanie z prysznica przed opuszczeniem pomieszczeń produkcyjnych.

5. Zapobieganie zakażeniom produktów przez personel powinno być realizowane przez stosowanie zestawu odpowiednich zabezpieczeń oraz procedur zapewniających, że na różnych etapach procesu technologicznego będzie używana właściwa odzież ochronna.

Zapobieganie zanieczyszczeniom krzyżowym powodowanym przez pracowników zatrudnionych przy produkcji powinno polegać na wdrożeniu zabezpieczeń i procedur zapewniających, że pracownicy nie przemieszczają się pomiędzy różnymi obszarami produkcyjnymi, bez zastosowania skutecznych środków eliminujących ryzyko zanieczyszczenia. Podczas dnia pracy pracownicy nie powinni przemieszczać się z obszarów, w których prawdopodobne jest zanieczyszczenie żywymi drobnoustrojami lub w których przebywają zwierzęta, do zabudowań, w których prowadzone są prace z innymi produktami lub organizmami. Jeżeli nie można tego uniknąć, pracownicy powinni postępować zgodnie z określonymi procedurami odkażania, obejmującymi zmianę odzieży i obuwia, a także, gdy to konieczne, korzystanie z prysznica.

Pracownicy wchodzący do pomieszczeń chronionych, w których drobnoustroje nie kontaktowały się ze środowiskiem w ciągu ostatnich 12 godzin, w celu sprawdzenia hodowli komórkowych prowadzonych w zamkniętych, odkażonych powierzchniowo naczyniach nie są uważani za narażonych na ryzyko skażenia, chyba że te drobnoustroje zaliczane są do egzotycznych.

6. Pomieszczenia powinny być zaprojektowane w sposób umożliwiający kontrolowanie ryzyka związanego z produktem i środowiskiem, co może być osiągnięte przez wprowadzenie ochrony pomieszczeń czystych, czystych chronionych lub kontrolowanych.

7. Praca z żywymi czynnikami biologicznymi powinna być prowadzona w pomieszczeniach chronionych. Poziom ochrony powinien być zależny od chorobotwórczości drobnoustrojów i od tego, czy zostały one sklasyfikowane jako egzotyczne.

8. Praca z inaktywowanymi czynnikami biologicznymi powinna odbywać się w pomieszczeniach czystych. Praca z niezakażonymi komórkami, izolowanymi z organizmów wielokomórkowych i w niektórych przypadkach z pożywkami sterylizowanymi przez filtrację, powinna odbywać się również w obszarach czystych.

9. Operacje, podczas których produkty lub składniki niepoddawane następnie sterylizacji mają kontakt z otoczeniem, powinny być prowadzone pod nawiewem laminarnym (klasa A) w otoczeniu klasy B.

10. Jeżeli w tym samym budynku prowadzi się produkcję oraz inne prace, podczas których możliwy jest kontakt z żywymi czynnikami biologicznymi (kontrola jakości, badania naukowe, diagnostyka itp.), powinny być one wykonywane w odpowiednio chronionych i izolowanych, wydzielonych strefach. Poziom ochrony powinien zależeć od patogenności czynnika biologicznego i od tego, czy został on określony jako egzotyczny. Podczas prowadzenia badań diagnostycznych istnieje ryzyko wprowadzenia do środowiska organizmów silnie chorobotwórczych; poziom ochrony powinien być odpowiedni do istniejącego zagrożenia. Wprowadzenie ochrony może być wymagane także w tych przypadkach, gdy kontrola jakości lub inne czynności są wykonywane w budynkach znajdujących się w pobliżu miejsca produkcji.

11. Pomieszczenia chronione powinny być łatwe do dezynfekcji oraz spełniać wymagania:

- 1) brak bezpośredniego wylotu powietrza na zewnątrz;
- 2) powinny posiadać wentylację zapewniającą podciśnienie. Powietrze powinno być wywiewane przez filtry HEPA i może recyrkulować tylko do tego samego obszaru pod warunkiem ponownej filtracji przez filtry HEPA (zwykle ten warunek jest spełniany przez podłączenie instalacji recyrkulującego powietrza do instalacji nawiewnej powietrza, w której znajdują się filtry HEPA). Recyrkulacja powietrza pomiędzy obszarami zamkniętymi a innymi pomieszczeniami jest dopuszczalna wyłącznie pod warunkiem, że przechodzi ono przez zainstalowane na wywiewie dwa filtry HEPA, przy czym integralność pierwszego z nich musi być monitorowana w sposób ciągły oraz muszą być prowadzone odpowiednie pomiary potwierdzające czystość powietrza wywiewanego, na wypadek uszkodzenia lub spadku wydajności filtra;
- 3) powietrze z pomieszczeń produkcyjnych, w których pracuje się z organizmami egzotycznymi, powinno być filtrowane przez dwa kolejne zestawy filtrów HEPA i nie może podlegać recyrkulacji;
- 4) powinny posiadać system zbierania i dezynfekcji wypływów zawierających zakażone kondensaty ze sterylizatorów, biogeneratorów. Odpady stałe, w tym także resztki zwierząt, powinny być odkażane, sterylizowane lub spalane, w zależności od wymagań. Zanieczyszczone filtry powinny być usuwane w bezpieczny sposób;
- 5) przebiegalnie zaprojektowane i używane jako śluzy powinny być wyposażone w umywalki i prysznice, w zależności od potrzeb. Różnice ciśnień powinny być takie, aby nie istniał przepływ zanieczyszczonego powietrza pomiędzy pomieszczeniami produkcyjnymi a otoczeniem lub ryzyko zanieczyszczenia odzieży zewnętrznej noszonej poza obszarem produkcyjnym;
- 6) śluzy materiałowe do transportowania wyposażenia powinny być tak skonstruowane, aby nie było przepływu zanieczyszczonego powietrza pomiędzy pomieszczeniami produkcyjnymi a otoczeniem lub

- ryzyka zanieczyszczenia wyposażenia w obrębie śluzy. Śluza powinna mieć wielkość umożliwiającą skuteczne odkażanie powierzchni przechodzących przez nią materiałów. Należy rozważyć zainstalowanie automatu czasowego sprzężonego z zamkiem wewnętrznych drzwi śluzy w celu zapewnienia odpowiedniego czasu dla skutecznej dekontaminacji;
- 7) w szczególnych przypadkach powinny posiadać autoklaw przelotowy do bezpiecznego usuwania odpadów i wprowadzania materiałów sterylnych.
12. Śluzy materiałowe oraz śluzy osobowe powinny posiadać mechanizm blokujący lub inny odpowiedni system uniemożliwiający jednoczesne otwarcie więcej niż jednej pary drzwi. Śluzy osobowe powinny być zaopatrywane w powietrze takiej samej czystości jak powietrze obszarów produkcyjnych, powinny także posiadać system wymiany powietrza zapewniający cyrkulację powietrza niezależną od występującej w pomieszczeniach produkcyjnych. Śluzy materiałowe powinny być wentylowane w ten sam sposób, choć mogą być stosowane śluzy niewentylowane lub wyposażone jedynie w wentylację nawiewną.
13. Czynności produkcyjne, w szczególności: prowadzenie hodowli komórkowych, przygotowanie pożywek, namnażanie wirusów, mogące powodować zakażenie, powinny być wykonywane w wydzielonych pomieszczeniach. Przy pracy ze zwierzętami i produktami od nich pochodzącymi powinny być stosowane odpowiednie środki ostrożności.
14. Pomieszczenia produkcyjne, w których pracuje się z czynnikami biologicznymi szczególnie opornymi na środki dezynfekujące (np. bakterie wytwarzające przetrwalniki), powinny być wydzielone i używane wyłącznie do tych celów, aż do momentu, w którym czynniki biologiczne zostaną unieczynnione.
15. W tym samym pomieszczeniu nie należy jednocześnie pracować z więcej niż jednym czynnikiem biologicznym. Wyjątek stanowi mieszanie składników i następujące zaraz po nim napełnianie pojemników.
16. Pomieszczenia używane do produkcji powinny być zaprojektowane tak, aby umożliwić odkażanie pomiędzy kampaniami, z zastosowaniem zwalidowanych metod.
17. Wytwarzanie materiałów biologicznych może przebiegać w pomieszczeniach kontrolowanych pod warunkiem, że jest prowadzone w urządzeniach hermetycznych i dających się sterylizować termicznie, wszystkie połączenia muszą podlegać sterylizacji termicznej przed rozpoczęciem i po zakończeniu cyklu produkcji. Możliwe jest także łączenie części aparatury pod nawiewem laminarnym pod warunkiem, że złączy tych jest niewiele, stosowane są techniki pracy aseptycznej i nie istnieje ryzyko wycieku. Parametry sterylizacji stosowanej przed demontażem aparatury muszą być zwalidowane dla organizmów stosowanych do produkcji. Różne produkty mogą być umieszczane w różnych biogeneratorach w obrębie tego samego pomieszczenia, w sposób uniemożliwiający powstanie przypadkowego zanieczyszczenia krzyżowego. Organizmy wymagające specjalnych warunków ochrony powinny znajdować się w pomieszczeniach przygotowanych do takich produktów.
18. Zwierzętarnie, w których znajdują się zwierzęta przeznaczone lub używane do produkcji, powinny posiadać odpowiedni stopień ochrony lub sposób kontroli właściwy dla pomieszczeń czystych, a także powinny być oddzielone od innych pomieszczeń dla zwierząt.
- Zwierzętarnie, w których trzymane są zwierzęta stosowane w badaniach kontroli jakości, w których stosowane są chorobotwórcze czynniki biologiczne, powinny być odpowiednio zabezpieczone.
19. Wstęp do pomieszczeń produkcyjnych powinny mieć wyłącznie osoby upoważnione. Tam, gdzie ma to zastosowanie, powinny być umieszczone jasne i zwięzłe pisemne procedury.
20. Dokumentacja dotycząca zabudowań powinna się znajdować w dokumentacji głównej wytwórni i być łatwo dostępna.
- Miejsce wytwarzania oraz budynki powinny być przedstawione wystarczająco szczegółowo (w formie planów z opisami) tak, aby przeznaczenie, warunki użytkowania wszystkich pomieszczeń i stosowane tam czynniki biologiczne były jednoznacznie zidentyfikowane. Należy jasno oznakować drogi przemieszczania się pracowników i produktu.
- Należy zidentyfikować gatunki zwierząt przebywające zarówno w zwierzętarni, jak i poza nią na terenie wytwórni. Powinna zostać odnotowana inna działalność prowadzona w pobliżu miejsca wytwarzania.
- Plany pomieszczeń chronionych lub czystych powinny zawierać opis systemu wentylacji, z zaznaczeniem miejsc nawiewu i wywiewu powietrza, filtrów i ich specyfikacji, liczby wymian powietrza na godzinę i różnicy ciśnień. Na planach powinny być zaznaczone pomieszczenia, w których przy pomocy manometrów monitoruje się różnice ciśnień.
21. Stosowane urządzenia powinny być zaprojektowane i skonstruowane tak, aby odpowiadały szczególnym wymaganiom dotyczącym wytwarzania danego produktu.
- Przed rozpoczęciem użytkowania, urządzenia powinny podlegać kwalifikacji i walidacji, a w trakcie użytkowania powinny być regularnie konserwowane i podlegać walidacji.
22. Urządzenia powinny zapewniać odpowiedni stopień bezpośredniej ochrony materiału biologicznego, tam gdzie znajduje to zastosowanie.
- Urządzenia powinny być zaprojektowane i skonstruowane w sposób umożliwiający łatwe i skuteczne odkażanie lub sterylizację, gdzie znajduje to zastosowanie.

23. Urządzenia zamknięte, stosowane do ochrony bezpośredniej czynników biologicznych, powinny być zaprojektowane i skonstruowane tak, aby zapobiegać jakimkolwiek wyciekom lub tworzeniu się kropli i aerozoli. Doprowadzenia i odprowadzenia gazów powinny być odpowiednio zabezpieczone w celu zapewnienia ochrony, np. przez stosowanie sterylizujących filtrów hydrofobowych.

Wprowadzanie lub usuwanie materiału powinno odbywać się przez system zamknięty, możliwy do wysterylizowania albo pod odpowiednim nawiewem laminarnym.

24. W razie konieczności, urządzenia powinny być odpowiednio sterylizowane przed użyciem, najlepiej za pomocą suchej pary pod ciśnieniem. Można też stosować inne metody, jeżeli sterylizacja parą nie może być stosowana ze względu na rodzaj urządzenia. Ważne jest, aby nie zostały pominięte takie pojedyncze przedmioty, jak: wirówki czy łaźnie wodne.

Urządzenia do oczyszczania, rozdzielania lub koncentracji powinny być sterylizowane lub dezynfekowane przynajmniej pomiędzy ich stosowaniem do różnych produktów. Powinien być badany wpływ metod sterylizacji na skuteczność i sprawność aparatury w celu ustalenia okresu przydatności urządzeń do stosowania.

Wszystkie procesy sterylizacji powinny zostać zwalidowane.

25. Urządzenia powinny być zaprojektowane tak, aby zapobiegać pomieszaniu różnych organizmów i produktów. Przewody, zawory i filtry powinny być oznakowane zgodnie z przeznaczeniem.

Dla pojemników z materiałem zakaźnym i niezakaźnym, a także dla różnych organizmów i komórek powinny być używane oddzielne cieplarki. Inkubatory zawierające więcej niż jeden typ drobnoustrojów lub komórek mogą być akceptowane tylko wówczas, gdy stosowane są odpowiednie środki zapewniające szczelność, odkażanie powierzchni i segregację pojemników. Pojemniki do prowadzenia hodowli powinny być indywidualnie oznakowane. Czyszczenie i dezynfekcja tych urządzeń może być dość trudna i wymaga specjalnej uwagi.

Urządzenia stosowane do przechowywania materiałów biologicznych lub produktów powinny być zaprojektowane i używane w sposób zapobiegający wszelkim pomyłkom. Wszystkie przechowywane materiały powinny być jasno i jednoznacznie oznakowane oraz umieszczone w pojemnikach zabezpieczonych przed wyciekami. Szczepy wyjściowe macierzyste i robocze powinny być przechowywane w urządzeniach wyłącznie do tego przeznaczonych.

26. Istotne dla procesów urządzenia, wymagające np. kontroli temperatury, powinny być wyposażone w system rejestracji i alarmowania.

Aby uniknąć awarii urządzenia w trakcie trwania procesu produkcyjnego, należy wprowadzić system prewencyjnej konserwacji i przeglądów oraz analizę tendencji zmian gotowych danych.

27. Załadunek liofilizatorów wymaga odpowiednich pomieszczeń czystych chronionych.

W przypadku liofilizatorów jednostronnych, pomieszczenie czyste powinno być odkażone, zanim wprowadzi się do niego następną serię, chyba że zawiera ona te same organizmy. Liofilizatory przelotowe powinny być sterylizowane po każdym cyklu, jeżeli nie są otwierane po stronie pomieszczenia czystego.

Sterylizacja liofilizatorów powinna przebiegać zgodnie z przepisem ust. 24. W przypadku produkcji kampanijnej powinny być one sterylizowane przynajmniej po każdej kampanii.

28. Podstawowe wymagania dla pomieszczeń, w których przebywają zwierzęta, zalecenia co do pielęgnacji i kwarantanny regulują przepisy o ochronie zwierząt.

29. Zwierzętarnie powinny być odpowiednio zaprojektowane i oddzielone od innych zabudowań produkcyjnych.

30. Warunki sanitarne, w jakich przebywają zwierzęta używane do produkcji, powinny być określone, monitorowane i rejestrowane. Z niektórymi zwierzętami należy postępować w sposób opisany w specjalnych monografiach (stada wolne od specyficznych patogenów).

31. Zwierzęta, materiały biologiczne i przeprowadzane badania powinny podlegać systemowi identyfikacji, aby zapobiec pomyłkom i kontrolować możliwe zagrożenia.

32. Ze względu na dużą różnorodność produktów, wieloetapową produkcję przy wytwarzaniu immunologicznych leków weterynaryjnych i charakter procesów biologicznych należy zwracać uwagę na postępowanie zgodne ze zwalidowanymi procedurami operacyjnymi oraz na ciągłe monitorowanie wszystkich etapów i kontrolę procesu produkcji.

Należy zwracać szczególną uwagę na materiały wyjściowe, pożywki i stosowany system serii posiewowych.

33. Wymagania dotyczące materiałów wyjściowych powinny być jasno zdefiniowane w pisemnych specyfikacjach. Powinny one zawierać szczegółowe informacje dotyczące dostawcy, metody wytwarzania, rejonu geograficznego i gatunku zwierząt, od którego pochodzi materiał. Powinny też zawierać metody i zakres wyników badań kontrolnych materiałów wyjściowych. Szczególnie ważne są kontrole mikrobiologiczne.

34. Wyniki badań materiałów wyjściowych muszą odpowiadać wymaganiom specyfikacji. Gdy badania trwają długo (np. jaja ze stad SPF, Specific Pathogens Free flocks), konieczne może być rozpoczęcie procesu obróbki surowców, zanim dostępne będą wyniki kontroli analitycznej. W takich przypadkach zwolnienie produktu końcowego jest warunkowe do czasu otrzymania zadowalających wyników badań materiałów wyjściowych.

35. Szczególną uwagę należy zwrócić na informacje dotyczące systemu zapewnienia jakości stosowanego przez dostawcę przy jego kwalifikacji i określaniu zakresu wymaganych badań materiałów wyjściowych.

36. Powinno się stosować sterylizację termiczną jako metodę sterylizacji materiałów wyjściowych, tam gdzie jest to możliwe. Mogą być stosowane również inne zwalidowane metody, np. sterylizacja radiacyjna.

37. Zdolność pożywki do zapewnienia odpowiedniego rozwoju pożądaných mikroorganizmów powinna być potwierdzona we właściwy sposób, zanim przystąpi się do właściwych badań.

38. Pożywki powinny być sterylizowane termicznie, na miejscu lub w linii technologicznej. Gazy, pożywki, kwasy, zasady, związki przeciwpienne i inne materiały wprowadzane do sterylnych biogeneratorów powinny również być sterylne.

39. Wytwarzanie weterynaryjnych produktów immunologicznych uzyskiwanych z komórek drobnoustrojów lub hodowli tkankowych albo przez namnażanie w zarodkach lub zwierzętach powinno być oparte na systemie serii posiewowych lub banków komórkowych.

40. Liczba pokoleń (podwojeń, pasaży) pomiędzy serią posiewową lub bankiem komórkowym a gotowym produktem powinna być zgodna z deklarowaną w dokumentacji rejestracyjnej.

41. Serie posiewowe i banki komórkowe powinny być odpowiednio scharakteryzowane i przebadane pod kątem występujących zanieczyszczeń. Dla nowych serii posiewowych powinny zostać ustalone kryteria akceptacji. Serie posiewowe i banki komórkowe powinny być zakładane, przechowywane i używane w sposób ograniczający ryzyko zanieczyszczenia lub zmiany. Podczas zakładania serii posiewowej czy banku komórkowego nie powinny być równocześnie wykonywane w tym samym obszarze albo przez tę samą osobę żadne czynności z innym żywym albo zakaźnym materiałem (np. z wirusami albo liniami komórkowymi).

42. Zakładanie serii posiewowej i banku komórkowego powinno być prowadzone w odpowiednim środowisku, zabezpieczającym serię posiewową, bank komórkowy, pracowników i środowisko zewnętrzne.

43. Pochodzenie, sposób i warunki przechowywania materiału posiewowego powinny być w pełni opisane. Należy prowadzić ewidencję stabilności i odzyskiwania materiału posiewowego i komórkowego. Pojemniki służące do przechowywania powinny być hermetycznie zamknięte, jasno oznakowane i przechowywane w odpowiedniej temperaturze. Warunki przechowywania powinny być prawidłowo monitorowane. Powinna być prowadzona ewidencja wszystkich pojemników.

44. Z materiałem mogą pracować wyłącznie osoby upoważnione, a praca ta powinna przebiegać pod nadzorem osoby odpowiedzialnej. Różne serie posiewowe lub banki komórkowe powinny być przechowywane w sposób uniemożliwiający ich pomylenie czy zanieczyszczenie krzyżowe. Wskazane jest podzielenie serii posiewowych i banków komórkowych i przechowywanie każdej części w innym miejscu, tak aby zminimalizować ryzyko całkowitej utraty serii lub banku.

45. Podczas procesów wytwarzania należy unikać lub ograniczać tworzenia się kropli i piany. Wirowanie i mieszanie, podczas których może występować rozpryskiwanie kropelek płynu, należy prowadzić w odpowiednich pomieszczeniach chronionych lub czystych chronionych, aby zapobiec przenoszeniu żywych organizmów.

46. Przypadkowo wylane ciecze, zwłaszcza zawierające żywe organizmy, muszą być usuwane lub neutralizowane szybko i bezpiecznie. Dla każdego drobnoustroju powinny istnieć zwalidowane metody odkażania. Gdy w procesie używane są różne szczepy tego samego gatunku bakterii lub bardzo podobne wirusy, jeżeli nie ma podstaw przypuszczać, że mogą one różnić się znacząco opornością na stosowane czynniki, proces należy zwalidować tylko w stosunku do jednego z nich.

47. Jeżeli jest to możliwe, czynności związane z przenoszeniem materiałów, takich jak: sterylne pożywki, hodowle lub produkty, powinny być prowadzone we wcześniej wysterylizowanych systemach zamkniętych. W pozostałych przypadkach operacje te muszą być chronione przez boksy z laminarnym przepływem powietrza.

48. Wprowadzanie pożywek lub hodowli do biogeneratorów i innych zbiorników powinno być prowadzone w dokładnie kontrolowanych warunkach zapewniających, że nie wprowadza się zanieczyszczeń. Należy zapewnić prawidłowe połączenie zbiorników w trakcie wprowadzania hodowli.

49. Gdy to konieczne (np. dwa lub więcej fermentorów znajduje się na jednym obszarze), otwory służące do pobierania prób i dodawania odczynników, a także łączniki (po połączeniu, przed przepływem produktu, przed ponownym rozłączeniem) powinny być sterylizowane parą. Możliwe jest również zaakceptowanie chemicznej dezynfekcji otworów otwieranych pod osłoną nawiewu laminarnego.

50. Urządzenia, szkło, powierzchnie zewnętrzne pojemników na produkt przed wyniesieniem z pomieszczenia chronionego muszą być zdezynfekowane, z zastosowaniem zwalidowanych metod. Jedyne minimalna liczba dokumentów, niezbędna do przeprowadzenia operacji zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania, może być wprowadzana do pomieszczenia chronionego i z niego wynoszona. Jeżeli dokumentacja jest zanieczyszczona przez substancje rozlane lub aerozole lub jeżeli pracowano z drobnoustrojami należącymi do egzotycznych, to dokumenty muszą zostać odpowiednio zdezynfekowane w miejscu, gdzie dezynfekuje się urządzenia, lub dane powinny być przekazywane za pomocą fotokopiarki lub telefaksu.

51. Odpady płynne lub stałe, a w szczególności skorupki jaj, jednorazowe butelki służące do przechowywania hodowli, nienadające się do użycia hodowle lub materiały biologiczne, najlepiej jest sterylizować lub dezynfekować przed wyniesieniem z obszaru chronionego. W niektórych przypadkach mogą być dopuszczalne rozwiązania alternatywne, np. zamykane szczelnie pojemniki lub rurociągi.

52. Do pomieszczeń produkcyjnych należy wprowadzać wyłącznie artykuły i materiały, w tym także dokumentację związane ściśle z wykonywanymi operacjami. Powinien istnieć system kontroli zapewniający, że po zakończeniu operacji wszystkie zbędne materiały zostaną usunięte z pomieszczeń.
53. Termostabilne artykuły i materiały powinny być wprowadzane do pomieszczeń czystych lub czystych chronionych przez autoklaw przelotowy lub suszarkę. Materiały i artykuły termolabilne powinny być wprowadzane przez służę z blokowymi drzwiami, w której są dezynfekowane. Sterylizacja materiałów poza obszarem produkcyjnym może być zaakceptowana pod warunkiem, że są one w opakowaniu dwuwarstwowym i wprowadzane przez służę z zachowaniem odpowiednich środków bezpieczeństwa.
54. Należy stosować środki ostrożności zapobiegające zanieczyszczeniom lub pomyłkom w trakcie inkubacji. Powinna istnieć procedura mycia i dezynfekcji inkubatorów. Pojemniki w inkubatorach muszą być starannie i jednoznacznie oznakowane.
55. Z wyjątkiem mieszania składników i następującego bezpośrednio po nim rozlewu (lub gdy stosuje się systemy hermetyczne) w pomieszczeniu produkcyjnym mogą być równocześnie prowadzone prace tylko z jednym żywym czynnikiem biologicznym. Pomieszczenia produkcyjne muszą być skutecznie dezynfekowane przed rozpoczęciem prac z kolejnym żywym czynnikiem biologicznym.
56. Produkty powinny być inaktywowane przez dodatek inaktywatora i stosowanie odpowiedniego wytrząsania. Mieszanina powinna zostać następnie przeniesiona do kolejnego sterylnego naczynia, chyba że pojemnik pierwotny ma takie rozmiary i kształt, że łatwo może być obrócony i wstrząsany tak, aby wszystkie wewnętrzne powierzchnie zostały zwilżone końcówką mieszaniną kultury i inaktywatora.
57. Naczyni zawierających inaktywowane (unieczynnione) produkty nie wolno otwierać ani pobierać z nich prób w otoczeniu zawierającym żywe czynniki biologiczne. Dalsze przetwarzanie inaktywowanych produktów powinno odbywać się w pomieszczeniach czystych klasy A - B lub w zamkniętych urządzeniach przeznaczonych wyłącznie dla produktów inaktywowanych.
58. Szczególnie starannie powinny być zwalidowane metody sterylizacji, dezynfekcji, usuwania wirusów i inaktywacji.
59. Rozlew powinien nastąpić jak najszybciej po ukończeniu produkcji. Pojemniki zawierające produkt luzem przed rozlewem powinny być szczelnie zamknięte, odpowiednio zaetykietowane i przechowywane w określonej temperaturze.
60. Powinien istnieć system zapewniający integralność zamknięcia i szczelność pojemników po rozlewie.
61. Kapslowanie fiolek zawierających żywy materiał biologiczny musi odbywać się w sposób zapewniający, że nie nastąpi zanieczyszczenie innych produktów lub rozprzestrzenianie się żywych czynników do innych obszarów i do środowiska zewnętrznego.
62. Należy opracować procedury dotyczące postępowania z napełnionymi pojemnikami nieposiadającymi etykiet zapobiegające pomyłkom i zapewniające odpowiednie warunki przechowywania, gdy pomiędzy procesem rozlewu do opakowań bezpośrednich a ich etykietowaniem i pakowaniem występuje opóźnienie.
63. Na każdym etapie produkcji ilość produktu otrzymanego powinna być porównana ze spodziewaną w tym procesie wydajnością. Wszystkie znaczące rozbieżności należy zbadać.
64. Wytwórca musi prowadzić kontrolę kluczowych etapów procesu, których wynik nie może być oceniony przez badanie produktu końcowego (np. etap usuwania wirusów).
65. Wytwórca musi określić, czy konieczne jest przechowywanie próbek produktów pośrednich do przeprowadzenia powtórnego badania potwierdzającego wyniki kontroli serii.
66. Wytwórca musi określić, czy konieczne jest prowadzenie ciągłego monitorowania parametrów procesu produkcji, np. monitorowanie parametrów fizycznych podczas fermentacji.
67. Powszechną praktyką jest stosowanie ciągłej hodowli i należy zwrócić specjalną uwagę na wymagania kontroli jakości wynikające z takiej metody produkcji.

CZĘŚĆ VI

WYTWARZANIE GAZÓW LECZNICZYCH

Przepisy Części VI stosuje się do przemysłowego wytwarzania gazów leczniczych, tj. gazów, które są podawane pacjentom w celach terapeutycznych, diagnostycznych czy profilaktycznych. Część VI nie obejmuje wytwarzania i stosowania gazów leczniczych w szpitalach. Jednak niektóre przepisy niniejszej części mogą być wykorzystane jako zasady prowadzenia takiej działalności.

Gazy lecznicze są wytwarzane w zamkniętych instalacjach. Ryzyko zanieczyszczenia produktu z otoczenia jest minimalne, istnieje natomiast ryzyko zanieczyszczeń krzyżowych innymi gazami.

1. Osoba wykwalifikowana odpowiedzialna za zwalnianie gazów leczniczych do obrotu powinna mieć wyczerpującą wiedzę w zakresie ich produkcji i kontroli.
2. Napełnianie zbiorników ciśnieniowych gazami leczniczymi powinno się odbywać w obszarze oddzielnym od obszarów, w którym są butle z gazami innymi niż lecznicze. Pomiędzy tymi obszarami nie może nastąpić wymiana zbiorników ciśnieniowych. W wyjątkowych przypadkach można stosować zasadę kampanijnego

napełniania zbiorników ciśnieniowych w tym samym obszarze, pod warunkiem że podjęte zostaną specjalne środki ostrożności i przeprowadzona zostanie niezbędna walidacja procesu.

3. Obiekty przeznaczone do wytwarzania, badania i magazynowania gazów leczniczych powinny być wystarczająco duże, aby uniknąć ryzyka pomylenia zbiorników ciśnieniowych. Obiekty te powinny być utrzymywane w czystości i porządku.

4. Pomieszczenia, w których napełniane są butle, powinny mieć odpowiednią wielkość i być tak rozplanowane, aby zapewnić:

- 1) oddzielne, oznakowane obszary dla różnych gazów;
- 2) jednoznaczny identyfikację butli i oddzielenie butli pustych oraz butli znajdujących się na różnych etapach procesu technologicznego (np. "do napełnienia", "napełnione", "kwarantanna", "zwolnione", "odrzucane").

Metoda stosowana w celu zapewnienia oddzielenia butli na różnych etapach procesu będzie zależała od istoty, zakresu i stopnia złożoności całego procesu. Powinny być stosowane pola oznaczone na podłodze, przepierzenia, bariery, oznakowania lub inne odpowiednie środki.

5. Wszystkie urządzenia technologiczne i przyrządy analityczne powinny być regularnie poddawane kwalifikacji i kalibracji, odpowiednio do potrzeb.

6. Konieczne jest zapewnienie, że odpowiednie zbiorniki ciśnieniowe napełniono odpowiednim gazem. Z wyjątkiem zwalidowanego procesu napełniania automatycznego, nie powinny występować wzajemne połączenia między rurkami przesyłającymi różne gazy. Panele do napełniania lub rampy gazowe należy wyposażyć w złączki pasujące wyłącznie do zaworu stosowanego do określonego gazu lub określonej mieszanki gazów, tak aby można było podłączyć właściwe zbiorniki ciśnieniowe.

7. Wykonywanie napraw i czynności konserwacyjnych nie powinno mieć wpływu na jakość gazów leczniczych.

8. Nie należy napełniać zbiorników ciśnieniowych gazami innymi niż lecznicze w pomieszczeniach i przy użyciu urządzeń przeznaczonych do produkcji gazów leczniczych. Wyjątki od tej zasady dopuszcza się wyłącznie wtedy, jeżeli jakość gazu używanego do celów innych niż lecznicze jest co najmniej taka sama jak jakość gazu leczniczego i jeżeli spełnione są wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania. W celu uniknięcia zanieczyszczenia gazu leczniczego stosuje się zwalidowane metody zapobiegania przepływowi wstecznemu w liniach dostarczających gaz inny niż leczniczy do obszaru jego napełniania.

9. Zbiorniki magazynowe oraz cysterny do przewozu gazów powinny być przeznaczone do jednego rodzaju gazu o ściśle określonej jakości. Jednak skroplone gazy lecznicze mogą być przechowywane lub transportowane w tych samych zbiornikach co takie same gazy inne niż lecznicze, pod warunkiem że jakość gazów innych niż lecznicze jest co najmniej taka sama jak jakość gazów leczniczych.

10. Dane zawarte w raporcie wytwarzania każdej serii napełnionych butli muszą zapewniać możliwość odtworzenia istotnych okoliczności dotyczących ważnych operacji procesu napełniania każdej butli. W tym celu należy rejestrować następujące dane:

- 1) nazwę produktu;
- 2) datę i czas napełniania;
- 3) dane identyfikacyjne użytej napełniarki;
- 4) dane identyfikacyjne użytych urządzeń;
- 5) nazwę i odesłanie do specyfikacji gazu lub specyfikacji każdego składnika mieszaniny gazów;
- 6) operacje wykonane przed napełnianiem;
- 7) liczbę i wielkość butli przed napełnieniem i po napełnieniu;
- 8) nazwisko osoby wykonującej operację napełniania;
- 9) inicjały operatorów wykonujących wszystkie ważne operacje (czyszczenie instalacji, odbiór butli, opróżnianie butli itp.);
- 10) wartości kluczowych parametrów potrzebne do zapewnienia prawidłowego napełnienia butli w normalnie przebiegającym procesie;
- 11) wyniki kontroli jakości oraz, jeżeli przyrządy używane do kontroli są kalibrowane przed każdym pomiarem, specyfikację gazu wzorcowego i wyniki kalibracji;
- 12) wyniki odpowiednich testów potwierdzających, że butle zostały napełnione;
- 13) wzór etykiety z numerem serii;
- 14) szczegółowy opis wszystkich problemów i nieoczekiwanych zdarzeń oraz potwierdzoną podpisem akceptację wszystkich odchyśleń od instrukcji napełniania;
- 15) datę i podpis pracownika nadzoru odpowiedzialnego za operację napełniania potwierdzający zgodność z wymaganiami.

11. Wszystkie krytyczne operacje w poszczególnych procesach wytwarzania powinny być poddane walidacji.

12. Gazy w ilościach masowych przeznaczone do zastosowań leczniczych, wytwarzane w instalacjach przemysłowych, mogą być otrzymywane na drodze syntezy chemicznej lub pozyskiwane ze źródeł naturalnych i, jeżeli to konieczne, oczyszczane (np. w stacji separacji powietrza).

13. Powinna istnieć dokumentacja określająca wymagania dotyczące czystości, zawartości innych składników i możliwych zanieczyszczeń, które mogą występować w gazie surowym i na poszczególnych etapach oczyszczania. Powinny także istnieć schematy technologiczne poszczególnych procesów.

14. Wszystkie etapy separacji i oczyszczania powinny być tak zaprojektowane, aby przebiegały w warunkach zapewniających optymalną sprawność. Zanieczyszczenia, które mogą mieć negatywny wpływ na dany etap oczyszczania, usuwa się przed tym etapem.

15. Poszczególne etapy separacji i oczyszczania powinny być zwalidowane pod kątem uzyskiwanej sprawności, a następnie monitorowane pod kątem zgodności z wynikami walidacji. Tam gdzie to konieczne, kontrola procesu powinna obejmować ciągłą kontrolę analityczną w celu monitorowania danego procesu. Częstotliwość zabiegów konserwacyjnych i wymiany elementów wyposażenia jednorazowego użytku, np. filtrów oczyszczających, powinna być oparta na wynikach monitorowania i walidacji.

16. Jeżeli ma to zastosowanie, powinny być określone limity temperaturowe procesu, a monitorowanie procesu powinno obejmować pomiar temperatury.

17. Systemy komputerowe wykorzystywane do sterowania i monitorowania procesów powinny być zwalidowane.

18. W przypadku procesów ciągłych należy podać definicję serii i udokumentować ją poprzez odwołanie się do analizy gazu w instalacji.

19. Produkowany gaz powinien być monitorowany w sposób ciągły pod kątem jakości i zawartości zanieczyszczeń.

20. Woda używana do chłodzenia w czasie sprężania powietrza powinna być monitorowana pod kątem zanieczyszczeń mikrobiologicznych, jeżeli kontaktuje się z gazem leczniczym.

21. Wszystkie operacje przeładunku skroplonych gazów z głównego zbiornika magazynowego, w tym kontrola przed przeładunkiem, powinny być prowadzone zgodnie z pisemnymi procedurami, uwzględniającymi zapobieganie zanieczyszczeniu. Instalacja przeładunkowa powinna być wyposażona w zawór przeciwwrotny lub inne skuteczne rozwiązanie. Szczególną uwagę należy zwrócić na przepłukiwania gazem połączeń elastycznych, węży i złączek.

22. Dostawy gazu mogą być dodawane do zbiorników magazynowych zawierających ten sam gaz z poprzednich dostaw. Wyniki badania próby muszą wykazać, że jakość dostarczonego gazu jest zgodna z wymaganiami. Próbę taką można pobrać:

- 1) z dostarczonego gazu, przed jego dodaniem do zbiornika lub
- 2) ze zbiornika magazynowego po dodaniu nowej dostawy i wymieszaniu.

23. Gazy w ilościach masowych, przeznaczone do zastosowań leczniczych, powinny być traktowane jak serie, być kontrolowane zgodnie z odpowiednimi monografiemi Farmakopei Polskiej, Farmakopei Europejskiej lub innych odpowiednich Farmakopei uznawanych w państwach członkowskich Unii Europejskiej oraz powinny być zwalniane do napełniania.

24. Przed napełnianiem należy zdefiniować serię gazów leczniczych w ilościach masowych.

25. Zbiorniki ciśnieniowe do gazów leczniczych powinny być zgodne z odpowiednimi specyfikacjami technicznymi. Po napełnieniu króćce wylotowe zaworów powinny mieć zabezpieczenia ujawniające próby manipulowania przy nich. Zaleca się, aby butle były wyposażone w zawory ciśnienia resztkowego, w celu uzyskania odpowiedniego zabezpieczenia przed ich zanieczyszczeniem.

26. Tablica rozdzielcza wraz z układem gazowym do napełniania butli gazami leczniczymi oraz butle powinny być przeznaczone do jednego rodzaju gazu leczniczego lub do jednej mieszaniny gazów leczniczych. Powinien istnieć system zapewniający identyfikowalność butli i zaworów.

27. Czyszczenie i przepłukiwanie wyposażenia i rurociągów należy przeprowadzać zgodnie z pisemnymi procedurami. Po przeprowadzeniu konserwacji lub po przerwaniu integralności układu, przed zwolnieniem instalacji do eksploatacji, należy sprawdzić nieobecność zanieczyszczeń. Zapisy potwierdzające wykonanie tego sprawdzenia powinny być przechowywane nie krócej niż 1 rok.

28. Wnętrze butli należy poddać kontroli wizualnej w następujących przypadkach:

- 1) gdy są one nowe;
- 2) w związku z hydrauliczną próbą ciśnieniową lub jej odpowiednikiem.

Po zamontowaniu zaworu do butli powinien on znajdować się w pozycji zamkniętej, aby zapobiec przedostaniu się zanieczyszczeń do wnętrza butli.

29. Kontrola przeprowadzana przed napełnianiem powinna obejmować:

- 1) pomiar ciśnienia resztkowego (powinno być 3-5 barów) potwierdzający, że butla nie została całkowicie opróżniona;
- 2) butle, w których nie ma ciśnienia resztkowego, powinny być odstawione na bok w celu przeprowadzenia dodatkowych badań, aby stwierdzić, że nie są zanieczyszczone wodą lub innymi zanieczyszczeniami. Jeżeli to potrzebne, należy oczyścić butlę zwalidowaną metodą lub przeprowadzić kontrolę wizualną;
- 3) sprawdzenie, czy wszystkie nieaktualne i uszkodzone etykiety zostały usunięte;
- 4) zewnętrzną kontrolę wizualną każdej butli i każdego zaworu na obecność wgnieceń, śladów spawania, zgorzeliny, innych uszkodzeń oraz zanieczyszczeń olejem lub smarem. Butle powinny być czyszczone, sprawdzane i konserwowane w odpowiedni sposób;

- 5) kontrolę króćca zaworu każdej butli i każdego zbiornika kriogenicznego, w celu sprawdzenia, czy jest on odpowiedni do rodzaju gazu leczniczego;
 - 6) kontrolę daty badania butli w celu stwierdzenia, czy została wykonana hydrauliczna próba ciśnieniowa lub jej odpowiednik i czy nie upłynął termin ważności dopuszczenia zgodnie z obowiązującymi przepisami;
 - 7) sprawdzenie, czy każda butla jest oznakowana właściwym kolorem, zgodnie z odpowiednią normą.
30. Butle, które wróciły do ponownego napełnienia, powinny zostać przygotowane z zachowaniem należytej ostrożności w celu minimalizacji ryzyka zanieczyszczenia. W przypadku gazów sprężonych maksymalne teoretyczne zanieczyszczenie nie powinno przekraczać 500 ppm v/v, przy ciśnieniu napełniania równym 200 barów (oraz równoważnego mu przy innym ciśnieniu napełniania).
- Butle powinny być przygotowane w następujący sposób:
- 1) wszelkie gazy pozostające w butlach powinny być usunięte poprzez próżniowanie (co najmniej do poziomu ciśnienia bezwzględnego 150 milibarów) lub
 - 2) przez rozgazowanie każdej butli, a następnie poprzez przepłukanie gazem przy użyciu zwalidowanych metod (częściowe napełnienie do co najmniej 7 barów i ponowne rozgazowanie).
- W przypadku butli wyposażonych w zawory ciśnienia resztkowego (nadciśnienia), wystarczy jedno próżniowanie do ciśnienia 150 milibarów - jeżeli występuje ciśnienie resztkowe. Rozwiązaniem alternatywnym jest pełna analiza gazu resztkowego w każdej butli.
31. Należy sprawdzać, czy pojemniki zostały napełnione. Można to sprawdzić, dotykając butlę lekko ręką w czasie napełniania. Ciepła powierzchnia butli świadczy o prawidłowym napełnianiu.
 32. Każda butla musi mieć etykietę i być oznakowana odpowiednim kodem barwnym. Numer serii oraz data napełnienia i termin ważności mogą znajdować się na odrębnej etykiecie.
 33. Woda używana do hydraulicznych prób ciśnieniowych powinna mieć co najmniej jakość wody pitnej i musi być rutynowo monitorowana pod kątem zanieczyszczeń mikrobiologicznych.
 34. Każdy gaz leczniczy powinien być badany i zwalniany zgodnie ze specyfikacją. Ponadto każdy gaz leczniczy powinien być badany zgodnie z pełnymi wymaganiami Farmakopei, wystarczająco często, aby zapewnić ciągłą zgodność z tymi wymaganiami.
 35. Instalacja gotowa do napełniania gazem powinna być zwalniana do napełniania.
 36. W przypadku napełniania jednoskładnikowym gazem leczniczym poprzez układ gazowy, umożliwiający jednoczesne napełnianie wielu butli, po każdej wymianie butli, produkt z co najmniej jednej butli napełnionej w danym cyklu powinien zostać zbadany w celu określenia tożsamości gazu i oznaczania jego składu, a jeżeli to konieczne, także zawartości wody.
 37. W przypadku napełniania jednoskładnikowym gazem leczniczym pojedynczych butli, w oddzielnych operacjach napełniania, powinna być zbadana tożsamość i skład gazu w co najmniej jednej butli z każdego nieprzerwanego okresu napełniania. Przykładem nieprzerwanego okresu napełniania jest produkcja na jednej zmianie, wykonywana przez te same osoby, na tym samym wyposażeniu i z tej samej serii masowej dostawy gazu.
 38. W przypadku gazu leczniczego otrzymywanego przez zmieszanie w butli dwóch lub więcej różnych gazów, poprzez tę samą tablicę rozdzielczą i układ gazowy, produkt z co najmniej jednej butli napełnianej w danym cyklu powinien być zbadany w celu określenia tożsamości i oznaczania stężenia wszystkich składników mieszaniny oraz tożsamości gazu dopełniającego, a jeżeli to konieczne, także zawartości wody. Jeżeli butle napełniane są pojedynczo, każdą butlę zbadać trzeba w celu identyfikacji i oznaczania stężenia wszystkich składników mieszaniny oraz co najmniej jedną butlę z nieprzerwanego cyklu napełniania zbadać należy w celu określenia tożsamości gazu dopełniającego.
 39. Jeżeli gazy mieszane są w instalacji przed napełnieniem butli (np. mieszanina podtlenku azotu i tlenu), wymagana jest ciągła analiza mieszaniny w czasie napełniania.
 40. Jeżeli butla jest napełniana więcej niż jednym gazem, proces napełniania musi zapewniać dobre wymieszanie gazów i jednorodność mieszaniny gazowej w każdej butli.
 41. Przed założeniem zabezpieczenia ujawniającego próby manipulowania powinna być sprawdzona odpowiednią metodą szczelność każdej napełnionej butli. Jeżeli są pobierane i badane próby gazu, szczelność butli powinna być sprawdzana po zakończeniu badań.
 42. W przypadku napełniania domowych zbiorników kriogenicznych gazami skroplonymi, w celu dostarczenia ich użytkownikom, gaz z każdego zbiornika należy zbadać pod kątem jego tożsamości i oznaczania składu.
 43. Jeżeli domowe zbiorniki kriogeniczne pozostają u klientów, to po ich ponownym napełnieniu gazem leczniczym z przeznaczonych do tego celu zbiorników transportowych nie wymaga się pobierania z nich prób, pod warunkiem że firma napełniająca dostarczy certyfikat analizy próby pobranej ze zbiornika transportowego. Domowe zbiorniki kriogeniczne, pozostające u klientów, należy okresowo badać w celu zapewnienia, że ich zawartość jest zgodna z wymaganiami Farmakopei.
 44. Przechowywanie prób gazów nie jest wymagane, o ile w pozwoleniu nie przewidziano inaczej.
 45. Napełnione butle należy poddać kwarantannie do czasu zwolnienia przez osobę wykwalifikowaną.

46. Butle gazowe należy przechowywać pod dachem i nie należy ich wystawiać na działanie skrajnych temperatur. Obszar magazynu gazów powinien być czysty, dobrze wentylowany i pozbawiony materiałów palnych.

47. Organizacja magazynu powinna umożliwiać oddzielenie różnych gazów oraz pustych i pełnych butli, a także umożliwiać rotację zapasów zgodnie z zasadą "pierwsze wchodzi - pierwsze wychodzi".

48. Butle gazowe powinny być chronione podczas transportu przed działaniem niekorzystnych czynników atmosferycznych. W przypadku mieszanin gazowych, w których dochodzi do rozdziału faz w niskich temperaturach, należy stosować specjalne warunki przechowywania i transportu.

CZĘŚĆ VII

WYTWARZANIE ZIOŁOWYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH

1. Rośliny w stanie surowym powinny być przechowywane w osobnych pomieszczeniach. Pomieszczenia te powinny być dobrze wietrzone i zabezpieczone przed dostępem owadów i gryzoni. Należy przedsięwziąć skuteczne środki zapobiegające rozprzestrzenianiu się szkodników lub drobnoustrojów, które mogą być wprowadzane razem z roślinami w stanie surowym, oraz zapobiegające zanieczyszczeniom krzyżowym. Opakowania powinny być umiejscowione w sposób umożliwiający krążenie powietrza.

2. Należy zwrócić specjalną uwagę na czystość i prawidłowość konserwacji magazynów, szczególnie wówczas, gdy zachodzi możliwość powstawania pyłu.

3. Jeżeli magazynowanie roślin w stanie surowym, wyciągów, nalewek i innych preparatów wymaga specjalnych warunków wilgotności, temperatury i ochrony przed światłem, to takie warunki należy zapewnić i je kontrolować.

4. W celu ułatwienia czyszczenia oraz uniknięcia zanieczyszczeń krzyżowych podczas pobierania prób, ważenia, mieszania i czynności produkcyjnych, podczas których wydzielają się pyły, należy stosować specjalne zabezpieczenia (np. dedykowane pomieszczenia, stosowanie urządzeń odpylających).

5. Specyfikacje roślin w stanie surowym powinny obejmować w szczególności następujące pozycje:

- 1) nazwę botaniczną (jeżeli to możliwe, wraz z nazwiskiem twórcy klasyfikacji, np. Linneusz);
- 2) szczegóły o pochodzeniu rośliny (kraj lub region pochodzenia, jeżeli ma to zastosowanie, to: uprawa, czas i sposób zbioru, procedury zbierania, stosowane środki ochrony roślin itp.);
- 3) informacje o części rośliny stosowanej do produkcji;
- 4) jeżeli zakupywany jest surowiec suszony, sposób i warunki suszenia;
- 5) opis rośliny, wynik badania makro- i mikroskopowego;
- 6) odpowiednie metody identyfikacji, a gdzie ma to zastosowanie, także metody identyfikacji znanych składników czynnych lub markerów. W celu badania tożsamości rośliny powinien być dostępny autentyczny egzemplarz wzorcowy;
- 7) metody ilościowego oznaczania składników czynnych lub markerów;
- 8) metody oznaczania pozostałości pestycydów oraz dopuszczalne granice ich zawartości;
- 9) metody oznaczania zanieczyszczeń grzybami lub mikroorganizmami, aflatoksynami, szkodnikami oraz dopuszczalne granice zawartości;
- 10) metody oznaczania metali uznanych za toksyczne lub szkodliwe oraz innych, mogących występować skażeń i zafałszowań;
- 11) metody oznaczania ciał obcych.

Każde postępowanie zastosowane w celu zmniejszania zanieczyszczeń grzybami, drobnoustrojami lub innymi szkodnikami powinno być udokumentowane. Powinny być dostępne procedury zawierające szczegóły procesu, metody badania pozostałości stosowanych środków oraz dopuszczalne granice ich zawartości.

6. Instrukcje przetwarzania powinny opisywać operacje przygotowania roślin w stanie surowym, takie jak: suszenie, rozdrabnianie i przesiewanie (z podaniem czasu i temperatur suszenia) oraz metody stosowane do kontrolowania stopnia rozdrobnienia. Powinny także opisywać odsiewanie ciał obcych lub inne metody usuwania ciał obcych.

Przy produkcji roślinnych preparatów leczniczych instrukcje powinny również zawierać dane dotyczące podłoża lub rozpuszczalnika, czas oraz temperatury podczas ekstrakcji, szczegóły dotyczące etapów zagęszczania i stosowanych metod.

7. Pobieranie prób leków roślinnych musi być prowadzone bardzo starannie, przez biegłych pracowników. Każda seria powinna być zidentyfikowana i opisana w odrębnej dokumentacji.

8. Pracownicy działu kontroli jakości powinni mieć szczególne umiejętności potrzebne do oceny leczniczych produktów ziołowych, aby prowadzić badania tożsamości i rozpoznawać zafałszowania, szkodniki roślinne, grzyby oraz oceniać jednorodność dostawy roślin w stanie surowym.

9. Tożsamość i jakość roślin leczniczych i ziołowych produktów leczniczych powinna być badana zgodnie z przepisami zawartymi w wytycznych "Quality of herbal remedies".

CZĘŚĆ VIII

POBIERANIE PRÓB MATERIAŁÓW WYJŚCIOWYCH I OPAKOWANIOWYCH

1. Pracownicy pobierający próby powinni być wstępnie przeszkoleni i odbywać regularne szkolenia dotyczące prawidłowego pobierania prób. Szkolenie powinno obejmować:

- 1) planowanie pobierania prób;

- 2) pisemne procedury pobierania prób;
 - 3) techniki i urządzenia służące do pobierania prób;
 - 4) ryzyko zanieczyszczeń krzyżowych;
 - 5) środki ostrożności, które należy podjąć w przypadku substancji nietrwałych lub sterylnych;
 - 6) znaczenie wizualnej oceny wyglądu materiałów, pojemników i etykiet;
 - 7) znaczenie prowadzenia odpowiednich zapisów każdej nieprzewidzianej i niezwykłej sytuacji.
2. Tożsamość całej serii materiału wyjściowego może być w zasadzie potwierdzona jedynie wtedy, gdy pobierane są oddzielne próby materiału z każdego pojemnika i badana jest tożsamość każdej próby. Pobieranie prób z części pojemników jest dozwolone tylko wtedy, gdy istnieje zwalidowana procedura zapewniająca, że żaden pojedynczy pojemnik nie będzie nieprawidłowo oznakowany na etykiecie.
3. Walidacja powinna uwzględniać co najmniej:
- 1) rodzaj i status wytwórcy oraz dostawcy i ich znajomość Dobrej Praktyki Wytwarzania w przemyśle farmaceutycznym;
 - 2) system zapewnienia jakości wytwórcy materiału wyjściowego;
 - 3) warunki wytwarzania, w których materiał wyjściowy jest produkowany i kontrolowany;
 - 4) rodzaj materiału wyjściowego i produktów leczniczych, do których będzie on stosowany.

Zwalidowana procedura zwalniająca z konieczności identyfikacji zawartości każdego przychodzącego pojemnika materiałów wyjściowych może być stosowana dla:

- a) materiałów wyjściowych pochodzących od wytwórcy lub zakładu wytwarzającego tylko jeden produkt,
- b) materiałów wyjściowych przychodzących bezpośrednio od wytwórcy lub przysyłanych w szczelnie zamkniętych pojemnikach wytwórcy, jeżeli istnieje ewidencja wiarygodnych i regularnych audytów systemu zapewnienia jakości wytwórcy, prowadzona przez kupującego (wytwórcę produktów leczniczych) lub przez urzędowo akredytowaną jednostkę.

Procedura nie może być zadowalająco zwalidowana w wypadku:

- materiałów wyjściowych dostarczanych przez pośredników, gdy źródło wytwarzania jest nieznanie lub nie podlega audytom,
- materiałów wyjściowych do wytwarzania produktów podawanych drogą iniekcijną.

4. Jakość serii materiałów wyjściowych może być oceniona przez pobranie i zbadanie reprezentatywnej próby. Do tego celu mogą być użyte próby pobrane do badania tożsamości. Liczba prób pobranych do przygotowania próby reprezentatywnej powinna być oznaczona statystycznie i określona w planie pobierania prób. Liczba pojedynczych prób, które mogą zostać zmieszane, aby stworzyć próbę złożoną, powinna także być określona, z uwzględnieniem rodzaju materiału, informacji o dostawcy i jednorodności próby złożonej.

5. Plan pobierania prób materiałów opakowaniowych powinien uwzględniać co najmniej: otrzymaną ilość, wymaganą jakość, rodzaj materiału (np. bezpośrednie materiały opakowaniowe, drukowane materiały opakowaniowe), metody produkcji, informacje o systemie zapewnienia jakości wytwórcy materiałów opakowaniowych, uzyskane w czasie audytów. Liczba pobranych prób powinna być obliczona statystycznie i podana w planie pobierania prób.

CZĘŚĆ IX

WYTWARZANIE CIECZY, KREMÓW I MAŚCI

1. W celu zabezpieczenia produktu przed zanieczyszczeniem w trakcie trwania całego procesu zaleca się stosowanie zamkniętych instalacji do przetwarzania i transportu. Pomieszczenia produkcyjne, w których produkty lub otwarte, czyste pojemniki kontaktują się bezpośrednio z otoczeniem, powinny być skutecznie wentylowane filtrowanym powietrzem.

2. Zbiorniki, pojemniki, rurociągi i pompy powinny być tak zaprojektowane i zainstalowane, aby można je było łatwo czyścić i w razie potrzeby sanityzować. W szczególności urządzenia powinny być tak zaprojektowane, aby miały minimum ślepych odgałęzień i miejsc, gdzie mogłyby gromadzić się zanieczyszczenia sprzyjające namnażaniu się drobnoustrojów.

3. Jeżeli to możliwe, należy unikać stosowania szklanej aparatury. Wysokiej jakości stal nierdzewna jest często materiałem stosowanym do budowy części mających kontakt z produktem.

4. Chemiczna i mikrobiologiczna jakość wody stosowanej do produkcji powinna być określona w specyfikacji i monitorowana. Po każdej chemicznej sanizacji systemów wodnych powinna być zastosowana zwalidowana procedura płukania w celu zapewnienia, że środek sanizujący został skutecznie usunięty.

5. Jakość materiałów wyjściowych dostarczonych w cysternach powinna być sprawdzona, zanim materiał zostanie przepompowany do zbiorników magazynowych.

6. Należy zachować ostrożność podczas transportu materiałów przez rurociągi i upewnić się, że kierowane są one do odpowiednich miejsc ich przeznaczenia.

7. Materiały, które mogą uwalniać włókna lub inne zanieczyszczenia, jak na przykład kartony lub drewniane palety, nie powinny być wprowadzane do pomieszczeń, w których znajduje się otwarty produkt lub czyste pojemniki.

8. Podczas operacji napełniania należy zwracać szczególną uwagę na utrzymywanie jednorodności mieszanin i zawiesin. Procesy mieszania i napełniania powinny być zwalidowane. Szczególną uwagę należy zwrócić na początku i końcu procesu napełniania, a także po każdym zatrzymaniu linii, aby zapewnić utrzymanie jednorodności.

9. W przypadku gdy produkt końcowy nie jest natychmiast pakowany, musi być ściśle określony i przestrzegany jego maksymalny okres magazynowania oraz warunki przechowywania.

CZĘŚĆ X

WYTWARZANIE AEROZOLI WZIEWNYCH

1. Stosuje się dwie metody produkcji i napełniania aerozoli wziewnych:

1) metoda dwóch wstrzyknięć (napełnianie ciśnieniowe). Składnik aktywny jest zawieszany w gazie nośnym o wysokim punkcie wrzenia, dawka jest wprowadzana do pojemnika, na którym następnie instalowany jest zawór dozujący. W drugim etapie przez trzon zaworu wstrzykiwany jest gaz nośny o niższym punkcie wrzenia. Zawiesina składnika aktywnego w gazie nośnym jest chłodzona w celu zmniejszenia strat spowodowanych parowaniem;

2) metoda jednego wstrzyknięcia (napełnianie na zimno). Składnik czynny jest zawieszany w mieszaninie gazów nośnych i przechowywany pod zwiększonym ciśnieniem lub w niskiej temperaturze. Zawiesina jest wprowadzana jednym wstrzyknięciem bezpośrednio do pojemnika.

2. Wytwarzanie i napełnianie powinno być prowadzone, o ile jest to technicznie możliwe, w systemie zamkniętym.

3. Pomieszczenia, w których znajdują się otwarte produkty lub czyste składniki, powinny posiadać nawiew filtrowanego powietrza, odpowiadać co najmniej wymaganiom środowiska dla klasy D i mieć wejścia przez śluzy.

4. Specyfikacje oraz pobieranie prób i badanie powinny uwzględniać złożoną budowę zaworów dozujących. Szczególnie istotne jest prowadzenie audytów systemu zapewnienia jakości u wytwórców zaworów.

5. Wszystkie płyny (ciekłe lub gazowe nośniki) powinny być filtrowane w celu usunięcia cząstek większych niż 0,2 µm. Zalecana jest dodatkowa filtracja, jeżeli to możliwe, bezpośrednio przed napełnianiem.

6. Pojemniki i zawory powinny być czyszczone według zwalidowanej procedury odpowiedniej do sposobu użycia produktu, aby zapewnić usunięcie wszystkich zanieczyszczeń, takich jak materiały technologiczne (np. smary) i nadmierne zanieczyszczenia mikrobiologiczne. Po czyszczeniu zawory należy przechowywać w czystych, zamkniętych pojemnikach, a także zastosować odpowiednie środki ostrożności, aby nie wprowadzać zanieczyszczeń podczas następnych czynności, np. pobierania prób. Pojemniki powinny być dostarczane do linii napełniania po oczyszczeniu lub mogą być czyszczone w linii bezpośrednio przed napełnianiem.

7. Podczas całego procesu napełniania należy zapewnić jednorodność zawiesin w punkcie napełniania.

8. W przypadku stosowania metody napełniania dwoma wstrzyknięciami konieczne jest zapewnienie, aby masa obu wstrzyknięć była prawidłowa w celu uzyskania odpowiedniego składu. Pożądana jest wówczas stu procentowa kontrola masy pojemników na każdym etapie procesu.

9. Kontrole pojemników po napełnieniu powinny zapewnić brak nadmiernego wycieku. Każde badanie wycieku powinno być prowadzone tak, aby uniknąć wprowadzenia zanieczyszczeń mikrobiologicznych i wilgoci.

CZĘŚĆ XI

SYSTEMY SKOMPUTERYZOWANE

Systemy skomputeryzowane obejmują wprowadzanie i elektroniczne przetwarzanie danych oraz wyprowadzanie informacji, służących do automatycznej regulacji lub rejestracji przebiegu procesu.

Zastąpienie wszelkich operacji ręcznych systemem komputerowym nie może prowadzić do obniżenia jakości produktu oraz poziomu systemu zapewnienia jakości.

1. Osoby zajmujące stanowiska kluczowe powinny odbyć przeszkolenie w zakresie zarządzania systemami komputerowymi oraz ich stosowania w działach, za które ponoszą odpowiedzialność, i współpracować z pracownikami obsługującymi systemy komputerowe tak, aby osiągnąć biegłość umożliwiającą zaprojektowanie, walidację, instalację i obsługę systemu.

2. Zakres walidacji systemów komputerowych zależy od wielu czynników, w tym od zamierzonych jego zastosowań i od tego, czy walidacja ma być prospektywna czy retrospektywna oraz czy mają być dołączane nowe elementy systemu. Walidacja powinna być uznawana za część całego cyklu użytkowania systemu komputerowego. Cykl ten obejmuje planowanie, specyfikację, programowanie, badanie, odbiór techniczny, dokumentację, użytkowanie, monitorowanie i modyfikowanie.

3. Należy zwrócić uwagę, aby komputery były instalowane w odpowiednich warunkach tak, aby niepożądane czynniki zewnętrzne nie miały wpływu na ich funkcjonowanie.

4. Powinien zostać opracowany i być aktualizowany szczegółowy opis systemu zawierający odpowiednie diagramy. Opis powinien uwzględniać wszelkie zasady, cele, środki bezpieczeństwa, zakres działania systemu, jego funkcje i ich związek z innymi systemami i procedurami.

5. Oprogramowanie jest krytycznym elementem systemu komputerowego. Użytkownik oprogramowania powinien podjąć odpowiednie działania dla potwierdzenia, że zostało ono wyprodukowane zgodnie z systemem zapewnienia jakości.

6. System komputerowy powinien mieć (gdy jest to potrzebne) wbudowany własny system kontroli poprawności wprowadzania i przetwarzania danych.

7. Zanim system komputerowy zostanie wprowadzony do użytku, powinien być dokładnie zbadany oraz zatwierdzony jako zdolny do uzyskiwania oczekiwanych wyników. Jeżeli operacje wykonywane ręcznie zastępuje się systemem komputerowym, zalecane jest przez pewien czas równoległe stosowanie obu metod (stanowi to część badania systemu i walidacji procesu).

8. Dane zapisywane w systemie powinny być wprowadzane i korygowane wyłącznie przez osoby do tego upoważnione. Odpowiednie metody zabezpieczające przed dostępem osób nieupoważnionych do danych obejmują użycie kluczy, kart kodowych, kodów osobistych oraz ograniczenie dostępu do terminali komputera. Powinna istnieć określona procedura dotycząca wydawania, odwoływania i dokonywania zmian upoważnień i korekty danych, łącznie ze zmianą indywidualnych haseł. Należy opracować systemy rejestrujące wszelkie próby dostępu do komputera osób nieupoważnionych.

9. W przypadku wprowadzania kluczowych danych ręcznie (np. masy i numeru serii składnika podczas ważenia), należy dodatkowo sprawdzać poprawność zapisu. Kontrola ta może być dokonywana przez drugiego pracownika lub przez systemy elektroniczne.

10. System powinien rejestrować tożsamość pracowników wprowadzających lub zatwierdzających krytyczne dane. Uprawnienia do zmiany wprowadzonych uprzednio danych powinny być ograniczone do osób imiennie upoważnionych. Każda zmiana wprowadzonych uprzednio krytycznych danych powinna być autoryzowana i rejestrowana z podaniem przyczyny wprowadzenia zmiany. Wskazane jest wbudowanie do systemu pełnego zapisu wejść i wprowadzonych zmian danych.

11. Wszelkie zmiany w systemie lub programie komputerowym mogą być dokonywane jedynie według pisemnej procedury, zawierającej warunki walidacji, sprawdzenia, zatwierdzenia i wprowadzenia zmiany. Każda zmiana powinna być wprowadzana i zatwierdzana jedynie za zgodą osoby odpowiedzialnej za część systemu, której dotyczy zmiana, oraz powinna być rejestrowana. Każda istotna modyfikacja powinna podlegać walidacji.

12. Dla potrzeb audytu jakości powinna istnieć możliwość wydrukowania danych przechowywanych w systemie.

13. Dane powinny być zabezpieczone za pomocą środków fizycznych lub elektronicznych przed rozmyślnym lub przypadkowym uszkodzeniem czy zniszczeniem. Przechowywane dane powinny być sprawdzane pod kątem ich dostępności, trwałości i dokładności. Jeżeli proponowane są zmiany w sprzęcie komputerowym lub oprogramowaniu, kontrole należy wykonywać z częstotliwością odpowiednią dla stosowanego środka przechowywania danych.

14. Dane powinny być zabezpieczane przez regularne wykonywanie kopii. Kopie powinny być przechowywane tak długo, jak jest to konieczne, w osobnym i zabezpieczonym miejscu.

15. Powinny istnieć odpowiednie procedury pracy w przypadku awarii systemu. Szybkość wprowadzania w życie tych procedur powinna zależeć od prawdopodobieństwa konieczności ich użycia (np. informacja wymagana do wycofania produktu musi być dostępna w krótkim terminie).

16. Procedury obowiązujące w razie awarii systemu komputerowego powinny być opracowane i zwalidowane. Wszystkie zaistniałe uszkodzenia i zastosowane środki zaradcze powinny być zapisane.

17. Należy ustalić procedurę rejestracji i analizy błędów i umożliwienia podjęcia działań korygujących.

18. W przypadku gdy zwalnianie materiałów lub produktów jest przeprowadzane z użyciem systemu komputerowego, system powinien zezwalać wyłącznie osobie wykwalifikowanej na wykonanie tej operacji. Powinien on również identyfikować i zapisywać dane osobowe tej osoby.

CZĘŚĆ XII

ZASTOSOWANIE PROMIENIOWANIA JONIZUJĄCEGO W WYTWARZANIU PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Podmiot odpowiedzialny mający lub ubiegający się o pozwolenie na wprowadzenie do obrotu produktu leczniczego, przy wytwarzaniu którego jednym z etapów jest napromienianie, powinien stosować również wytyczne Komitetu ds. Produktów Leczniczych dla Ludzi (Committee for Proprietary Medicinal Products) "Promieniowanie jonizujące w wytwarzaniu produktów farmaceutycznych".

1. W procesie produkcji produktów leczniczych stosuje się dwa typy promieniowania: promieniowanie gamma z radioaktywnego źródła i promieniowanie elektronowe o wysokiej energii, z akceleratora:

1) napromienianie promieniowaniem gamma można wykonywać dwiema metodami:

- a) metodą cykliczną: produkty są ułożone na ustalonych miejscach wokół źródła promieniowania i nie mogą być załadowywane lub wyładowywane podczas ekspozycji na promieniowanie,
- b) metodą ciągłą: automatyczny transporter przesuwa produkty w komorze radiacyjnej z określoną prędkością i przez określony czas ekspozycji, a następnie wyprowadza je z komory;

- 2) napromienianie promieniowaniem elektronowym wykonuje się przez przesuwanie w strefie działania ciągłego lub impulsowego strumienia elektronów o wysokiej energii (promieniowania beta), który jest skanowany w obu kierunkach prostopadle do drogi produktu.
2. Napromienianie może być wykonywane przez wytwórcę produktów leczniczych lub przez przedsiębiorstwo wykonujące takie usługi (wytwórca kontraktowy). Każdy z wykonawców musi posiadać stosowne zezwolenia na prowadzenie tego etapu wytwarzania.
3. Wytwórca produktów leczniczych ponosi odpowiedzialność za jakość produktu, w tym za skuteczność napromienienia. W przypadku wykonywania napromieniania przez inną firmę, zleceniobiorca odpowiada za prawidłowość dostarczenia do każdego pojemnika dawki wymaganej przez zleceniodawcę (tzn. do skrajnego opakowania w pojemniku, w którym produkt jest napromieniony).
4. Wymagana dawka promieniowania (wraz z dopuszczalnym odchyleniem) powinna być ustalona podczas rejestracji produktu.
5. Dawka promieniowania musi być kontrolowana sprawdzoną metodą dozymetryczną.
6. Kalibracja każdej serii rutynowo stosowanych dozymetrów powinna być odniesiona do wzorców państwowych lub międzynarodowych. Powinna być przestrzegana ustalona prawnie częstotliwość kalibracji.
7. Do wykreślenia krzywej kalibracji dozymetrów i do pomiarów zmian ich absorbancji po napromienieniu powinien być stosowany ten sam aparat. Jeżeli stosuje się różne aparaty, to dla każdego z nich należy ustalić absorbancję bezwzględną.
8. W zależności od typu stosowanego dozymetru należy brać pod uwagę możliwe przyczyny niedokładności pomiaru, włącznie ze zmianami wilgotności, temperatury, czasu pomiędzy napromienieniem i pomiarem, a także mocy dawki.
9. Długość fali urządzenia stosowanego do pomiarów zmian absorbancji dozymetrów oraz przyrząd używany do pomiarów ich grubości powinny być regularnie kontrolowane i kalibrowane w ustalonych odstępach czasu, w zależności od ich stabilności, zastosowania i użycia.
10. Walidacja procesu napromieniania powinna obejmować ustalenie rozkładu dawki w celu określenia przestrzennego rozkładu absorbowanej dawki w obrębie napromienionego pojemnika, wypełnionego w określony sposób produktem poddawanym sterylizacji.
11. Specyfikacja procesu napromieniania powinna obejmować co najmniej:
- 1) szczegóły dotyczące pakowania produktu;
 - 2) sposób rozmieszczenia produktu wewnątrz pojemnika do napromieniania. Jeżeli w pojemniku do napromieniania znajdują się różne produkty, należy zwrócić szczególną uwagę, aby produkty o dużej gęstości nie otrzymały zaniżonej dawki oraz żeby produkt o dużej gęstości nie przesłaniał innych produktów. Rozmieszczenie różnych produktów musi być określone w specyfikacji i zwalidowane;
 - 3) sposób ułożenia pojemników do napromieniania wokół źródła (napromienianie metodą cykliczną) lub drogę przez komorę (napromienianie metodą ciągłą);
 - 4) maksymalne i minimalne wartości dawek absorbowanych przez produkt i związaną z tym rutynową dozymetrię;
 - 5) maksymalne i minimalne wartości dawek absorbowanych przez pojemnik do napromieniania i związaną z tym rutynową dozymetrię do kontrolowania absorbowanej dawki;
 - 6) inne parametry procesu, jak: moc dawki, maksymalny czas napromieniania, liczbę ekspozycji.
- Jeżeli wykonanie napromieniania jest objęte zleceniem, co najmniej wartości określone w pkt 4 i 5 specyfikacji procesu napromieniania muszą być zawarte w umowie.
12. Odbiór techniczny polega na uzyskaniu dowodów, że instalacje służące do napromieniania będą działały stabilnie w obrębie ustalonych wcześniej granic parametrów, jeżeli praca urządzeń odbywa się zgodnie ze specyfikacją procesu. Przez ustalone granice parametrów należy rozumieć planowane maksymalne i minimalne dawki dostarczane i zaabsorbowane przez pojemniki do napromieniania. Niedopuszczalne są jakiegokolwiek zmiany w działaniu urządzenia powodujące, że do pojemnika dostarczane są bez wiedzy operatora dawki znajdujące się poza ustalonymi granicami.
13. Odbiór techniczny instalacji powinien obejmować następujące elementy:
- 1) projekt;
 - 2) pomiar przestrzennego rozkładu dawki;
 - 3) dokumentację;
 - 4) wymagania odnośnie do powtórnych badań technicznych.
14. W projekcie w przypadku promieniowania gamma należy uwzględnić, że dawka pochłonięta przez poszczególne części pojemnika do napromieniania w każdym punkcie komory radiacyjnej zależy od następujących czynników:
- 1) aktywności i geometrii źródła promieniowania;
 - 2) odległości od źródła promieniowania do napromienianego pojemnika;
 - 3) okresu napromieniania, kontrolowanego przez ustawienie czasowe lub prędkość transportera;

- 4) składu i gęstości materiału, włącznie z innymi produktami umieszczonymi pomiędzy źródłem promieniowania a poszczególnymi częściami pojemnika.
15. Całkowita pochłonięta dawka zależy również od odległości pojemników od źródła promieniowania przy napromienianiu metodą ciągłą lub od ułożenia pojemników w urządzeniu przy napromienianiu metodą cykliczną, a także od liczby cykli ekspozycji.
16. Przy napromienianiu metodą ciągłą z ustaloną ścieżką przejścia produktu oraz przy napromienianiu metodą cykliczną przy ustalonej konfiguracji, mocy dawki i rodzaju produktu kluczowym parametrem, kontrolowanym przez operatora jest prędkość transportera lub ustawienie czasowe.
17. W celu ustalenia przestrzennego rozkładu dawki, urządzenie do napromieniania należy wypełnić pojemnikami do napromieniania zawierającymi atrapy produktu lub produkt modelowy o ujednoczonej gęstości. Dozymetry powinny być umieszczone w co najmniej trzech wypełnionych pojemnikach do napromieniania, przechodzących przez urządzenie do napromieniania, i powinny być otoczone przez podobne pojemniki lub atrapy produktu. Jeżeli produkt nie jest jednolicie upakowany, dozymetry powinny być umieszczone w większej liczbie pojemników.
18. Rozmieszczenie dozymetrów zależy od wielkości pojemnika do napromieniania. Na przykład dla pojemników o wymiarach 1x1x0,5m może być odpowiednie zastosowanie trójwymiarowej siatki o boku 20 cm w całej objętości pojemnika, obejmującej także jego zewnętrzne powierzchnie. Jeżeli z wcześniejszych pomiarów są znane miejsca występowania dawki minimalnej i maksymalnej, to niektóre dozymetry mogą być usunięte z obszarów występowania dawki średniej i rozmieszczone w obszarze występowania dawek ekstremalnych, tak aby utworzyły w tym obszarze siatkę o boku 10 cm.
19. Postępowanie zgodnie z tą procedurą pozwala na określenie minimalnych i maksymalnych dawek pochłanianych przez produkt i przez pojemnik przy określonych parametrach urządzenia, gęstości produktu i rozmieszczeniu ładunku.
20. Do ustalenia przestrzennego rozkładu dawki najlepiej używać wzorcowych dozymetrów odniesienia, ze względu na ich większą dokładność. Dopuszczalne są dozymetry stosowane do rutynowej kontroli, ale zaleca się umieszczenie dodatkowo dozymetrów odniesienia (wzorcowych) w miejscach, gdzie spodziewane jest występowanie dawki minimalnej i maksymalnej, oraz w miejscach rutynowej kontroli jednakowych pojemników do napromieniania. Wyniki pomiaru dawek są związane ze zmiennością losową, która może być obliczona na podstawie odchyień w serii pomiarów.
21. Minimalna obserwowana dawka mierzona użytkowymi dozymetrami, niezbędna do zapewnienia, że wszystkie napromienione pojemniki otrzymują minimalną wymaganą dawkę, powinna być ustalona w oparciu o znaną zmienność losową stosowanych dozymetrów rutynowych.
22. Podczas ustalania przestrzennego rozkładu dawki parametry urządzenia do napromieniania powinny być utrzymywane na stałym poziomie, kontrolowane oraz zapisywane. Zapisy te powinny być przechowywane, wraz z wynikami wskazań dozymetrów i wszystkimi innymi zebranymi danymi.
23. W przypadku napromieniania wiązką elektronów należy uwzględnić, że dawka zaabsorbowana przez poszczególne części napromienionego produktu zależy od następujących czynników:
- 1) charakterystyki wiązki promieniowania, tj.: energii elektronów, średniego prądu wiązki elektronów, szerokości i równomierności skanowania wiązki;
 - 2) prędkości transportera;
 - 3) gęstości i składu produktu;
 - 4) składu, gęstości i grubości materiału pomiędzy okienkiem, z którego wysyłane jest promieniowanie, a poszczególnymi częściami produktu;
 - 5) odległości pomiędzy okienkiem a pojemnikiem.
24. Najważniejszymi parametrami kontrolowanymi przez operatora są charakterystyka promieniowania i szybkość transportera pojemników.
25. Podczas ustalania przestrzennego rozkładu dawki należy umieścić dozymetry pomiędzy warstwami jednorodnego absorbenta, tworząc makietę produktu, lub pomiędzy warstwami produktów reprezentatywnych o jednolitej gęstości w taki sposób, aby przynajmniej 10 pomiarów można było wykonać w obrębie maksymalnego zasięgu elektronów.
26. Podczas ustalania przestrzennego rozkładu dawki parametry urządzenia do napromieniania powinny być utrzymywane na stałym poziomie, kontrolowane oraz zapisywane. Zapisy powinny być przechowywane razem z wynikami wskazań dozymetrów i wszystkimi innymi zebranymi danymi.
27. Badania techniczne należy powtarzać, jeżeli zachodzi zmiana w przebiegu procesu lub w urządzeniu do napromieniania, mogąca powodować zmiany rozkładu dawki w pojemniku do napromieniania (np. zmiana wiązki źródła). Zakres ponownych badań zależy od zakresu i rodzaju zmian ładunku lub zmian w urządzeniu do napromieniania. W razie jakichkolwiek wątpliwości należy przeprowadzić powtórne badania.
28. Pomieszczenia powinny być tak zaprojektowane i eksploatowane, aby oddzielić pojemniki napromienione od nienapromienionych w celu uniknięcia zanieczyszczeń krzyżowych. W przypadku gdy materiały są umieszczone w

zamkniętych pojemnikach do napromieniania, nie jest konieczne oddzielanie materiałów farmaceutycznych od niefarmaceutycznych, pod warunkiem że nie ma ryzyka wzajemnych zanieczyszczeń.

Należy wykluczyć możliwość zanieczyszczenia produktów radionuklidami ze źródła.

29. Produkt powinien być upakowany w pojemnikach do napromieniania zgodnie z określoną, ustaloną podczas walidacji konfiguracją załadunku.

30. W czasie procesu dawka promieniowania dochodząca do pojemników powinna być kontrolowana z zastosowaniem zwalidowanych procedur dozymetrycznych. Zależność pomiędzy pomiarem dawki i dawką absorbowaną przez produkt znajdujący się wewnątrz pojemnika musi być ustalona podczas kwalifikacji urządzeń i walidacji procesu.

31. W celu odróżnienia pojemników napromienionych od nienapromienionych pomocniczo powinny być stosowane wskaźniki promieniowania. Nie należy ich stosować jako jedyne go sposobu rozróżnienia pojemników i potwierdzenia prawidłowości procesu.

32. Proces z mieszanym załadunkiem w obrębie komory do napromieniania może być wykonywany tylko wówczas, gdy wiadomo z prób przeprowadzonych przy kwalifikacji lub innych danych doświadczalnych, że dawka promieniowania otrzymana przez pojedyncze pojemniki utrzymuje się w obrębie określonych granic.

33. Jeżeli wymagana dawka promieniowania jest planowo podawana podczas więcej niż jednej ekspozycji lub podczas więcej niż jednego przejścia przez urządzenie do napromieniania, fakt ten musi być uzgodniony z podmiotem odpowiedzialnym. Powinien być ustalony łączny czas trwania procesu. Wytwórca powinien być informowany o nieplanowanych przerwach podczas napromieniania, jeżeli z powodu tych przerw okres napromieniania jest dłuższy niż wcześniej ustalony.

34. Produkty nienapromienione muszą być stale oddzielone od produktów napromienionych.

35. Przy napromienianiu metodą ciągłą dozymetry powinny być umieszczone tak, aby przez cały czas przynajmniej dwa były ekspozowane na promieniowanie.

36. Przy systemie napromieniania metodą cykliczną przynajmniej dwa dozymetry powinny być umieszczone w miejscach odpowiadających dawce minimalnej.

37. Przy napromienianiu metodą ciągłą powinien istnieć wskaźnik prawidłowej pozycji źródła i blokada zatrzymująca transporter w przypadku jego nieodpowiedniej pozycji. Szybkość transportera powinna być w sposób ciągły kontrolowana i rejestrowana.

38. Przy napromienianiu metodą cykliczną przesuwanie kapsuł z radionuklidem i czas ekspozycji powinny być dla każdej serii kontrolowane i rejestrowane.

39. Dla uzyskania założonej dawki promieniowania wymagane jest określenie odpowiedniego ustawienia miernika czasu lub szybkości transportera. Okres ważności kalibracji miernika czasu lub szybkości powinien być zarejestrowany i przestrzegany.

40. Dozymetr powinien być umieszczony w każdym pojemniku.

41. Średni prąd wiązki, energię elektronów, szerokość wiązki i szybkość transportera należy rejestrować w sposób ciągły. Parametry inne niż szybkość transportera powinny utrzymywać się w określonych, ustalonych podczas kwalifikacji granicach, ponieważ mogą one spowodować natychmiastowe zmiany warunków napromieniania.

42. Liczba pojemników otrzymanych, napromienionych i wysłanych powinna być zgodna i odnotowana w dokumentacji. Wszelkie rozbieżności należy odnotować i wyjaśnić.

43. Operator urządzenia powinien potwierdzać na piśmie zakres dawek otrzymanych przez każdy napromieniony pojemnik w obrębie serii bądź dostawy.

44. Raporty przebiegu procesu i kontroli dla każdej napromienionej serii powinny być sprawdzane i podpisywane przez osobę odpowiedzialną oraz archiwizowane. Sposób i miejsce przechowywania dokumentów powinny być uzgodnione z podmiotem odpowiedzialnym.

45. Dokumentacja związana z kwalifikacją urządzeń i walidacją procesu powinna być przechowywana przez rok po upływie daty ważności lub co najmniej przez 5 lat po zwolnieniu ostatniego produktu napromienionego w danym urządzeniu (w zależności od tego, który z tych terminów jest dłuższy).

CZEŚĆ XIII

WYTWARZANIE PRODUKTÓW LECZNICZYCH DO BADAŃ

Osobom uczestniczącym w badaniu mogą być podawane produkty inne niż produkt badany lub produkt porównawczy. Produkty takie mogą służyć jako leczenie wspomagające lub ratunkowe, stosowane ze wskazań zapobiegawczych, diagnostycznych i terapeutycznych lub mogą być potrzebne do zapewnienia uczestnikowi badania odpowiedniej opieki medycznej. Mogą one być również stosowane zgodnie z protokołem badania w celu wywołania pewnej reakcji fizjologicznej. Takie produkty nie są produktami do badań, mogą jednak być dostarczane przez sponsora lub badacza. Zadaniem sponsora jest zapewnienie zgodności takich produktów z treścią dokumentacji przedstawianej do Centralnej Ewidencji Badań Klinicznych i treścią zgody na przeprowadzenie badania oraz jakości odpowiedniej dla celów badania, przy uwzględnieniu pochodzenia materiału, tego czy podlega dopuszczeniu do obrotu oraz tego czy był przepakowany. Zaleca się, aby przy wykonywaniu takich zadań korzystać z rady i uczestnictwa osoby wykwalifikowanej.

1. System zapewnienia jakości opracowany, ustanowiony i sprawdzony przez wytwórcę lub importera powinien zostać przedstawiony na piśmie w opisach procedur dostępnych dla sponsora, z uwzględnieniem wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania oraz wytycznych odnoszących się do produktów do badań.
 2. Procesy wytwarzania produktów do badań nie muszą być walidowane w stopniu wymaganym dla rutynowej produkcji, jednak pomieszczenia i urządzenia muszą przejść pełną kwalifikację. W odniesieniu do produktów sterylnych walidacja procesów sterylizacji powinna odpowiadać takim samym normom jak w przypadku produktów dopuszczonych do obrotu. W razie potrzeby, inaktywacja lub usuwanie wirusów oraz innych zanieczyszczeń pochodzenia biologicznego powinno być nie mniej rygorystyczne niż w odniesieniu do produktów dopuszczonych do obrotu.
 3. Specyfikacja produktu oraz instrukcje dotyczące wytwarzania mogą ulegać zmianom w czasie prac badawczo-rozwojowych.
 4. W przypadku walidacji procesów aseptycznych serii produktów, liczba napełnionych jednostek może odpowiadać maksymalnej liczbie jednostek napełnianych w czasie produkcji. W celu symulacji danego procesu należy napełnić pożywką większą liczbę jednostek, aby otrzymać wyniki o większej wiarygodności. Napełnianie i zamykanie manualne lub półautomatyczne stanowią poważne zagrożenie dla sterylności, co należy uwzględnić przy szkoleniu operatorów oraz walidacji techniki pracy aseptycznej poszczególnych operatorów.
 5. Jeżeli nie przeprowadzono walidacji takich procesów jak mieszanie, może być konieczne wykonanie dodatkowych badań kontroli jakości.
 6. Nie należy tym samym osobom powierzać produkcji i kontroli jakości. Wszyscy pracownicy wykonujący prace związane z produktami do badań powinni być odpowiednio przeszkoleni w zakresie szczególnych wymogów dotyczących produktów tego rodzaju. Osoba wykwalifikowana powinna odpowiadać za spełnienie tych wymogów oraz posiadać szeroką znajomość procesów związanych z badaniami klinicznymi.
 7. Czyszczenie pomieszczeń oraz urządzeń między wytwarzaniem różnych produktów powinno być bardzo gruntowne z zastosowaniem procedur opracowanych przy założeniu, że wiedza na temat toksyczności badanego produktu leczniczego jest niepełna. Należy wziąć pod uwagę rozpuszczalność produktu i substancji pomocniczych w różnych rozpuszczalnikach używanych do mycia.
 8. Specyfikacje (materiałów wyjściowych, bezpośrednich materiałów opakowaniowych, produktów pośrednich, produktów luzem i produktów końcowych), receptury produkcyjne oraz instrukcje dotyczące przetwarzania i pakowania mogą zostać zmienione w miarę postępu prac badawczo-rozwojowych nad produktem. Każda nowa wersja powinna uwzględniać najnowsze dane, aktualnie stosowaną technologię oraz wymogi prawne i farmakopealne, a także powinna odwoływać się do poprzedniej wersji w celu zapewnienia możliwości porównania z poprzednim dokumentem. Należy zapisywać uzasadnienia wprowadzanych zmian.
 9. Zamówienie na produkt do badań powinno zawierać dyspozycję przetworzenia lub opakowania pewnej liczby jednostek lub ich wysłania oraz powinno być skierowane przez sponsora lub, w jego imieniu, do wytwórcy. Zamówienie powinno być złożone na piśmie (może zostać przesłane za pomocą środków elektronicznych) oraz powinno być wystarczająco precyzyjne, aby uniknąć wszelkich niejednoznaczności. Powinno ono być autoryzowane oraz powoływać się na zatwierdzoną podstawową dokumentację produktu.
 10. Podstawowa dokumentacja produktu powinna podlegać ciągłej aktualizacji, z uwzględnieniem możliwości prześledzenia zmian w stosunku do wersji poprzednich. Powinna ona zawierać co najmniej następujące dokumenty lub do nich odsyłać:
 - 1) specyfikacje i metody analityczne dotyczące materiałów wyjściowych, materiałów opakowaniowych, produktów pośrednich i produktów końcowych;
 - 2) metody wytwarzania;
 - 3) badania kontrolne w trakcie procesu;
 - 4) zatwierdzone wzory etykiet;
 - 5) odpowiednie protokoły badań klinicznych oraz kody randomizacji;
 - 6) odpowiednie porozumienia (umowy) techniczne zawarte ze zleceniobiorcami;
 - 7) dane o stabilności;
 - 8) warunki przechowywania i transportu.
- Treść dokumentów może ulegać zmianom w zależności od produktu i etapu jego opracowania. Będzie ona np. ograniczona w przypadku produktów porównawczych znajdujących się w obrocie. Informacje zawarte w pojedynczej dokumentacji lub w odrębnych dokumentacjach mogą być podstawą do oceny przez osobę wykwalifikowaną, czy dana seria nadaje się do zwolnienia i certyfikacji, i dlatego powinny być dostępne dla osoby wykwalifikowanej.
11. Dla każdej operacji wytwórczej i każdej dostawy należy stworzyć jasne i odpowiednie pisemne instrukcje oraz raporty. Jeżeli dana operacja nie jest powtarzana, tworzenie receptury oraz instrukcji przetwarzania nie jest konieczne. Raporty mają szczególne znaczenie dla przygotowania ostatecznej wersji dokumentów, które znajdują zastosowanie w produkcji rutynowej.

12. Informacje zawarte w podstawowej dokumentacji produktu należy wykorzystać do przygotowania szczegółowych pisemnych instrukcji dotyczących przetwarzania, pakowania, kontroli jakości, zwalniania serii, warunków przechowywania i transportu.
13. Wszelkie zmiany należy wprowadzać zgodnie z pisemną procedurą, która powinna uwzględniać każdy możliwy wpływ tych zmian na jakość produktu, np. na stabilność i biorównoważność.
14. Produkty do badań muszą być indywidualnie pakowane dla każdego uczestnika włączonego do badania. Liczba opakowań powinna zostać określona przed rozpoczęciem pakowania, z uwzględnieniem opakowań potrzebnych do wykonania kontroli jakości oraz prób archiwalnych przewidzianych do przechowania. Należy dokonać odpowiednich uzgodnień, aby zapewnić uwzględnienie odpowiedniej ilości każdego z wymaganych produktów na każdym etapie przetwarzania.
15. Raporty szarżowe przetwarzania, pakowania i badania powinny zawierać wystarczająco szczegółowe informacje, aby umożliwić dokładne odtworzenie przebiegu kolejnych operacji. Raporty powinny zawierać wszelkie istotne uwagi uzasadniające zastosowane procedury, zwiększające wiedzę o produkcie i prowadzące do usprawnienia operacji wytwarzania.
16. Specyfikacje materiałów wyjściowych powinny być na tyle kompletne, na ile to możliwe przy aktualnym stanie wiedzy o produkcie. Zarówno specyfikacje substancji czynnych (w tym materiałów pochodzenia biologicznego), jak i obojętnych materiałów wyjściowych (substancji pomocniczych) powinny być okresowo weryfikowane w trakcie prac badawczo-rozwojowych i aktualizowane w razie potrzeby.
17. Należy zapewnić dostęp do szczegółowych informacji na temat jakości substancji czynnych i pozostałych materiałów wyjściowych.
18. Specyfikacje oraz badania w ramach kontroli jakości powinny uwzględniać wymagania zapobiegające nieumyślnym odkodowaniom spowodowanym przez zmiany w wyglądzie poszczególnych serii materiału opakowaniowego.
19. W fazie prac badawczo-rozwojowych może brakować zwalidowanych procedur, co utrudnia wstępne określenie parametrów krytycznych i odpowiedniego sposobu kontroli procesu, który pozwoliłby na regulację tych parametrów. W takich przypadkach można na drodze dedukcji określić tymczasowe parametry procesu i sposób kontroli procesu. Dokładna analiza przebiegu procesu powinna pomóc pracownikom w opracowaniu niezbędnych instrukcji, a następnie ciągłej ich aktualizacji zgodnie z doświadczeniem zdobywanym w produkcji.
20. Jeżeli produkt jest modyfikowany, należy zebrać dane (dotyczące stabilności, dostępności farmaceutycznej i biologicznej) w celu wykazania, że wprowadzone zmiany nie wpływają w istotny sposób na pierwotną charakterystykę produktu.
21. Termin ważności produktu porównawczego w jego oryginalnym opakowaniu może nie mieć zastosowania w odniesieniu do tego produktu po przepakowaniu go do innego pojemnika, który może nie zapewniać równoważnej ochrony lub wykazywać niekompatybilność z danym produktem. Odpowiedni termin przydatności, uwzględniający właściwości produktu, cechy pojemnika oraz warunki przechowywania produktu, powinien zostać ustalony przez sponsora lub w jego imieniu i podany na etykiecie. Termin powinien być uzasadniony i nie powinien przekraczać terminu ważności produktu w opakowaniu oryginalnym.
22. Należy zastosować system pozwalający na identyfikację zakodowanych produktów. Wykorzystanie tego systemu wraz z kodem randomizacyjnym i listą randomizacyjną musi umożliwić identyfikację produktu i jego historii, włącznie z kodami i numerem serii, jakie miał produkt przed zakodowaniem.
23. Należy opracować procedury opisujące tworzenie wszelkich kodów randomizacyjnych stosowanych przy pakowaniu badanych produktów, uwzględniające bezpieczeństwo i dystrybucję tych kodów oraz postępowanie z nimi i ich przechowywanie, a także mechanizmy ich rozkodowania. Należy prowadzić odpowiednią rejestrację danych.
24. W czasie pakowania produktów do badań może wystąpić konieczność jednoczesnej pracy z innym produktem na tej samej linii pakującej. Należy zminimalizować ryzyko pomylenia produktów przez zastosowanie odpowiednich procedur lub specjalistycznego wyposażenia, zależnie od potrzeb, oraz przez odpowiednie przeszkolenie pracowników.
25. Ponieważ proces pakowania i znakowania produktów do badań jest bardzo skomplikowany, należy odpowiednio wzmocnić działania zapobiegające błędom przy znakowaniu przez stosowanie takich środków ostrożności, jak: uzgadnianie treści etykiet, kontrolę czystości linii, sprawdzanie automatycznych systemów kontroli działających w czasie pakowania. Działania te powinny być wykonywane przez operatorów, pracowników nadzoru, pracowników działu kontroli jakości.
26. Opakowanie musi zapewnić dobry stan produktu do badań w czasie transportu i przechowywania w miejscach czasowego składowania. Wszelkie ślady otwierania lub manipulacji opakowaniem zewnętrznym w czasie transportu powinny być wyraźnie widoczne.
27. Etykiety powinny zawierać następujące informacje:

- 1) nazwisko, adres i numer telefonu sponsora, organizacji prowadzącej badanie na zlecenie lub badacza (główna osoba kontaktowa będąca źródłem informacji o produkcie, badaniu klinicznym oraz procedurze odkodowania w nagłych przypadkach);
 - 2) postać farmaceutyczną, drogę podawania, ilość jednostek w dawce (oraz nazwę lub identyfikator produktu, a także w przypadku otwartych badań, moc dawki);
 - 3) numer serii lub numer kodowy służący do identyfikacji zawartości i operacji pakowania;
 - 4) numer identyfikacyjny uczestnika badania lub numer schematu leczenia;
 - 5) wskazówki dotyczące stosowania (możliwe jest powołanie się na ulotkę lub inny dokument informacyjny adresowany do uczestnika badania lub innego użytkownika);
 - 6) ostrzeżenie "wyłącznie do użytku w badaniach klinicznych";
 - 7) nazwisko badacza (jeżeli nie zostało zawarte w pkt 1 lub jako kod w kodzie referencyjnym badania);
 - 8) kod referencyjny badania, pozwalający na identyfikację ośrodka badawczego, badacza oraz sponsora, jeżeli nie podano tych informacji w innym miejscu;
 - 9) warunki przechowywania;
 - 10) termin przydatności (określony np. zastosować w terminie do... lub termin ważności... albo termin ponownego jakościowego badania kontrolnego...) określony w miesiącach lub latach;
 - 11) ostrzeżenie "chronić przed dziećmi", z wyjątkiem przypadków gdy produkt przeznaczono do wykorzystania w badaniach, w czasie których nie zabiera się go do domu.
28. Dane określone w ust. 27 pkt 2, 5, 6, 9 i 11 powinny znajdować się na opakowaniu zewnętrznym albo, jeżeli nie występuje opakowanie zewnętrzne, na opakowaniu bezpośrednim, w języku polskim, jeżeli produkt przeznaczony jest do badań w Polsce.
29. Dane określone w ust. 27 pkt 3, 4, 7 i 8 mogą występować jako kod lub kody łatwo rozpoznawalne przez osobę, o której mowa w pkt 1.
30. Na opakowaniu zewnętrznym mogą być również umieszczone symbole lub piktogramy służące wyjaśnieniu niektórych informacji, o których mowa w ust. 27-29, a także informacja o treści: "proszę zwrócić puste opakowania i niewykorzystane produkty". Informacje dodatkowe, takie jak odpowiednie ostrzeżenia i instrukcje postępowania, mogą być przedstawione zgodnie z powyższą kolejnością. W dokumentacji serii należy przechowywać kopie wszystkich rodzajów etykiet.
31. Jeżeli na opakowaniu zewnętrznym zamieszczono informacje, o których mowa w ust. 27, na opakowaniu bezpośrednim należy umieścić informacje, o których mowa w ust. 27 pkt 1 (można pominąć adres i numer telefonu), pkt 2 (można pominąć drogę podania z wyjątkiem postaci ciekłych i wstrzykiwanych) pkt 3-6. Wszystkie opakowania przewidziane do indywidualnego użytkowania w czasie badania klinicznego powinny również zostać oznakowane danymi określonymi w ust. 27.
32. Jeżeli na opakowaniu zewnętrznym zamieszczono informacje, o których mowa w ust. 27, zaś opakowanie bezpośrednie ma postać blistrów lub małych jednostkowych opakowań bezpośrednich, jak np. ampułki, na których nie można zamieścić informacji, o których mowa w ust. 33, należy na opakowaniu bezpośrednim podać przynajmniej kod referencyjny badania, informacje określone w ust. 27 pkt 1, 3 i 4, a także drogę podania w przypadku postaci ciekłych i wstrzykiwanych.
33. W odniesieniu do badań klinicznych produktów niewymagających szczególnych procesów wytwarzania i pakowania dopuszczonych do obrotu zgodnie z art. 10 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne i wytworzonych zgodnie z art. 48 tej ustawy prowadzonych na pacjentach, których cechy pokrywają się ze wskazaniami zatwierdzonymi w charakterystyce produktu leczniczego informacje, o których mowa w ust. 27 pkt 1, 4 i 8, powinny być dołączone do oryginalnego pojemnika i nie powinny zasłaniać oryginalnego oznakowania.
34. Jeżeli wystąpi konieczność zmiany terminu przydatności, należy przytwierdzić dodatkową etykietę do opakowania produktu do badań, na której należy podać nowy termin przydatności i powtórzyć numer serii. Dodatkowa etykieta może przykryć poprzedni termin przydatności, lecz ze względu na kontrolę jakości nie może przykrywać oryginalnego numeru serii. Czynności te powinny być przeprowadzone w miejscu wytwarzania produktu do badań, jeżeli jednak jest to niemożliwe do wykonania lub jeżeli zwrot produktu może spowodować przerwę w rekrutacji lub leczeniu, może je wykonać farmaceuta ośrodka uczestniczącego w badaniu klinicznym albo osoba monitorująca. Czynności powinny zostać wykonane zgodnie z procedurami operacyjnymi oraz, w razie potrzeby, na podstawie umowy na wytwarzanie i powinny zostać sprawdzone przez inną osobę. Czynność dodatkowego oznakowania powinna być opisana w dokumentacji badania i dokumentacji serii.
35. Kontrola jakości powinna być wykonywana zgodnie z podstawową dokumentacją produktu oraz zgodnie z informacją podaną w zgłoszeniu do Centralnej Ewidencji Badań Klinicznych. Należy prowadzić i dokumentować weryfikację skuteczności kodowania.
36. Należy przechowywać próby każdej serii badanego produktu leczniczego, w tym również produktu kodowanego, przez okres ustalony w art. 42 ust. 1 pkt 3 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne.

Nie przechowuje się prób produktów porównawczych niepoddanych modyfikacji i wykorzystanych w oryginalnym opakowaniu bezpośrednim, jeżeli produkty te są dopuszczone do obrotu zgodnie z wymaganiami obowiązującymi w państwach członkowskich Unii Europejskiej.

37. Zaleca się przechowywanie prób z każdej serii pakowania lub etapu badania do czasu ukończenia sprawozdania z badania klinicznego, aby umożliwić potwierdzenie tożsamości produktu w razie i w ramach dochodzenia prowadzonego w związku z niespójnością wyników badania klinicznego.

38. Zwolnienie produktów leczniczych do badań nie powinno nastąpić przed poświadczaniem przez osobę wykwalifikowaną, że produkt został wytworzony zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania, zbadany i jego zgodność ze specyfikacją została potwierdzona. Jeżeli produkt do badań wytworzony został w kraju niebędącym członkiem Unii Europejskiej i nieposiadającym z Unią porozumienia o wzajemnym uznawaniu inspekcji, osoba wykwalifikowana powinna się ponadto upewnić, czy wytwórca produktu do badań stosuje się do wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania równoważnych niniejszym.

39. Czynniki, które powinna sprawdzić osoba wykwalifikowana przed zwolnieniem produktów leczniczych do badań, zależnie od tego okoliczności związane z pozyskaniem produktu przedstawia tabela. Obowiązki osoby wykwalifikowanej w przypadku zwolnienia produktów leczniczych do badań zależą od tego, czy:

1) produkt wytworzony na terenie państw członkowskich Unii Europejskiej, lecz niedopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej (obowiązki określa art. 48 ust. 3 i 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne);

2) produkt pozyskany na wolnym rynku na terenie Unii Europejskiej oraz dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej, niezależnie od miejsca wytwarzania (obowiązki jak określone w pkt 1), jednakże zakres poświadczenia może być ograniczony do zapewnienia, że zarówno produkty, jak i wszelkie dalsze przetwarzanie dla celów kodowania, pakowania swoistego dla badania klinicznego oraz znakowania są zgodne ze zgłoszeniem do ewidencji badań klinicznych. Podstawowa dokumentacja produktu będzie miała analogicznie ograniczony zakres;

3) produkt importowany bezpośrednio z kraju trzeciego (obowiązki określa art. 48 ust. 1 i 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne):

a) jeżeli produkty do badań są importowane z kraju trzeciego posiadającego umowę o wzajemnym uznawaniu zawartą ze Wspólnotą Europejską, podlegają równoważnym przepisom Dobrej Praktyki Wytwarzania. Jeżeli brak takiej umowy, osoba wykwalifikowana powinna ustalić na podstawie znajomości systemu jakości stosowanego u wytwórcy, że obowiązują równoważne przepisy Dobrej Praktyki Wytwarzania. Znajomość taka jest zwykle nabywana w ramach uczestnictwa w audycie u wytwórcy. W obu przypadkach osoba wykwalifikowana może wydać zaświadczenie na podstawie dokumentacji dostarczonej przez wytwórcę z kraju trzeciego,

b) w przypadku produktów porównawczych, w odniesieniu do których nie można uzyskać odpowiedniej pewności, będącej podstawą do wydania zaświadczenia stwierdzającego, że każda seria została wytworzona na podstawie równoważnych przepisów Dobrej Praktyki Wytwarzania, obowiązki osoby wykwalifikowanej określono w zgłoszeniu, o którym mowa w ust. 35 oraz w art. 48 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne.

40. W przypadku produktu do badań lub produktu porównawczego ocena każdej serii może obejmować:

1) raport szarżowy, w tym raporty z kontroli jakości, raporty z kontroli procesu oraz raporty zwolnienia serii poświadczające zgodność produktu ze specyfikacją, zamówieniem, protokołem badania i schematem randomizacji. Dokumentacja powinna zawierać informacje o wszystkich odstępstwach lub zmianach planowanych oraz wszelkie wynikające z nich dodatkowe kontrole lub badania oraz powinna zostać sporządzona i potwierdzona przez upoważnionego pracownika;

2) warunki produkcji;

3) status walidacji pomieszczeń, procesów i metod;

4) badanie gotowych opakowań;

5) w razie potrzeby, wyniki wszelkich analiz lub badań wykonanych po wwozie z zagranicy;

6) raporty dotyczące stabilności;

7) deklaracje oraz weryfikacje dotyczące warunków przechowywania i transportu;

8) sprawozdania z audytów dotyczących systemu jakości wytwórcy;

9) w razie potrzeby, dokumenty poświadczające, że wytwórca posiada zezwolenia odpowiednich władz w kraju wytwarzania;

10) w razie potrzeby, wymogi dopuszczenia do obrotu, mające zastosowanie wymagania oraz wszystkie potwierdzenia przestrzegania przepisów Dobrej Praktyki Wytwarzania z kraju wytwórcy;

11) wszystkie inne czynniki znane osobie wykwalifikowanej, mające znaczenie dla jakości serii.

Sponsor powinien upewnić się, że dane uwzględnione przez osobę wykwalifikowaną w czasie certyfikacji serii są zgodne z informacjami podanymi do wiadomości w zgłoszeniu badania klinicznego.

Tabela: ZWOLNIENIE SERII PRODUKTU

DANE WYMAGAJĄCE UWZGLĘDNIENIA ⁽³⁾	PRODUKT POCHODZĄCY Z RYNKU UNII EUROPEJSKIEJ		PRODUKT POCHODZĄCY Z KRAJU TRZECIEGO		
	produkt wytwarzany w Unii Europejskiej bez pozwolenia	produkt mający pozwolenie i dostępny na rynku Unii Europejskiej	produkt bez pozwolenia na terenie Unii Europejskiej	produkt mający pozwolenie na terenie Unii Europejskiej	produkt porównawczy, dla którego nie można uzyskać dokumentacji poświadczającej, że każda seria została wytworzona w warunkach przynajmniej równoważnych z normami GMP przyjętymi w Unii Europejskiej
PRZED PRZETWORZENIEM DLA POTRZEB BADANIA KLINICZNEGO					
a) warunki transportu i przechowywania	tak				
b) wszystkie czynniki mające znaczenie (1) dla wykazania, że każda seria została wytworzona i zwolniona zgodnie z: przepisami Dobrej Praktyki Wytwarzania obowiązującymi w Unii Europejskiej, przepisami Dobrej Praktyki Wytwarzania co najmniej równoważnymi z obowiązującymi w Unii Europejskiej	tak		(2) tak		
c) dokumentacja wykazująca, że każda seria została zwolniona na terenie Unii Europejskiej, zgodnie z przepisami Dobrej Praktyki Wytwarzania obowiązującymi w Unii Europejskiej, lub dokumentacja wykazująca, że produkt jest dostępny na rynku Unii Europejskiej lub Rzeczypospolitej Polskiej		tak			
d) dokumentacja wykazująca, że produkt jest dostępny na rynku lokalnym, oraz dokumentacja uzasadniająca zaufanie do wymogów lokalnego urzędu rejestrującego, będących podstawą dopuszczenia do obrotu i zwolnienia do użytkowania na rynku lokalnym					tak
e) wyniki wszelkich badań analitycznych, kontroli i sprawdzeń wykonanych na terenie Unii Europejskiej lub na terenie Rzeczypospolitej Polskiej w celu oceny jakości importowanej serii dowodzące, że jakość importowanej serii jest zgodna z: wymaganiami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, specyfikacją produktu, zamówieniem i zgłoszeniem badania klinicznego. Jeżeli uznano, że wykonanie części lub całości wymienionych analiz i			- tak tak	tak - tak	- tak tak

testów na terenie Unii Europejskiej jest zbędne, należy przygotować uzasadnienie i udostępnić je właściwym władzom				
PO PRZETWORZENIU DLA POTRZEB BADANIA KLINICZNEGO				
f) oprócz oceny przed przetworzeniem dla potrzeb badania klinicznego - wszystkie dalsze, mające znaczenie czynniki (1) z wykazaniem, że każda seria została przetworzona dla celów specyficznego dla badania kodowania, pakowania, etykietowania i badania jakości zgodnie z: przepisami Dobrej Praktyki Wytwarzania obowiązującymi w Unii Europejskiej, przepisami Dobrej Praktyki Wytwarzania przynajmniej równoważnymi z obowiązującymi w Unii Europejskiej.	tak -	(2) tak		

(1) Wymienione czynniki zostały określone w ust. 39 i 40.

(2) Jeżeli obowiązuje umowa o wzajemnym uznawaniu lub podobne rozwiązanie, stosuje się przepisy równoważne z przepisami Dobrej Praktyki Wytwarzania obowiązującymi w Unii Europejskiej.

(3) We wszystkich przypadkach informacje objęte zgłoszeniem w myśl ust. 35 powinny być zgodne z danymi rzeczywiście uwzględnionymi przez osobę wykwalifikowaną, która wydaje certyfikat dla serii przed jej zwolnieniem.

41. Transport produktów do badań powinien się odbywać zgodnie z treścią podaną przez sponsora w zleceniu transportu.

42. Produkty do badań powinny zostać wysłane do badacza dopiero po zakończeniu dwustopniowej procedury zwalniania, do której należą: zwolnienie serii po kontroli jakości i wydanie certyfikatu przez osobę wykwalifikowaną oraz zwolnienie po uzyskaniu pisemnej decyzji wyrażającej zgodę na rozpoczęcie badania klinicznego. Zwolnienia powinny zostać udokumentowane, a dokumenty powinny być zachowane w odpowiednich kartotekach badania przechowywanych przez lub w imieniu sponsora.

43. Dokumenty służące do odkodowania powinny być dostępne, zanim badane produkty lecznicze zostaną przesłane do ośrodka badawczego.

44. Należy utrzymywać szczegółową dokumentację inwentaryzacyjną dostaw produktu do badań wysłanych przez wytwórcę lub dostawcę.

Należy w niej szczególnie uwzględnić dane identyfikujące odbiorców.

45. Przekazywanie produktów do badań z jednego ośrodka badawczego do innego powinno odbywać się wyjątkowo, przy czym fakt ten należy uwzględnić w treści standardowych procedur operacyjnych. W ramach oceny przydatności produktu do przekazania należy dokonać przeglądu historii produktu przez sprawdzenie sprawozdań z monitorowania badania oraz zapisów warunków przechowywania w pierwotnym ośrodku badawczym. Produkt powinien zostać zwrócony do wytwórcy lub importera w celu ponownego oznakowania i certyfikacji przez osobę wykwalifikowaną. Należy przechowywać dokumentację i zapewnić pełną możliwość śledzenia historii produktu do badań.

46. Wnioski z wszelkich postępowań wyjaśniających prowadzonych w związku z reklamacjami dotyczącymi jakości produktu powinny być szczegółowo rozważone przez wytwórcę lub dostawcę produktu do badań z zagranicy i sponsora, z udziałem osoby wykwalifikowanej oraz osoby odpowiedzialnej za badanie kliniczne, aby dokonać oceny wszelkich możliwych wpływów przyczyny reklamacji na badanie kliniczne oraz dalsze prace nad rozwojem produktu.

47. Procedury wycofania badanych produktów leczniczych oraz dokumentowanie przebiegu wycofania powinny zostać uzgodnione przez sponsora we współpracy z wytwórcą lub dostawcą oraz przyjęte do wiadomości przez badacza i osobę monitorującą.

48. Sponsor musi stworzyć system, który zapewni dopływ informacji o każdym zamierzonym przez pierwotnego wytwórcę wycofaniu produktów leczniczych obecnych na rynku, które dotyczą produktów i serii wykorzystywanych jako produkty porównawcze lub inne leki dostarczane w ramach jego badań klinicznych.

49. Produkty do badań powinny podlegać zwrotowi na podstawie warunków określonych przez sponsora, wymienionych w pisemnych procedurach oraz zatwierdzonych przez upoważnione osoby.

50. Zwrócone produkty do badań powinny być czytelnie oznakowane i przechowywane w specjalnie wyznaczonym miejscu. Należy przechowywać dokumentację inwentaryzacyjną zwróconych produktów do badań.

51. Sponsor odpowiada za niszczenie niewykorzystanych lub zwróconych produktów do badań. Produkty te nie powinny być niszczone przez wytwórcę bez uprzedniej pisemnej zgody sponsora.

52. Ilości dostarczonego, wykorzystanego oraz zwróconego produktu powinny być dokumentowane, uzgadniane i weryfikowane przez sponsora, lub w jego imieniu, w odniesieniu do każdego ośrodka badawczego i każdego okresu badania. Zniszczenie produktów do badań, których nie wykorzystano w danym ośrodku badawczym lub danym okresie badania, powinno nastąpić wyłącznie wtedy, kiedy wszelkie niezgodności zostały zbadane i wyjaśnione, a uzgodnienia zostały zaakceptowane. Dokumentowanie operacji niszczenia powinno być prowadzone w sposób pozwalający na rozliczenie wszystkich operacji. Dokumentacja powinna być przechowywana przez sponsora.

53. W przypadku zniszczenia produktów do badań, sponsor powinien przedstawić świadectwo lub dowód zniszczenia. Dokumenty powinny jednoznacznie identyfikować serie lub numery pacjentów, dla których produkt był przeznaczony, oraz rzeczywiste ilości zniszczonego produktu.

CZEŚĆ XIV

WYTWARZANIE PRODUKTÓW LECZNICZYCH POCHODZĄCYCH Z KRWI LUB OSOCZA LUDZKIEGO

1. Zapewnienie jakości powinno obejmować wszystkie etapy prowadzące do końcowego produktu, od pobrania (w tym dobór dawców, worki na krew, roztwory antykoagulantów i testy diagnostyczne) do przechowywania, transportu, przetwarzania, kontroli jakości i dostawy gotowego produktu leczniczego.

2. Krew i osocze stosowane jako materiał wyjściowy do wytwarzania produktów leczniczych powinny być pobierane przez jednostki organizacyjne i badane w laboratoriach, które są zatwierdzone przez właściwe organy i poddawane ich inspekcji.

3. Procedury określające zasady kwalifikowania kandydatów na dawców krwi i osocza, które są stosowane jako materiał źródłowy do wytwarzania produktów leczniczych, a także wyniki badań oddanej krwi, powinny być udokumentowane w jednostce pobierającej krew i powinny być dostępne dla wytwórcy produktu leczniczego.

4. Monitorowanie jakości produktów leczniczych pochodzących z krwi lub osocza ludzkiego powinno być prowadzone w taki sposób, aby możliwe było wykrycie jakiegokolwiek odchylenia od specyfikacji jakościowych.

5. Produkty lecznicze pochodzące z krwi lub osocza ludzkiego, które zostały zwrócone nieużyte, nie powinny być wydawane ponownie.

6. Pomieszczenia wykorzystywane do pobierania krwi lub osocza powinny mieć odpowiednią wielkość, budowę i lokalizację umożliwiające ich prawidłowe użytkowanie, czyszczenie i konserwację. Pobieranie, przetwarzanie i badanie krwi i osocza nie powinno być wykonywane w tym samym pomieszczeniu. W celu zachowania prywatności dawców powinny być dostępne odpowiednie, wydzielone miejsca do przeprowadzania wywiadów.

7. Urządzenia do produkcji, pobierania i badania powinny być tak zaprojektowane, kwalifikowane i konserwowane, aby spełniały swoje zamierzone cele i nie stanowiły zagrożenia. Konserwacje i kalibracje powinny być regularnie przeprowadzane i dokumentowane, zgodnie z ustalonymi procedurami.

8. W trakcie przygotowania produktów leczniczych pochodzących z osocza stosowane są etapy inaktywacji i usuwania wirusów. Konieczne jest podjęcie kroków zapobiegających krzyżowemu zanieczyszczeniu produktów poddanych oczyszczeniu produktami nieoczyszczonymi. Dla produktów oczyszczonych powinny być przeznaczone oddzielne i dedykowane pomieszczenia i urządzenia.

9. Pomiedzy wytwórcą produktu leczniczego, pochodzącego z krwi lub osocza ludzkiego, a jednostką lub organizacją odpowiedzialną za pobieranie krwi lub osocza powinna być zawarta umowa. Umowa ta powinna obejmować wymagania dotyczące kontroli jakości krwi i osocza oraz dane o pochodzeniu, procedurze pobierania od dawców, zbierania, przechowywania i transportu zgodne z odrębnymi przepisami.

10. W chwili zgłoszenia i ponownie, przed wkluciem dożylnym musi zostać ustalona tożsamość każdego dawcy w celu uzyskania pełnej możliwości zidentyfikowania pobranej krwi z zakwalifikowanym jej dawcą.

11. Metoda dezynfekcji skóry dawcy powinna być jasno zdefiniowana, a jej skuteczność powinna być wykazana.

12. Etykiety z numerami porcji oddanej krwi powinny być niezależnie, każdorazowo sprawdzane w celu upewnienia się, że oznakowania na opakowaniach zawierających krew, probówkach i w rejestrach poboru krwi są identyczne.

13. Worki krwi i urządzenia do aferezy przed użyciem ich do pobrania krwi czy osocza powinny być skontrolowane pod względem uszkodzeń lub zanieczyszczeń. W celu zapewnienia pełnej kontroli nad stosowanym systemem należy rejestrować numery serii worków krwi i urządzeń do aferezy.

14. Przy pełnym zachowaniu ochrony danych, konieczne jest istnienie systemu umożliwiającego prześledzenie drogi każdej oddanej porcji krwi, zarówno "do przodu" od dawcy, jak i "do tyłu" od gotowego produktu leczniczego (w tym odbiorcy - szpitala lub wykwalifikowanego personelu medycznego). Za ustalenie tożsamości biorcy odpowiedzialny jest ten odbiorca.

15. Konieczne jest stworzenie standardowej procedury operacyjnej opisującej system wymiany informacji pomiędzy jednostką pobierającą krew lub osocze a zakładem produkcyjnym lub frakcjonującym, tak aby możliwe było wzajemne informowanie się, jeżeli po pobraniu:

- 1) stwierdzone zostanie, że dawca nie spełnił odpowiednich kryteriów zdrowotnych dla dawców;

- 2) kolejna jednostka krwi pobrana od dawcy, u którego nie stwierdzono markerów wirusowych, zostanie zidentyfikowana jako dodatnia względem jakiegokolwiek markera wirusowego;
- 3) stwierdzone zostanie, że badanie w kierunku markerów wirusowych nie zostało przeprowadzone zgodnie z ustaloną procedurą;
- 4) u dawcy wystąpiła choroba zakaźna spowodowana przez czynnik potencjalnie przenoszony przez produkty pochodzące z osocza (HBV, HCV, HAV i inne wirusy anty-A, anty-B i anty-C, wirusy HIV1 i 2 i inne czynniki ocenione według obowiązującego stanu wiedzy);
- 5) u dawcy wystąpiła choroba Creutzfeldt'a-Jakob'a (CJD lub vCJD);
- 6) u biorcy krwi lub składników krwi wystąpiła potransfuzyjna lub infuzyjna infekcja, której wystąpienie wskazuje, że wywodziła się od dawcy lub udowodniono ten fakt.

Sposób postępowania, który musi być przestrzegany w przypadku wystąpienia przynajmniej jednej sytuacji, o których mowa w pkt 1-6, powinien być opisany w standardowych procedurach operacyjnych. Retrospektywny przegląd dokumentacji obejmuje przesłedzenie poprzednich pobrań krwi w okresie co najmniej sześciu miesięcy przed ostatnim pobraniem, w którym nie wykryto markerów wirusowych. Zawsze powinna być przeprowadzona ponowna analiza dokumentacji serii. Należy dokładnie rozważyć konieczność wycofania danej serii, biorąc pod uwagę kryteria takie jak: rodzaj czynnika zakaźnego, ilość pobranej krwi, czas pomiędzy oddaniem krwi a serokonwersją, rodzaj produktu leczniczego i metoda jego wytwarzania. O każdym przypadku wystąpienia podejrzeń, że oddana krew, z której osocze znalazło się w puli osocza, była zakażona wirusem HIV lub wirusem zapalenia wątroby typu A, B lub C, należy powiadomić właściwe organy odpowiedzialne za wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego. Konieczne jest dokonanie inspekcji u wytwórcy i ocena pod kątem dalszej produkcji z zagrożonego osocza lub też możliwości wycofania produktu. Szczegółowe wytyczne, w tym zakresie zawarte są w aktualnej wersji Uwag dotyczących produktów leczniczych pochodzących z osocza do zaleceń Komitetu do spraw Produktów Leczniczych dla Ludzi (CPMP).

16. Zanim oddana krew, osocze lub produkt z nich wytworzony zostaną zwolnione do użycia lub frakcjonowania, powinny zostać zbadane za pomocą zwalidowanych metod badawczych o odpowiedniej czułości w kierunku poszukiwania następujących markerów specyficznych czynników chorobotwórczych:

- 1) HbsAg;
- 2) przeciwciał przeciwko HIV1 i HIV 2;
- 3) przeciwciał przeciwko HCV.

Jeżeli powtórzony test wykazuje ponownie wynik dodatni w jakimkolwiek z powyższych testów, oddana krew nie może być zaakceptowana.

17. Wymagana temperatura przechowywania krwi, osocza i produktów pośrednich podczas magazynowania i transportu z jednostki pobierającej do producenta lub pomiędzy zakładami produkcyjnymi powinna być ustalona, walidowana i kontrolowana. Dotyczy to również dostawy tych produktów.

18. Pierwsza homogenna pula osocza (np. po separacji krioprecypitatu) powinna być zbadana za pomocą zwalidowanych specyficznych metod analitycznych o odpowiedniej czułości. Pule, w których zostały wykryte markery czynników chorobotwórczych: HbsAg, przeciwciał przeciwko HIV1 i HIV 2, przeciwciał przeciwko HCV, powinny być odrzucone.

19. Zwolnione mogą być jedynie serie pochodzące z puli osocza zbadanego, w którym nie stwierdzono dodatnich reakcji w kierunku HCV RNA zwalidowanymi metodami namnażania kwasów nukleinowych (NAT). Metody te muszą być specyficzne i odpowiednio czułe.

20. Wymagania dotyczące badań w kierunku wirusów i innych czynników zakaźnych muszą być odpowiednio dobrane, z uwzględnieniem najnowszej wiedzy o czynnikach zakaźnych i dostępności odpowiednich metod badawczych.

21. Oznakowania na pojedynczych opakowaniach osocza przechowywanych przed pulowaniem i frakcjonowaniem muszą spełniać wymagania monografii Farmakopei Europejskiej "Osocze ludzkie do frakcjonowania" i być opatrzone co najmniej numerem identyfikacyjnym pobrania, nazwą i adresem jednostki pobierającej lub danymi identyfikującymi służby transfuzyjne odpowiedzialne za przygotowanie, numerem serii opakowania, temperaturą przechowywania, całkowitą objętością lub masą osocza, rodzajem stosowanego antykoagulanta oraz datą pobrania lub separacji.

22. W celu ograniczenia do minimum możliwości zanieczyszczenia mikrobiologicznego lub przedostania się obcych materiałów do osocza przeznaczonego do frakcjonowania, rozmrażanie i zlewanie powinno być wykonywane w obszarach o klasie czystości co najmniej D, pracownicy powinni być ubrani w odpowiednią odzież ochronną i nosić dodatkowo maski i rękawice. Metody stosowane do otwierania worków, zlewania i rozmrażania powinny być regularnie monitorowane, np. poprzez badanie obciążenia biologicznego. Czyste pomieszczenia, w których produkt narażony jest na kontakt z otoczeniem, powinny spełniać wymagania dla produkcji sterylnej.

23. Powinny istnieć metody pozwalające na jednoznaczne odróżnienie produktów lub produktów pośrednich, które zostały poddane procesowi inaktywacji lub usunięcia wirusów od tych, które temu procesowi nie zostały poddane.

24. Walidacja metod stosowanych do usuwania lub inaktywacji wirusów nie powinna być prowadzona w zakładzie produkcyjnym, aby nie narazić rutynowej produkcji na zanieczyszczenie wirusami stosowanymi do walidacji.
25. Jeżeli jest to możliwe, próby poszczególnych pobranych krwi powinny być przechowywane w celu ułatwienia poddania ich procedurze kontroli retrospektywnej. Obowiązek ten spoczywa na jednostce pobierającej krew. Próby każdego zbioru osocza powinny być przechowywane w odpowiednich warunkach przez co najmniej rok po upływie okresu ważności gotowego produktu o najdłuższym okresie przydatności do użycia.
26. Powinna istnieć standardowa procedura operacyjna bezpiecznego i skutecznego usuwania krwi, osocza i produktów pośrednich.

CZĘŚĆ XV

KWALIFIKACJA I WALIDACJA

1. Wszystkie działania walidacyjne powinny być planowane. Kluczowe elementy programu walidacji powinny być jasno zdefiniowane i udokumentowane w głównym planie walidacji lub równoważnych dokumentach.
2. Główny plan walidacji powinien być krótki, zwięzły i jasny.
3. Główny plan walidacji powinien zawierać co najmniej:
 - 1) politykę walidacji;
 - 2) strukturę organizacyjną działań walidacyjnych;
 - 3) krótki opis instalacji, systemów, urządzeń i procesów, które mają być poddane walidacji;
 - 4) format dokumentacji stosowany w protokołach i raportach;
 - 5) plany i harmonogramy;
 - 6) kontrolę zmian;
 - 7) odesłania do dokumentów.
4. W przypadku dużych projektów, konieczne może być stworzenie odrębnych głównych planów walidacji.
5. Powinny być opracowane pisemne protokoły, określające sposób przeprowadzenia kwalifikacji i walidacji. Każdy protokół powinien być sprawdzony, zatwierdzony i powinien określać etapy krytyczne i kryteria akceptacji.
6. Powinien być opracowany raport zawierający odesłania do protokołu kwalifikacji lub walidacji, przedstawiający otrzymane wyniki, komentarz do zaobserwowanych odchyleń oraz niezbędne wnioski z zaleceniami zmian koniecznych do usunięcia niezgodności. Zmiany do planu określonego w protokole powinny być udokumentowane i odpowiednio uzasadnione.
7. Po pozytywnym zakończeniu kwalifikacji powinno być dokonane w formie pisemnej zwolnienie do następnego etapu kwalifikacji i walidacji.
8. Pierwszym elementem walidacji nowej instalacji systemu lub urządzenia powinna być kwalifikacja projektu, która ma wykazać i udokumentować zgodność projektu z Dobrą Praktyką Wytwarzania.
9. Kwalifikacja instalacyjna powinna być przeprowadzana na nowych lub zmodyfikowanych instalacjach, systemach i urządzeniach.
10. Kwalifikacja instalacyjna powinna obejmować co najmniej:
 - 1) sprawdzenie montażu instalacji, rurociągów i aparatury pomiarowej co do zgodności z aktualnymi projektami i specyfikacjami;
 - 2) skompletowanie i weryfikację instrukcji obsługi, użytkowania i konserwacji przekazanych przez dostawcę;
 - 3) wymagania dotyczące kalibracji;
 - 4) weryfikację materiałów konstrukcyjnych.
11. Kwalifikacja operacyjna powinna być przeprowadzona po kwalifikacji instalacyjnej.
12. Kwalifikacja operacyjna powinna obejmować co najmniej:
 - 1) badania zaplanowane na podstawie znajomości procesów, systemów i urządzeń;
 - 2) badania prowadzone w warunkach obejmujących górne i dolne limity parametrów operacyjnych, uważane niekiedy za tzw. warunki "najgorszego przypadku".
13. Przeprowadzenie kwalifikacji operacyjnej powinno umożliwić opracowanie procedur kalibracji, procedur operacyjnych oraz procedur czyszczenia, a także wymagań w zakresie szkolenia operatorów i ustalenie wymagań konserwacji zapobiegawczej. Powinno to pozwolić na formalne dopuszczenie do pracy instalacji, systemów i urządzeń.
14. Kwalifikację procesową powinno się przeprowadzać po zakończeniu kwalifikacji instalacyjnej i operacyjnej.
15. Kwalifikacja procesowa powinna obejmować co najmniej:
 - 1) badania z wykorzystaniem materiałów produkcyjnych, kwalifikowanych substytutów lub materiałów symulujących produkt, opracowanych na podstawie wiedzy o procesach i instalacjach, systemach lub urządzeniach;
 - 2) badania prowadzone w warunkach obejmujących górne i dolne limity parametrów operacyjnych.
16. W niektórych przypadkach kwalifikacja procesowa może być przeprowadzona łącznie z kwalifikacją operacyjną.

17. Należy przedstawić dostępne dowody potwierdzające i weryfikujące parametry operacyjne oraz limity parametrów krytycznych używanych urządzeń. Ponadto należy zweryfikować procedury kalibracji, czyszczenia, konserwacji zapobiegawczej, procedury operacyjne oraz procedury szkolenia operatorów i dokonać przeglądu zapisów.

18. Przepisy określone w niniejszej części stosujące się do wytwarzania różnych postaci produktów leczniczych dotyczą również wstępnej walidacji nowych procesów, walidacji procesów po modyfikacji oraz rewalidacji.

19. Walidacja procesu powinna być zakończona przed rozpoczęciem dystrybucji i sprzedaży produktu leczniczego (walidacja prospektywna). W wyjątkowych sytuacjach, gdy nie jest to możliwe, dokonuje się zwalidowania procesu podczas rutynowej produkcji (walidacja równoczesna).

Należy poddać walidacji również procesy przeprowadzane już od dawna (walidacja retrospektywna).

20. Używane instalacje, systemy i urządzenia powinny być poddane kwalifikacji, a metody badań analitycznych powinny być zwalidowane. Pracownicy uczestniczący w pracach walidacyjnych powinni być odpowiednio przeszkoleni.

21. Instalacje, systemy, urządzenia i procesy powinny być okresowo oceniane w celu zweryfikowania, czy nadal pracują we właściwy sposób.

22. Protokół walidacji prospektywnej powinien obejmować co najmniej:

- 1) krótki opis procesu;
- 2) skrócony opis kluczowych operacji technologicznych, które należy zbadać;
- 3) listę stosowanych urządzeń lub instalacji (w tym aparatury kontrolno-pomiarowej), wraz ze statusem ich kalibracji;
- 4) specyfikacje produktu gotowego;
- 5) listę metod analitycznych, jeżeli ma to zastosowanie;
- 6) proponowany sposób kontroli procesu, wraz z kryteriami akceptacji;
- 7) dodatkowe badania, wraz z kryteriami akceptacji, oraz walidację stosowanych metod analitycznych, jeżeli ma to zastosowanie;
- 8) plan pobierania prób;
- 9) metody rejestracji i oceny wyników;
- 10) zakresy obowiązków i odpowiedzialności;
- 11) proponowany harmonogram prac walidacyjnych.

23. Liczba przeprowadzonych cykli produkcyjnych i poczynionych obserwacji powinna być wystarczająca do ustalenia zakresu zmienności procesu i występujących tendencji i dostarczyć wystarczających danych do ich oceny. Przyjmuje się jako dopuszczalne, że trzy kolejne serie (cykle) w ostatecznie ustalonych warunkach wystarczają do przeprowadzenia walidacji procesu.

24. Serie wyprodukowane w ramach walidacji procesu powinny być tej samej wielkości co planowane serie produkcyjne.

25. Jeżeli zwalidowane serie mają być skierowane do obrotu, to warunki, w których są produkowane, powinny być zgodne z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania, w tym powinny obejmować pozytywny wynik postępowania walidacyjnego i być zgodne z pozwoleniem.

26. W wyjątkowych przypadkach dopuszczalne jest rozpoczęcie rutynowej produkcji przed zakończeniem programu walidacji.

27. Decyzja o przeprowadzeniu walidacji równoczesnej musi być uzasadniona, udokumentowana i zatwierdzona przez upoważnionego pracownika.

28. Do dokumentacji w zakresie walidacji równoczesnej stosuje się przepisy dotyczące dokumentacji dla walidacji prospektywnej.

29. Walidacja retrospektywna jest dopuszczalna tylko dla dobrze znanych procesów i nie stosuje się, jeżeli ostatnio wprowadzono zmiany w składzie produktu, procedurach operacyjnych lub urządzeniach.

30. Walidacja procesów, o których mowa w ust. 29, powinna być oparta na danych historycznych. Wymaga to opracowania określonych protokołów i zapisywania wyników z przeglądu danych, prowadzących do wyciągnięcia wniosków i zaleceń.

31. Źródłem danych dla tej walidacji powinny być między innymi raporty szarżowe i raporty pakowania, karty kontrolne procesu, dzienniki konserwacji, zapisy zmian pracowników, analizy zdolności procesu, dane dotyczące produktu gotowego, łącznie z zapisami dotyczącymi analizy występujących tendencji i wynikami badań stabilności.

32. Serie wybrane do walidacji retrospektywnej powinny być reprezentatywne dla wszystkich serii wyprodukowanych w okresie objętym przeglądem, łącznie ze wszystkimi seriami niespełniającymi wymagań specyfikacji. Liczba tych serii powinna być wystarczająca do wykazania stabilności procesu. Dodatkowe badania prób archiwalnych mogą być konieczne do uzyskania niezbędnych danych w celu przeprowadzenia retrospektywnej walidacji procesu.

33. W przypadku walidacji retrospektywnej 10 do 30 kolejnych serii produkcyjnych powinno być poddane badaniu i ocenie stabilności procesu. W uzasadnionych przypadkach można zbadać mniejszą liczbę serii.

34. Walidacja czyszczenia powinna być przeprowadzona w celu potwierdzenia skuteczności procedury czyszczenia. Ustalenie dopuszczalnych limitów obecności pozostałości produktu, środków czyszczących oraz zanieczyszczenia mikrobiologicznego powinno mieć logiczny związek z badanymi materiałami. Limity powinny być osiągalne i możliwe do weryfikacji.

35. Powinny być stosowane zwalidowane metody analityczne o czułości wystarczającej do wykrycia pozostałości lub zanieczyszczeń. Próg wykrywalności dla każdej metody analitycznej powinien być wystarczająco niski do wykrycia ustalonego, możliwego do zaakceptowania limitu pozostałości lub zanieczyszczenia.

36. Walidacji wymagają procedury czyszczenia tych powierzchni urządzeń, które mają styczność z produktem. Należy wziąć pod uwagę również części niestykające się z produktem. Odstępy czasu pomiędzy używaniem urządzeń i czyszczeniem, a także czyszczeniem i ponownym ich użyciem powinny być poddane walidacji. Powinny być określone częstotliwości i metody czyszczenia.

37. W przypadku procedur czyszczenia dotyczących podobnych produktów i procesów możliwy jest wybór reprezentatywnych produktów lub procesów. Można przeprowadzić jedno badanie walidacyjne w warunkach tzw. "najgorszego przypadku".

38. W celu udowodnienia, że metoda została zwalidowana, należy przeprowadzić trzy kolejne operacje czyszczenia zgodnie z procedurą i wykazać ich skuteczność.

39. Metoda "badaj, aż wyczyścisz" nie jest uznawana za alternatywną dla walidacji procesu czyszczenia.

40. Produkty symulujące właściwości fizykochemiczne substancji, które mają być usunięte, mogą być wyjątkowo użyte zamiast tych substancji, jeżeli substancje te są toksyczne lub niebezpieczne.

41. Znaczące zmiany w instalacjach, urządzeniach i procesach, które mogą wpłynąć na jakość produktu, powinny być walidowane. Należy przeprowadzić ocenę ryzyka, aby określić cel i zakres walidacji. Należy wprowadzić pisemne procedury określające działania, które należy podjąć, jeżeli proponowana jest zmiana materiałów wyjściowych, składników produktu leczniczego, urządzeń technologicznych, środowiska lub miejsca prowadzenia procesu, metody produkcji lub badania lub inna zmiana mogąca wpłynąć na jakość lub odtwarzalność procesu. Procedury kontroli zmian powinny zapewniać uzyskanie wystarczającej liczby danych w celu wykazania, że poddawany zmianom proces będzie prowadził do wytworzenia produktu o pożądanej jakości, zgodnej z zatwierdzonymi specyfikacjami.

42. Zmiany mogące wpłynąć na jakość produktu leczniczego lub odtwarzalność procesu powinny być zgłoszone przed wprowadzeniem, udokumentowane i zaakceptowane. Powinien być oceniony prawdopodobny wpływ na produkt związany ze zmianą instalacji, systemów i urządzeń, łącznie z analizą ryzyka. Powinna być określona potrzeba i zakres rekwalifikacji i rewalidacji.

43. Instalacje, systemy, urządzenia i procesy, w tym czyszczenie, powinny być okresowo oceniane w celu potwierdzenia wyników walidacji. Jeżeli zostały dokonane nieznaczące zmiany w stosunku do stanu w momencie walidacji, wystarczy przegląd stwierdzający, że instalacje, systemy, urządzenia i procesy spełniają ustalone wymagania.

CZEŚĆ XVI

CERTYFIKACJA I ZWALNIANIE SERII PRZEZ OSOBĘ WYKWALIFIKOWANĄ

Przepisy niniejszej części regulują w szczególności przypadki, kiedy różne etapy produkcji lub badania serii odbywały się w różnych miejscach wytwarzania lub u różnych wytwórców oraz kiedy seria produktu pośredniego lub produktu luzem została podzielona na więcej niż jedną serię gotowego produktu leczniczego, a także zwalnianie serii produktów importowanych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zarówno wtedy, kiedy istnieje, jak i wtedy, kiedy nie istnieje umowa o wzajemnym uznawaniu inspekcji farmaceutycznych pomiędzy Rzeczpospolitą Polską a krajem pochodzenia tych produktów.

1. Każda seria gotowego produktu leczniczego przed zwolnieniem do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej lub na eksport musi być certyfikowana przez osobę wykwalifikowaną.

Celem certyfikacji jest:

- 1) upewnienie się przed wprowadzeniem do obrotu, że seria została wyprodukowana i zbadana, zgodnie z wymaganiami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, zasadami i wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania obowiązującymi w Rzeczypospolitej Polskiej, Wspólnocie Europejskiej lub w kraju trzecim, jeżeli są uznawane za równorzędne;
- 2) upewnienie się, że osoba wykwalifikowana, która certyfikowała serię, może być łatwo zidentyfikowana, a niezbędna dokumentacja wytwarzania serii łatwo dostępna w przypadku stwierdzenia wady jakościowej wymagającej przeprowadzenia postępowania wyjaśniającego lub wycofania serii z obrotu.

2. Wytwarzanie, w tym kontrola jakości serii produktów leczniczych odbywa się etapami, które mogą być prowadzone w różnych miejscach wytwarzania przez różnych wytwórców. Każdy etap powinien być prowadzony zgodnie z odpowiednim pozwoleniem, Dobrą Praktyką Wytwarzania i powinien być wzięty pod uwagę przez osobę wykwalifikowaną, wystawiającą certyfikat serii gotowego produktu leczniczego przed jej wprowadzeniem do obrotu.

3. Osoba wykwalifikowana, która certyfikuje serię gotowego produktu leczniczego, może w razie konieczności częściowo polegać na opiniach i decyzjach innych osób, upewniając się, czy zaufanie do tych osób jest uzasadnione albo np. poprzez zawarcie osobistej znajomości z tymi osobami, albo poprzez poświadczenie przez inną osobę wykwalifikowaną, działającą w ramach zaakceptowanego systemu zapewnienia jakości.

4. Jeżeli niektóre etapy wytwarzania odbywają się w kraju trzecim, wymaga się również, aby produkcja i badania były prowadzone zgodnie z wymaganiami zawartymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu, aby wytwórca miał zezwolenie na wytwarzanie produktów leczniczych, wydane zgodnie z przepisami prawa obowiązującymi w kraju wytwarzania, a także aby wytwarzanie było zgodne z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania, co najmniej równorzędnymi z wymaganiami obowiązującymi w Rzeczypospolitej Polskiej lub w krajach członkowskich Unii Europejskiej.

5. Jedna seria gotowego produktu leczniczego może przechodzić różne etapy wytwarzania, importowania, badania i magazynowania, przed zwolnieniem w różnych miejscach wytwarzania. Każde miejsce wytwarzania powinno być zaakceptowane przez wydanie jednego lub większej liczby zezwoleń na wytwarzanie produktów leczniczych i mieć do dyspozycji co najmniej jedną osobę wykwalifikowaną. Jednakże prawidłowe wytworzenie konkretnej serii produktu, niezależnie od tego, przez ile miejsc wytwarzania przeszła, powinno być w całości przedmiotem oceny osoby wykwalifikowanej, która certyfikuje serię gotowego produktu leczniczego przed zwolnieniem do obrotu.

6. Różne serie produktu mogą być wytwarzane lub importowane i odbierane w różnych miejscach wytwarzania na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Pozwolenie może określać różne miejsca zwalniania serii. W tej sytuacji podmiot odpowiedzialny za dopuszczenie do obrotu oraz wytwórca w każdym miejscu wytwarzania upoważnionym do zwalniania serii produktów powinni być w stanie określić miejsce wytwarzania, w którym dowolna seria produktu została zwalniona, oraz nazwisko osoby wykwalifikowanej odpowiedzialnej za certyfikację tej serii.

7. Osoba wykwalifikowana, która certyfikuje serię gotowego produktu leczniczego przed zwolnieniem do obrotu, może tego dokonać na podstawie znajomości wszystkich stosowanych urządzeń i procedur, biegłości włączonych w to osób oraz znajomości stosowanego przez te osoby systemu kontroli jakości. Alternatywnie, może również polegać na poświadczeniu, przez jedną lub więcej osób wykwalifikowanych, zgodności pośrednich etapów wytwarzania z wymaganiami, w ramach zaakceptowanego przez siebie systemu zapewnienia jakości.

Poświadczenie wystawione przez inną osobę wykwalifikowaną powinno być udokumentowane i wyraźnie określać zagadnienia, które zostały poświadczone. Uzgodnienia techniczne umożliwiające osiągnięcie tego celu powinny być określone w pisemnej umowie.

8. Umowa, o której mowa w ust. 7, jest wymagana zawsze w tych sytuacjach, kiedy osoba wykwalifikowana będzie polegać na poświadczeniu wystawionym przez inną osobę wykwalifikowaną. Umowa powinna być zgodna z przepisami zawartymi w części VII. Osoba wykwalifikowana, która certyfikuje serię gotowego produktu leczniczego, powinna zweryfikować ustalenia poczynione w umowie. Forma takiej umowy powinna być odpowiednia do stosunku, w jakim pozostają obie strony, np. w obrębie jednego przedsiębiorstwa może to być standardowa procedura operacyjna, natomiast między różnymi przedsiębiorstwami, nawet z tej samej grupy, powinna być zawarta umowa pisemna.

9. Umowa powinna zawierać zobowiązanie dostawcy produktu luzem lub produktu pośredniego, że powiadomi odbiorcę tego produktu o wszelkich odchyleniach, wynikach badań niezgodnych z wymaganiami, niezgodnościach z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania, postępowaniach wyjaśniających, reklamacjach i innych sprawach, które musi wziąć pod uwagę osoba wykwalifikowana odpowiedzialna za certyfikację serii gotowego produktu leczniczego.

10. Certyfikacja serii gotowego produktu leczniczego co do zgodności z pozwoleniem przez osobę wykwalifikowaną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej nie musi być powtarzana, pod warunkiem że nie opuściła terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

11. Niezależnie od szczegółowych uzgodnień przyjętych w sprawie certyfikacji i zwalniania serii do obrotu, zawsze powinna istnieć możliwość niezwłocznej identyfikacji i wycofania wszystkich produktów, które zostały uznane za niebezpieczne z powodu wady jakościowej serii.

12. Jeżeli wszystkie etapy produkcji i kontroli jakości są wykonywane w jednym miejscu wytwarzania, objętym jednym zezwoleniem na wytwarzanie produktów leczniczych, wykonanie niektórych czynności kontrolnych może być powierzone innym osobom, ale osoba odpowiedzialna w tym miejscu wytwarzania za certyfikację serii gotowego produktu leczniczego zachowuje zwykle osobistą odpowiedzialność za wszystkie czynności kontrolne, w ramach określonego systemu zapewnienia jakości. Osoba wykwalifikowana certyfikująca serię gotowego produktu leczniczego może jednak uznać poświadczenia dotyczące pośrednich etapów wytwarzania wystawione przez inne osoby wykwalifikowane zatrudnione w tym samym miejscu wytwarzania, odpowiedzialne za te etapy.

13. Jeżeli różne etapy wytwarzania serii przebiegają w różnych miejscach wytwarzania należących do tego samego przedsiębiorstwa (które mogą, lecz nie muszą być objęte tym samym zezwoleniem na wytwarzanie), za każdy etap powinna być odpowiedzialna osoba wykwalifikowana. Certyfikacja serii gotowego produktu leczniczego powinna być dokonana przez osobę wykwalifikowaną wytwórcy, odpowiedzialnego za zwolnienie serii do obrotu, która

może przyjąć osobistą odpowiedzialność za wszystkie etapy wytwarzania lub uznać poświadczenia wystawione przez osoby wykwalifikowane odpowiedzialne za wcześniejsze etapy wytwarzania.

14. Wykonanie jednego lub więcej pośrednich etapów produkcji i kontroli jakości może być zlecone wytwórcy z innego przedsiębiorstwa. Osoba wykwalifikowana zleciendawcy może uznać poświadczenie wystawione przez osobę wykwalifikowaną zlecieniobiorcy, odpowiedzialną za odpowiedni etap wytwarzania, lecz pozostaje odpowiedzialna za zapewnienie, że zlecone etapy wytwarzania zostały wykonane zgodnie z umową zawartą w formie pisemnej. Seria gotowego produktu leczniczego powinna być certyfikowana przez osobę wykwalifikowaną wytwórcy, odpowiedzialną za zwolnienie serii do obrotu.

15. Z jednej serii produktu luzem kompletuje się kilka serii gotowego produktu leczniczego, które są zwalniane do obrotu w różnych miejscach wytwarzania na podstawie tego samego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Może to mieć miejsce, w przypadku pozwolenia na dopuszczenie do obrotu ważnego na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, jeżeli wszystkie miejsca wytwarzania znajdują się na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, albo w przypadku pozwolenia na dopuszczenie do obrotu ważnego w państwach członkowskich Unii Europejskiej, jeżeli miejsca wytwarzania znajdują się w więcej niż jednym kraju członkowskim.

16. Osoba wykwalifikowana wytwórcy produktu luzem certyfikuje wszystkie serie gotowego produktu leczniczego przed ich zwolnieniem do obrotu, przy czym może przyjąć osobistą odpowiedzialność za wszystkie etapy wytwarzania lub uznać poświadczenie wystawione przez osobę wykwalifikowaną z miejsca wytwarzania, w którym pakowana jest seria gotowego produktu leczniczego.

Certyfikacja każdej serii gotowego produktu leczniczego przed zwolnieniem do obrotu może również być dokonywana przez osobę wykwalifikowaną z miejsca wytwarzania, w którym wykonano końcowe pakowanie serii, przy czym może ona przyjąć osobistą odpowiedzialność za wszystkie etapy wytwarzania lub uznać poświadczenie wystawione przez osobę wykwalifikowaną wytwórcy serii produktu luzem.

17. We wszystkich przypadkach pakowania produktu w różnych miejscach wytwarzania na podstawie tego samego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinna być jedna osoba wykwalifikowana, którą zwykle jest osoba wykwalifikowana wytwórcy serii produktu luzem, która ponosi ogólną odpowiedzialność za wszystkie zwolnione do obrotu serie gotowego produktu leczniczego, pochodzące z jednej serii produktu luzem. Osoba ta musi znać wszystkie problemy dotyczące jakości produktu, dotyczące każdej serii gotowego produktu leczniczego oraz koordynować wszystkie niezbędne działania wynikające z problemów dotyczących serii produktu luzem. Numery serii produktu luzem i gotowych produktów leczniczych nie muszą być takie same, ale powinien istnieć udokumentowany związek między tymi numerami, aby umożliwić kontrolę tożsamości gotowych produktów leczniczych.

18. Z jednej serii produktu luzem kompletuje się w różnych miejscach wytwarzania kilka serii gotowego produktu leczniczego, które są zwalniane do obrotu na podstawie różnych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu. Może to mieć miejsce, np. jeżeli podmiot odpowiedzialny ma w kilku krajach pozwolenia lub kiedy wytwórca odpowiedników gotowych produktów leczniczych nabywa produkty luzem, a następnie pakuje je i zwalnia do obrotu na podstawie własnego pozwolenia.

19. Osoba wykwalifikowana wytwórcy pakującego produkt, która certyfikuje serię gotowego produktu leczniczego, może przyjąć osobistą odpowiedzialność za wszystkie etapy wytwarzania lub uznać poświadczenie wystawione przez osobę wykwalifikowaną wytwórcy produktu luzem zwalnijącą serię tego produktu.

20. O każdym problemie rozpoznanym w serii gotowego produktu leczniczego, którego przyczyna może być przypisana serii produktu luzem, musi być poinformowana osoba wykwalifikowana odpowiedzialna za zwolnienie serii produktu luzem. Osoba ta musi podjąć wszelkie niezbędne działania obejmujące wszystkie serie gotowego produktu leczniczego pochodzące z zakwestionowanej serii produktu luzem. Takie uzgodnienie powinno być zawarte w formie pisemnej umowy.

21. Seria gotowego produktu leczniczego zostaje zakupiona i zwolniona do obrotu przez wytwórcę na podstawie jego własnego zezwolenia na wytwarzanie. Może to mieć miejsce, gdy np. przedsiębiorstwo dostarczające odpowiedniki gotowych produktów leczniczych posiada pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktów wytworzonych przez inne przedsiębiorstwo i zakupi produkty gotowe, które nie zostały certyfikowane, zgodnie z posiadanym przez to przedsiębiorstwo pozwoleniem, a następnie zwalnia je na podstawie własnego zezwolenia na wytwarzanie, zgodnie z własnym pozwoleniem.

W tej sytuacji osoba wykwalifikowana kupującego powinna certyfikować serię gotowego produktu leczniczego przed zwolnieniem do obrotu. Dokonując tego, może przyjąć osobistą odpowiedzialność za wszystkie etapy wytwarzania albo uznać poświadczenie wystawione dla tej serii przez osobę wykwalifikowaną sprzedającego.

22. W przypadku gdy laboratorium kontroli jakości i miejsce produkcji są objęte różnymi zezwoleniami na wytwarzanie, osoba wykwalifikowana certyfikująca serię gotowego produktu leczniczego może przyjąć osobistą odpowiedzialność za badania laboratoryjne albo uznać poświadczenie badań i wyników wystawione przez inną osobę wykwalifikowaną. Laboratorium i osoba wykwalifikowana z tego laboratorium nie muszą znajdować się w tym samym państwie co wytwórca zwalnijący serię do obrotu. W razie braku takiego poświadczenia, osoba

wykwalifikowana wytwórcy powinna mieć osobistą wiedzę na temat laboratorium i jego procedur stosowanych do badania gotowego produktu leczniczego, który ma być certyfikowany.

23. Każda seria importowanego gotowego produktu leczniczego powinna być certyfikowana przez osobę wykwalifikowaną importera przed zwolnieniem do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

24. Jeżeli nie istnieje umowa o wzajemnym uznawaniu pomiędzy Rzeczpospolitą Polską a krajem trzecim, próby pobrane z każdej serii powinny być zbadane na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, przed certyfikacją serii gotowego produktu leczniczego przez osobę wykwalifikowaną.

25. Wymagania zawarte w niniejszej części mogą być również stosowane odpowiednio w przypadku importowania produktów częściowo wytworzonych.

26. Seria lub jej część powinna być certyfikowana przez osobę wykwalifikowaną importera przed zwolnieniem do obrotu. Osoba wykwalifikowana może uznać poświadczenie dotyczące kontroli, pobierania prób lub badania importowanej serii gotowego produktu leczniczego, wykonanych przez osobę wykwalifikowaną innego wytwórcy znajdującego się na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej albo na terytorium państw członkowskich Unii Europejskiej.

27. Część serii gotowego produktu leczniczego jest importowana po tym, jak inna część tej samej serii została poprzednio zaimportowana do tego samego lub innego miejsca wytwarzania. Osoba wykwalifikowana importera otrzymującego kolejną część serii może uznać badania i certyfikację przeprowadzone przez osobę wykwalifikowaną odpowiedzialną za pierwszą część serii. W takim przypadku osoba wykwalifikowana powinna upewnić się, na podstawie dowodów, że obie części rzeczywiście pochodzą z tej samej serii, że kolejna część tej serii została przetransportowana w takich samych warunkach co pierwsza część i że zbadane próby są reprezentatywne dla całej serii.

28. Warunki określone w ust. 27 występują najczęściej, gdy producent w kraju trzecim oraz importer lub importerzy w Rzeczypospolitej Polskiej należą do tej samej organizacji funkcjonującej w ramach korporacyjnego systemu zapewnienia jakości. Jeżeli osoba wykwalifikowana nie może poświadczyć, że warunki określone w ust. 27 są spełnione, każda część serii powinna być traktowana jak osobna seria.

29. Jeżeli różne części serii są zwalniane do obrotu na podstawie tego samego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jedna osoba, zwykle osoba wykwalifikowana importera pierwszej części serii, powinna przyjąć całą odpowiedzialność za przechowywanie dokumentacji importowej oraz rejestrów dystrybucyjnych wszystkich części serii na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Osoba ta powinna być poinformowana o wszystkich zgłoszonych problemach dotyczących jakości którejkolwiek części serii oraz powinna koordynować wszystkie niezbędne działania dotyczące rozwiązania tych problemów.

Należy to zagwarantować w pisemnej umowie pomiędzy wszystkimi importerami, których to dotyczy.

30. Próby powinny być reprezentatywne dla serii i powinny być zbadane na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Aby dysponować próbą reprezentatywną dla serii, może być pożądanym pobranie niektórych prób w trakcie procesu wytwarzania w kraju trzecim, np. próby do badania jałowości najlepiej pobierać w trakcie operacji napełniania. Jednakże, aby uzyskać próbę reprezentatywną dla serii po magazynowaniu i transporcie, niektóre próby należy pobrać po odbiorze serii na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

31. Jeżeli próby pobierane są w kraju trzecim, powinny być przewożone w tych samych warunkach, co seria, którą reprezentują, a jeżeli przesyłane są osobno, należy wykazać, że są nadal reprezentatywne dla serii, np. dzięki określeniu i monitorowaniu warunków przechowywania i transportu. Jeżeli osoba wykwalifikowana chce badać próby pobrane w kraju trzecim, powinno to być uzasadnione technicznie.

32. Jeżeli nie zostanie to inaczej określone w umowie, zawarcie umowy o wzajemnym uznawaniu nie znosi wymagania certyfikacji serii przez osobę wykwalifikowaną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej przed jej zwolnieniem do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. W zależności od szczegółowych uzgodnień w umowach osoba wykwalifikowana importera może polegać na poświadczeniu wytwórcy, że seria została wykonana i zbadana zgodnie z pozwoleniem oraz wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania kraju trzeciego i powtórzenie pełnego badania nie jest konieczne. Osoba wykwalifikowana może certyfikować serię, jeżeli uzna, że takie poświadczenie jest wystarczające, że seria została przetransportowana w wymaganych warunkach oraz że została przyjęta i przechowywana przez importera na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

33. Inne procedury, w tym procedury przyjmowania i certyfikacji części serii w różnych terminach i różnych miejscach, powinny być takie same, jak procedury określone w ust. 23-25.

34. Osoba wykwalifikowana powinna zapewnić, przed certyfikacją poprzedzającą zwolnienie serii, spełnienie co najmniej następujących wymagań:

- 1) seria i proces jej wytworzenia spełniają wymagania zawarte w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu (łącznie z zezwoleniem na importowanie, jeżeli to potrzebne);
- 2) proces wytwarzania został przeprowadzony zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania produktów leczniczych albo w przypadku serii importowanej z kraju trzeciego, zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania co najmniej równorzędnymi z obowiązującymi w Rzeczypospolitej Polskiej lub w państwach członkowskich Unii Europejskiej;

- 3) ważne procesy produkcji i procedury badawcze zostały zwalidowane, przeanalizowane zostały rzeczywiste warunki produkcji i zarejestrowane dane procesu wytwarzania;
- 4) wszystkie odchylenia lub planowane zmiany w procesie produkcji lub kontroli jakości zostały autoryzowane przez osoby odpowiedzialne, wyznaczone w ramach zdefiniowanego systemu, a wszystkie zmiany wymagające wprowadzenia do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub zezwolenia na wytwarzanie zostały zgłoszone właściwym organom i zatwierdzone przez te organy;
- 5) zostały wykonane wszystkie niezbędne czynności kontrolne i badania, w tym wszystkie dodatkowe pobrania prób, inspekcje, badania lub czynności kontrolne zainicjowane ze względu na zaobserwowane odchylenia lub zmiany planowane;
- 6) niezbędna dokumentacja dotycząca produkcji i kontroli jakości została skompletowana i zatwierdzona przez upoważnionych do tego pracowników;
- 7) zostały przeprowadzone wszystkie audyty przewidziane przez system zapewnienia jakości;
- 8) zostały wzięte pod uwagę wszystkie czynniki, o których powzięła wiadomość osoba wykwalifikowana, a które mogą mieć wpływ na jakość serii.

35. Osoba wykwalifikowana, która poświadczy zgodność z wymaganiami pośredniego etapu wytwarzania, w rozumieniu ust. 7, w odniesieniu do tego etapu ma takie same obowiązki jak wymienione wyżej, o ile nie stanowi inaczej porozumienie pomiędzy osobami wykwalifikowanymi.

36. Osoba wykwalifikowana powinna doskonalić swą wiedzę i doświadczenie, uwzględniając postęp techniczny i naukowy, a także zmiany w zarządzaniu jakością, mające wpływ na produkty, które ma obowiązek certyfikować.

CZĘŚĆ XVII

ZWALNIANIE PARAMETRYCZNE DO OBROTU

Zwalnianie parametryczne do obrotu oznacza system zwolnienia do obrotu, który w oparciu o informacje zebrane podczas procesu wytwarzania zapewnia, że produkt posiada zamierzoną jakość oraz że zachowana została zgodność z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania.

1. Kompleksowa kontrola procesu w większym stopniu zapewnia spełnianie przez produkt gotowy wymagań specyfikacji niż jego końcowe badanie.
2. Zwolnienie parametryczne do obrotu może być zastosowane do niektórych specyficznych parametrów produktów jako alternatywa dla rutynowego badania produktów gotowych. Decyzję w sprawie udzielenia, odmowy udzielenia lub cofnięcia zgody na zastosowanie parametrycznego zwolnienia do obrotu wydają wspólnie właściwe organy odpowiedzialne za wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz wydanie zezwolenia na wytwarzanie.
3. Niniejsza część reguluje wyłącznie zastosowanie zwalniania parametrycznego do rutynowego zwalniania do obrotu gotowych produktów leczniczych bez przeprowadzania badania jałowości. Wyeliminowanie badań jałowości jest możliwe i akceptowalne wyłącznie na podstawie dowodów wskazujących, że osiągnięto z góry określone i zwalidowane warunki sterylizacji.
4. Z uwagi na statystyczne ograniczenia metody, badanie jałowości daje jedynie możliwość wykrycia poważnych uchybień w systemie zapewnienia jałowości.
5. Zwalnianie parametryczne do obrotu może być stosowane, jeżeli dane dotyczące przebiegu procesu wytwarzania produktu stanowią wystarczający dowód, że proces sterylizacji przebiegał rzeczywiście tak, jak został zaprojektowany i zwalidowany.
6. Zwalnianie parametryczne może być zatwierdzone wyłącznie w przypadku produktów poddanych końcowej sterylizacji w bezpośrednim opakowaniu końcowym.
7. Zwolnienie parametryczne do obrotu może odnosić się wyłącznie do metod sterylizacji zgodnych z wymogami Farmakopei Europejskiej, wykorzystującymi nasyconą parę wodną, "suche ciepło" i promieniowanie jonizujące.
8. Kryteria akceptacji zwalniania parametrycznego określa się na podstawie uzyskiwanych przez pewien czas zadowalających wyników badań jałowości, całkowicie nowy produkt leczniczy nie może być więc zwalniany parametrycznie. Jedynie w przypadku gdy nowy produkt będzie wykazywał nieznaczne różnice z punktu widzenia zapewnienia jałowości w stosunku do produktu leczniczego poprzednio dopuszczonego do zwalniania parametrycznego, istniejące wyniki badań jałowości dopuszczonego produktu mogą być uznane za kryteria akceptacji zwalniania parametrycznego nowego produktu.
9. Należy przeprowadzić analizę ryzyka systemu zapewnienia jałowości ze szczególnym uwzględnieniem oceny ryzyka zwolnienia niewysterylizowanych produktów.
10. Przy ocenie zgodności z Dobrą Praktyką Wytwarzania należy wziąć pod uwagę dane dotyczące braku jałowości produktów oraz wyniki badań jałowości rozpatrywanego produktu, łącznie z produktami wytwarzanymi w ramach tego samego lub podobnego systemu zapewnienia jałowości.
11. Proces wytwarzania i sterylizacji powinien być nadzorowany przez doświadczonych specjalistów w zakresie mikrobiologii i prowadzenia procesów sterylizacji.
12. Należy stwierdzić, że produkt został tak opracowany i zwalidowany, że zapewnia to zachowanie jego właściwości we wszystkich warunkach prowadzenia procesu.

13. System kontroli zmian powinien zapewniać udział pracowników odpowiedzialnych za zapewnienie jakości w przeglądzie zmian.

14. Powinien istnieć system ograniczania zanieczyszczeń mikrobiologicznych produktu przed jego sterylizacją.

15. Możliwość pomieszania produktów wysterylizowanych i niesterylizowanych musi zostać wyeliminowana. Zapewnić to mogą bariery fizyczne lub zwalidowane systemy elektroniczne.

16. Zarejestrowane wyniki dotyczące przebiegu sterylizacji powinny być sprawdzane pod kątem zgodności ze specyfikacją niezależnie co najmniej przez dwie osoby lub jedną osobę i zwalidowany system komputerowy.

17. Przed dokonaniem zwolnienia parametrycznego każdej serii produktu należy dodatkowo potwierdzić następujące czynniki:

- 1) przeprowadzenie wszystkich planowych konserwacji oraz rutynowych badań sterylizatora;
- 2) zatwierdzenie wszystkich napraw i modyfikacji przez specjalistę odpowiedzialnego za zapewnienie jakości oraz mikrobiologa;
- 3) dokonanie kalibracji aparatury kontrolno-pomiarowej;
- 4) aktualność wyników walidacji sterylizatora dla stosowanej konfiguracji załadunku.

18. Po wydaniu zgody na przeprowadzanie parametrycznego zwalniania produktu do obrotu, decyzje dotyczące zwolnienia lub odrzucenia serii powinny być oparte na zatwierdzonych specyfikacjach. Brak zgodności ze specyfikacją dla parametrycznego zwolnienia do obrotu nie może być zastąpiony przez badanie jakości.

U Z A S A D N I E N I E

Projekt rozporządzenia jest wykonaniem upoważnienia zawartego w art. 39 ust. 4 pkt 1 ustawy z dnia 6 września 2001r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2004 r. Nr 53, poz. 533, z późn. zm.). Uwzględnić przy tym należy treść art. 38 ust. 1a i ust. 3 a ustawy – Prawo farmaceutyczne, dodanych odpowiednio na mocy art. 1 pkt 29 lit. a i c ustawy z dnia 20 kwietnia 2004r., o zmianie ustawy – Prawo farmaceutyczne, ustawy o zawodzie lekarza oraz ustawy – Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo farmaceutyczne, ustawę o wyrobach medycznych oraz ustawę o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Dz.U. Nr 92, poz. 882).

Zgodnie z art. 38 ust. 1a Prawa farmaceutycznego, podjęcie działalności gospodarczej w zakresie importu produktów leczniczych wymaga uzyskania zezwolenia na import. Przepis art. 38 ust. 3a stanowi natomiast, że do działalności gospodarczej prowadzonej w zakresie importu produktu leczniczego stosuje się przepisy dotyczące wytwarzania produktów leczniczych.

Problematyka objęta rozporządzeniem, w zakresie działalności polegającej na prowadzeniu importu produktów leczniczych nie była dotychczas uregulowana przez przepisy prawa powszechnie obowiązującego.

W zakresie działalności gospodarczej polegającej na wytwarzaniu produktów leczniczych problematyka objęta rozporządzeniem była regulowana przez rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 3 grudnia 2002r. w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (Dz. U. Nr 224, poz. 1882).

Dotychczasowe regulacje w zakresie działalności gospodarczej polegającej na wytwarzaniu produktów leczniczych nie uległy zmianie, jednakże w wyniku wskazanej wyżej nowelizacji ustawy konieczne stało się wydanie nowego rozporządzenia. W projekcie (§ 1 ust. 2) przyjęto, iż przepisy rozporządzenia stosuje się odpowiednio do działalności gospodarczej polegającej na prowadzeniu importu produktów leczniczych.

Treść załącznika do rozporządzenia jest analogiczna jak w przypadku rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 3 grudnia 2002r. w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania. W powyższym zakresie nie wprowadzono obecnie żadnych zmian.

OCENA SKUTKÓW REGULACJI

1. Skutki wprowadzenia rozporządzenia :

- 1) Wpływ regulacji na dochody i wydatki budżetu i sektora publicznego, na rynek pracy, na konkurencyjność wewnętrzną i zewnętrzną gospodarki, na sytuację i rozwój regionów.

Wejście rozporządzenia w życie nie wywoła żadnych skutków we wskazanych wyżej obszarach.

- 2) Skutki prawne regulacji :

Regulacje zawarte w rozporządzeniu określają wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania. Będą one miały również odpowiednie zastosowanie w odniesieniu do działalności gospodarczej polegającej na prowadzeniu importu produktów leczniczych. Przyjęcie powyższej zasady (znalazła ona wyraz w przepisie § 1 ust. 2 rozporządzenia) jest skutkiem wprowadzenia nowych regulacji ustawowych nakładających na podmiot prowadzący działalność w zakresie importu produktów leczniczych obowiązek posiadania zezwolenia Głównego Inspektora Farmaceutycznego.

2. Konsultacje społeczne.

Projekt rozporządzenia został przygotowany przez Głównego Inspektora Farmaceutycznego, nad którym nadzór sprawuje minister właściwy do spraw zdrowia.

Projekt rozporządzenia zostanie skierowany, celem zajęcia stanowiska odnośnie zaproponowanych w nim rozwiązań, do : Izby Gospodarczej „Farmacja Polska”, Polskiej Izby Przemysłu Farmaceutycznego i Wyrobów Medycznych „Polfarmed”, Stowarzyszenia Przedstawicieli Firm Farmaceutycznych w Polsce, Polskiego Związku Pracodawców Przemysłu Farmaceutycznego

Wyrażenie opinii w przedmiocie projektu rozporządzenia przez wskazanych wyżej adresatów będzie równoznaczne z przeprowadzeniem szerokich konsultacji społecznych.

**ROZPORZĄDZENIE
MINISTRA ZDROWIA¹⁾**

z dnia

**w sprawie wymagań, jakim powinna odpowiadać osoba wykwalifikowana
odpowiedzialna za jakość i kontrolę serii produktu leczniczego przed wprowadzeniem
na rynek**

Na podstawie art. 39 ust. 4 pkt 2 ustawy z dnia 6 września 2001r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2004r. Nr 53, poz. 533, z późn. zm.²⁾) zarządza się, co następuje :

§ 1.

Rozporządzenie określa wymagania, jakim powinna odpowiadać osoba wykwalifikowana, o której mowa w art. 39 ust. 1 pkt 4 i ust. 1a pkt 4 ustawy z dnia 6 września 2001r. – Prawo farmaceutyczne.

§ 2.

1. Osoba wykwalifikowana musi spełniać następujące wymagania :

1) posiadać :

- a) dyplom ukończenia studiów wyższych w Rzeczypospolitej Polskiej i tytuł zawodowy magistra na jednym z następujących kierunków: biologia, farmacja, biotechnologia, chemia, technologia chemiczna, inżynieria chemiczna i procesowa albo posiadać ukończone studia wyższe na kierunku lekarskim albo kierunku weterynaria lub
- b) dyplom w zakresie, o którym mowa w lit. a, uzyskany za granicą uznawany w Rzeczypospolitej Polskiej za równorzędny na podstawie umów międzynarodowych lub w przypadku braku takich umów w drodze nostryfikacji, lub
- c) dyplom lub inne dokumenty poświadczające formalne kwalifikacje z zakresu, o którym mowa w lit. a, wydane przez inne niż Rzeczpospolita Polska państwo członkowskie Unii Europejskiej uznawane w Rzeczypospolitej Polskiej na podstawie przepisów odrębnych;

- 2) posiadać co najmniej dwuletni staż pracy w wytwórniach produktów leczniczych w zakresie analizy jakościowej i ilościowej produktów leczniczych, surowców farmaceutycznych lub innych badań i czynności kontrolnych niezbędnych do oceny jakości produktów leczniczych i warunków ich wytwarzania;
 - 3) posługiwać się biegle językiem polskim w mowie i piśmie.
2. Osoba wykwalifikowana będąca obywatelem innego niż Rzeczpospolita Polska państwa członkowskiego Unii Europejskiej wymagania, o których mowa w ust. 1 pkt 3, potwierdza złożeniem oświadczenia.

§ 3.

1. Pracownicy pełniący faktycznie obowiązki osoby wykwalifikowanej, o których mowa w art. 39 ust. 1 pkt 4 i ust. 1a pkt 4 ustawy z dnia 6 września 2001r. – Prawo farmaceutyczne w dniu wejścia w życie rozporządzenia, o którym mowa w § 4, mogą pełnić nadal swoje obowiązki, z zastrzeżeniem ust. 2.
2. Pracownicy, o których mowa w ust. 1, są obowiązani dostosować się do wymagań określonych w rozporządzeniu w terminie do dnia 8 października 2007r.

§ 4.

Traci moc rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 26 września 2002r. w sprawie wymagań, jakim powinna odpowiadać osoba wykwalifikowana odpowiedzialna za jakość i kontrolę serii produktu leczniczego przed wprowadzeniem na rynek (Dz. U. Nr 161, poz. 1339).

§ 5.

Rozporządzenie wchodzi w życie po upływie 7 dni od dnia ogłoszenia.

Minister Zdrowia

¹⁾ Minister Zdrowia kieruje działem administracji rządowej – zdrowie, na podstawie § 1 ust. 2 rozporządzenia Prezesa Rady Ministrów z dnia 11 czerwca 2004r. w sprawie szczegółowego zakresu działania Ministra Zdrowia (Dz. U. Nr 134, poz. 1439).

²⁾ Zmiany tekstu jednolitego wymienionej ustawy zostały ogłoszone w Dz. U. z 2004r. Nr 69, poz. 625, Nr 91, poz. 877, Nr 92, poz. 882, Nr 93, poz. 896, Nr 173, poz. 1808, Nr 210, poz. 2135 i Nr 273, poz. 2703 oraz z 2005 r. Nr ..., poz.

U Z A S A D N I E N I E

Projekt rozporządzenia jest wykonaniem upoważnienia zawartego w art. 39 ust. 4 pkt 2 ustawy z dnia 6 września 2001r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2004r. Nr 53, poz. 533, z późn. zm.). Uwzględnić przy tym należy treść art. 38 ust. 1a i ust. 3 a ustawy – Prawo farmaceutyczne, dodanych odpowiednio na mocy art. 1 pkt 29 lit. a i c ustawy z dnia 20 kwietnia 2004r. o zmianie ustawy – Prawo farmaceutyczne, ustawy o zawodzie lekarza oraz ustawy – Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo farmaceutyczne, ustawę o wyrobach medycznych oraz ustawę o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Dz.U. Nr 92, poz. 882).

Zgodnie z art. 38 ust. 1a Prawa farmaceutycznego, podjęcie działalności gospodarczej w zakresie importu produktów leczniczych wymaga uzyskania zezwolenia na import. Przepis art. 38 ust. 3a stanowi natomiast, że do działalności gospodarczej prowadzonej w zakresie importu produktu leczniczego stosuje się przepisy dotyczące wytwarzania produktów leczniczych.

Problematyka objęta rozporządzeniem, w zakresie wymagań dotyczących osoby wykwalifikowanej zatrudnianej przez importera produktów leczniczych nie była dotychczas uregulowana przez przepisy prawa powszechnie obowiązującego.

W zakresie wymagań dotyczących osoby wykwalifikowanej zatrudnianej przez wytwórcę produktów leczniczych problematyka objęta rozporządzeniem była regulowana przez rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 26 września 2002r. w sprawie wymagań, jakim powinna odpowiadać osoba wykwalifikowana odpowiedzialna za jakość i kontrolę serii produktu leczniczego przed wprowadzeniem na rynek (Dz. U. Nr 161, poz. 1339).

Wymagania dotyczące osoby wykwalifikowanej zatrudnianej przez wytwórcę produktów leczniczych nie uległy zmianie, jednakże w wyniku wskazanej wyżej nowelizacji ustawy konieczne stało się wydanie w tym zakresie nowego aktu wykonawczego.

OCENA SKUTKÓW REGULACJI

1. Skutki wprowadzenia rozporządzenia :

- 1) Wpływ regulacji na dochody i wydatki budżetu i sektora publicznego, na rynek pracy, na konkurencyjność wewnętrzną i zewnętrzną gospodarki, na sytuację i rozwój regionów.

Wejście w życie rozporządzenia nie wywoła żadnych skutków we wskazanych wyżej obszarach.

- 2) Skutki prawne regulacji :

Regulacje zawarte w rozporządzeniu określają wymagania dotyczące osoby wykwalifikowanej zatrudnianej przez wytwórcę i importera produktów leczniczych. Rozporządzenie obejmuje swoim zakresem wymagania dotyczące osoby wykwalifikowanej zatrudnianej przez importera produktów leczniczych na skutek nowych regulacji ustawowych nakładających na podmiot prowadzący działalność w zakresie importu obowiązek posiadania zezwolenia Głównego Inspektora Farmaceutycznego.

2. Konsultacje społeczne.

Projekt rozporządzenia został przygotowany przez Głównego Inspektora Farmaceutycznego, nad którym nadzór sprawuje minister właściwy do spraw zdrowia.

Projekt rozporządzenia zostanie skierowany, celem zajęcia stanowiska odnośnie zaproponowanych w nim rozwiązań, do : Izby Gospodarczej „Farmacja Polska”, Polskiej Izby Przemysłu Farmaceutycznego i Wyrobów Medycznych „Polfarmed”, Stowarzyszenia Przedstawicieli Firm Farmaceutycznych w Polsce, Polskiego Związku Pracodawców Przemysłu Farmaceutycznego

Wyrażenie opinii w przedmiocie projektu rozporządzenia przez wskazanych wyżej adresatów będzie równoznaczne z przeprowadzeniem szerokich konsultacji społecznych.

**ROZPORZĄDZENIE
MINISTRA ZDROWIA¹⁾**

z dnia

w sprawie wzoru zezwolenia na wytwarzanie i import produktów leczniczych

Na podstawie art. 40 ust. 3 ustawy z dnia 6 września 2001r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2004r. Nr 53, poz. 533, z późn. zm.²⁾) zarządza się, co następuje :

§ 1

Ustala się wzór zezwolenia na wytwarzanie produktów leczniczych, o których mowa w :

- 1) art. 38 ust. 1 i 2 ustawy z dnia 6 września 2001r. – Prawo farmaceutyczne, zwanej dalej „ustawą”, stanowiący załącznik nr 1 do rozporządzenia;
- 2) art. 38 ust. 1 i 3 ustawy, stanowiący załącznik nr 2 do rozporządzenia.

§ 2

Ustala się wzór zezwolenia na import produktów leczniczych, o których mowa w :

- 1) art. 38 ust. 1a i 2 ustawy, stanowiący załącznik nr 3 do rozporządzenia;
- 2) art. 38 ust. 1a i 3 ustawy, stanowiący załącznik nr 4 do rozporządzenia.

§ 3

Rozporządzenie wchodzi w życie po upływie 14 dni od dnia ogłoszenia³⁾.

Minister Zdrowia

¹⁾ Minister Zdrowia kieruje działem administracji rządowej – zdrowie, na podstawie § 1 ust. 2 rozporządzenia Prezesa Rady Ministrów z dnia 11 czerwca 2004r. w sprawie szczegółowego zakresu działania Ministra Zdrowia (Dz. U. Nr 134, poz. 1439).

²⁾ Zmiany tekstu jednolitego wymienionej ustawy zostały ogłoszone w Dz. U. z 2004r. Nr 69, poz. 625, Nr 91, poz. 877, Nr 92, poz. 882, Nr 93, poz. 896, Nr 173, poz. 1808, Nr 210, poz. 2135 i Nr 273, poz. 2703 oraz z 2005 r. Nr ..., poz.

³⁾ Niniejsze rozporządzenie było poprzedzone rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 7 listopada 2002 r. w sprawie wzoru zezwolenia na wytwarzanie produktów leczniczych (Dz. U. Nr 193, poz. 1628), które utraciło moc z dniem ... na podstawie art. 4 ustawy z dnia ... o zmianie ustawy – Prawo farmaceutyczne.

**Załączniki do rozporządzenia Ministra Zdrowia
z dnia..... (poz.....)**

WZÓR

Załącznik Nr 1



Warszawa, dnia

**GŁÓWNY
INSPEKTOR FARMACEUTYCZNY**

ZEZWOLENIE NR

Na podstawie art. 38 ust 1 i 2 ustawy z dnia 6 września 2001r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2004r. Nr 53, poz. 533, z późn. zm.)

udzielam zezwolenia na wytwarzanie produktu leczniczego dla :

.....
(nazwa i adres wytwórcy)

1. Zezwolenie obejmuje :
 - 1) zakres wytwarzania produktu leczniczego¹;
 - 2) rodzaj produktu leczniczego².
2. Miejsce wytwarzania
3. Miejsce kontroli :
4. Nazwa produktu leczniczego (lub odesłanie do załącznika, jeżeli zezwolenie dotyczy więcej niż jednego produktu leczniczego).

Uzasadnienie:

Pouczenie:

Zgodnie z art. 127 § 3 Kodeksu postępowania administracyjnego, strona w terminie 14 dni od dnia doręczenia niniejszej decyzji ma prawo wystąpić do Głównego Inspektora Farmaceutycznego z wnioskiem o ponowne rozpatrzenie sprawy.

pieczęć okrągła

pieczęć i podpis

¹ Wskazać właściwy zakres według złożonego wniosku o wydanie lub zmianę zezwolenia na wytwarzanie produktu leczniczego.

² Wskazać właściwy rodzaj według złożonego wniosku o wydanie lub zmianę zezwolenia na wytwarzanie produktu leczniczego.

Otrzymują:

1. Strona
2. Właściwy terenowo Inspektor ds. Wytwarzania,
3. a/a.

WZÓR



Warszawa, dnia

**GŁÓWNY
LEKARZ WETERYNARII**
ZEZWOLENIE NR

Na podstawie art. 38 ust. 1 i 3 ustawy z dnia 6 września 2001r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2004 r. Nr 53, poz. 533, z późn. zm.)

udzielam zezwolenia na wytwarzanie produktu leczniczego dla:

.....
(nazwa i adres wytwórcy)

1. Zezwolenie obejmuje :
 - 1) zakres wytwarzania produktu leczniczego¹;
 - 2) rodzaj produktu leczniczego².
2. Miejsce wytwarzania
3. Miejsce kontroli :
4. Nazwa produktu leczniczego (lub odesłanie do załącznika, jeżeli zezwolenie dotyczy więcej niż jednego produktu leczniczego).

Uzasadnienie:
Pouczenie:

Zgodnie z art. 127 § 3 Kodeksu postępowania administracyjnego, strona w terminie 14 dni od dnia doręczenia niniejszej decyzji ma prawo wystąpić do Głównego Lekarza Weterynarii z wnioskiem o ponowne rozpatrzenie sprawy.

W porozumieniu:

Główny Inspektor Farmaceutyczny

pieczęć i podpis

Główny Lekarz Weterynarii

pieczęć i podpis

pieczęć okrągła

Otrzymują:

¹ Wskazać właściwy zakres według złożonego wniosku o wydanie lub zmianę zezwolenia na wytwarzanie produktu leczniczego.

² Wskazać właściwy rodzaj według złożonego wniosku o wydanie lub zmianę zezwolenia na wytwarzanie produktu leczniczego.

1. Strona
2. Wojewódzki Inspektor Weterynarii w.....
3. Właściwy terenowo Inspektor ds. Wytwarzania
4. a/a.

WZÓR

Warszawa, dnia



**GŁÓWNY
INSPEKTOR FARMACEUTYCZNY**

ZEZWOLENIE NR

Na podstawie art. 38 ust. 1a i 2 ustawy z dnia 6 września 2001r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2004 r. Nr 53, poz. 533, z późn. zm.)

udzielam zezwolenia na import produktu leczniczego dla:

.....
(nazwa i adres importera)

Miejsce (-a) prowadzenia działalności:

.....
Nazwa produktu leczniczego: załącznik Nr 1

Uzasadnienie:

Pouczenie:

Zgodnie z art. 127 § 3 Kodeksu postępowania administracyjnego, strona w terminie 14 dni od dnia doręczenia niniejszej decyzji ma prawo wystąpić do Głównego Inspektora Farmaceutycznego z wnioskiem o ponowne rozpatrzenie sprawy.

pieczęć okrągła

pieczęć i podpis

Otrzymują:

1. Strona
2. Właściwy terenowo Inspektor ds. Wytwarzania,
3. a/a.

WZÓR

Warszawa, dnia



**GŁÓWNY
LEKARZ WETERYNARII**

ZEZWOLENIE NR

Na podstawie art. 38 ust. 1a i 3 ustawy z dnia 6 września 2001r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2004r. Nr 53, poz. 533, z późn. zm.)

udzielam zezwolenia na import produktu leczniczego dla:

.....
(nazwa i adres importera)

Miejsce (-a) prowadzenia działalności:

.....
Nazwa produktu leczniczego: załącznik Nr 1

Uzasadnienie:

Pouczenie:

Zgodnie z art. 127 § 3 Kodeksu postępowania administracyjnego, strona w terminie 14 dni od dnia doręczenia niniejszej decyzji ma prawo wystąpić do Głównego Lekarza Weterynarii z wnioskiem o ponowne rozpatrzenie sprawy.

W porozumieniu:

Główny inspektor Farmaceutyczny

pieczęć i podpis

Główny Lekarz Weterynarii

pieczęć i podpis

pieczęć okrągła

Otrzymują:

1. Strona
2. Wojewódzki Lekarz Weterynarii w.....
3. Właściwy terenowo Inspektor ds. Wytwarzania
4. a/a.

LISTA IMPORTOWANYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH
Załącznik nr 1 do zezwolenia Nr
z dnia

Lp.	Nazwa produktu leczniczego	Nazwa powszechnie stosowana	Dawka substancji leczniczej	Postać farmaceutyczna (według FP polska nomenklatura)	Numer pozwolenia na wprowadzenie do obrotu, termin jego ważności, przez kogo wydane	Kraj -e w którym -ych produkt jest wytwarzany	Uwagi (operacje wykonywane na zlecenie)

LISTA WYTWARZANYCH PRODUKTOW LECZNICZYCH

Załącznik nr 1 do zezwolenia Nr

z dnia

Lp.	Nazwa produktu leczniczego	Nazwa powszechnie stosowana	Dawka substancji leczniczej	Postać farmaceutyczna (według FP polska nomenklatura)	Uwagi (operacje wykonywane na zlecenie)
-----	----------------------------	-----------------------------	-----------------------------	---	---

UZASADNIENIE

Projekt rozporządzenia jest wykonaniem upoważnienia zawartego w art. 40 ust. 3 ustawy z dnia 6 września 2001r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2004r. Nr 53, poz. 553, z późn. zm.). Uwzględnić przy tym należy treść art. 38 ust. 1a i ust. 3 a ustawy – Prawo farmaceutyczne, dodanych odpowiednio na mocy art. 1 pkt 29 lit. a i c ustawy z dnia 20 kwietnia 2004 r., o zmianie ustawy – Prawo farmaceutyczne, ustawy o zawodzie lekarza oraz ustawy – Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo farmaceutyczne, ustawę o wyrobach medycznych oraz ustawę o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Dz. U. Nr 92, poz. 882).

Zgodnie z art. 38 ust. 1a Prawa farmaceutycznego, podjęcie działalności gospodarczej w zakresie importu produktów leczniczych wymaga uzyskania zezwolenia na import. Przepis art. 38 ust. 3a stanowi natomiast, że do działalności gospodarczej prowadzonej w zakresie importu produktu leczniczego stosuje się przepisy dotyczące wytwarzania produktów leczniczych.

Problematyka objęta rozporządzeniem, w części dotyczącej wzoru zezwolenia na import produktów leczniczych, nie była dotychczas uregulowana przez przepisy prawa powszechnie obowiązującego.

W części dotyczącej wzoru zezwolenia na wytwarzanie produktu leczniczego problematyka objęta rozporządzeniem była regulowana przez rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 7 listopada 2002r. w sprawie wzoru zezwolenia na wytwarzanie produktów leczniczych (Dz. U. Nr 193, poz. 1628). Wzór zezwolenia na wytwarzanie produktów leczniczych stanowiący załącznik do powyższego rozporządzenia nie uległ zmianie, jednakże w wyniku wskazanej wyżej nowelizacji ustawy konieczne stało się wydanie w tym zakresie nowego aktu wykonawczego.

OCENA SKUTKÓW REGULACJI

1. Skutki wprowadzenia rozporządzenia :

1) Wpływ regulacji na dochody i wydatki budżetu i sektora publicznego.

Wejście w życie rozporządzenia nie spowoduje dodatkowych wydatków z budżetu i sektora publicznego.

2) Wpływ regulacji na rynek pracy.

Wejście w życie rozporządzenia nie spowoduje skutków związanych z rynkiem pracy.

3) Wpływ regulacji na konkurencyjność wewnętrzną i zewnętrzną gospodarki

Wejście w życie rozporządzenia nie będzie miało wpływu na konkurencyjność gospodarki.

4) Wpływ regulacji na sytuację i rozwój regionów

Wejście w życie rozporządzenia nie będzie miało wpływu na sytuację i rozwój regionów.

5) Skutki prawne regulacji :

Regulacje zawarte w rozporządzeniu określają wzór zezwolenia na wytwarzanie i import produktów leczniczych. Załączniki nr 3 i 4 wprowadzone zostały na skutek nowych regulacji ustawowych nakładających na podmiot prowadzący działalność w zakresie importu produktów leczniczych obowiązek posiadania zezwolenia Głównego Inspektora Farmaceutycznego i Głównego Lekarza Weterynarii (w zakresie produktów leczniczych weterynaryjnych).

2. Konsultacje społeczne.

Projekt rozporządzenia został przygotowany przez Głównego Inspektora Farmaceutycznego, nad którym nadzór sprawuje minister właściwy do spraw zdrowia.

Projekt rozporządzenia zostanie skierowany, celem zajęcia stanowiska odnośnie zaproponowanych w nim rozwiązań do : Izby Gospodarczej „Farmacja Polska”, Polskiej Izby Przemysłu Farmaceutycznego i Wyrobów Medycznych „Polfarmed”,

Stowarzyszenia Przedstawicieli Firm Farmaceutycznych w Polsce, Polskiego Związku Pracodawców Przemysłu Farmaceutycznego

Wyrażenie opinii w przedmiocie projektu rozporządzenia przez wskazanych wyżej adresatów będzie równoznaczne z przeprowadzeniem szerokich konsultacji społecznych.

**ROZPORZĄDZENIE
MINISTRA ZDROWIA¹⁾**

z dnia

**w sprawie wzoru wniosku o udzielenie zezwolenia na wytwarzanie
oraz import produktów leczniczych**

Na podstawie art. 39 ust. 4 pkt 3 ustawy z dnia 6 września 2001r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2004r. Nr 53, poz. 533, z późn. zm.²⁾) zarządza się, co następuje :

§ 1.

1. Ustala się wzór wniosku o udzielenie zezwolenia na wytwarzanie produktów leczniczych, stanowiący załącznik nr 1 do rozporządzenia.
2. Do wniosku, o którym mowa w ust. 1, dołącza się następujące dokumenty:
 - 1) informację o zakresie wytwarzania i rodzajach produktów leczniczych, sporządzoną zgodnie ze wzorem stanowiącym załącznik nr 2 do rozporządzenia;
 - 2) listę produktów leczniczych wytwarzanych w miejscu wytwarzania, sporządzoną zgodnie ze wzorem stanowiącym załącznik nr 3 do rozporządzenia;
 - 3) informację zawierającą dane osób wykwalifikowanych, odpowiedzialnych za zapewnienie prawidłowości wprowadzania na rynek danej serii produktów leczniczych, sporządzoną zgodnie ze wzorem stanowiącym załącznik nr 4 do rozporządzenia;
 - 4) Dokumentację Główną Wytwórni, sporządzoną zgodnie ze wzorem stanowiącym załącznik nr 5 do rozporządzenia, aktualną w dniu składania wniosku;
 - 5) odpis z rejestru przedsiębiorców;
 - 6) numer REGON.

§ 2.

¹⁾ Minister Zdrowia kieruje działem administracji rządowej – zdrowie, na podstawie § 1 ust. 2 rozporządzenia Prezesa Rady Ministrów z dnia 11 czerwca 2004r. w sprawie szczegółowego zakresu działania Ministra Zdrowia (Dz. U. Nr 134, poz. 1439).

²⁾ Zmiany tekstu jednolitego wymienionej ustawy zostały ogłoszone w Dz. U. z 2004r. Nr 69, poz. 625, Nr 91, poz. 877, Nr 92, poz. 882, Nr 93, poz. 896, Nr 173, poz. 1808, Nr 210, poz. 2135 i Nr 273, poz. 2703 oraz z 2005 r. Nr ..., poz.

1. Ustala się wzór wniosku o udzielenie zezwolenia na import produktów leczniczych, stanowiący załącznik nr 6 do rozporządzenia.
2. Do wniosku, o którym mowa w ust. 1, dołącza się następujące dokumenty:
 - 1) informację o zakresie importu i rodzajach produktów leczniczych, sporządzoną zgodnie ze wzorem stanowiącym załącznik nr 7 do rozporządzenia;
 - 2) listę produktów leczniczych importowanych, sporządzoną zgodnie ze wzorem stanowiącym załącznik nr 8 do rozporządzenia;
 - 3) informację zawierającą dane osób wykwalifikowanych, odpowiedzialnych za zapewnienie prawidłowości wprowadzania na rynek danej serii importowanych produktów leczniczych, sporządzoną zgodnie ze wzorem stanowiącym załącznik nr 9 do rozporządzenia;
 - 4) Dokumentację Główną Importera, sporządzoną zgodnie ze wzorem stanowiącym załącznik nr 10 do rozporządzenia, aktualną w dniu składania wniosku;
 - 5) odpis z rejestru przedsiębiorców;
 - 6) numer REGON.

§ 3.

Traci moc rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 7 listopada 2002r. w sprawie wzoru wniosku o udzielenie zezwolenia na wytwarzanie produktów leczniczych (Dz. U. Nr 193, poz. 1626).

§ 4.

Rozporządzenie wchodzi w życie po upływie 14 dni od dnia ogłoszenia.

Minister Zdrowia

WZÓR

.....
(nazwa i adres wnioskodawcy)

.....
(miejscowość i data)

Właściwy organ

**WNIOSEK
O UDZIELENIE ZEZWOLENIA NA WYTWARZANIE PRODUKTÓW LECZNICZYCH**

Na podstawie art. 39 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2004r. Nr 53, poz. 533, z późn. zm.) wnoszę o udzielenie zezwolenia na wytwarzanie produktów leczniczych wymienionych w niniejszym wniosku.

1. Oznaczenie wnioskodawcy ubiegającego się o zezwolenie :
2. Adres i siedziba wnioskodawcy :
3. Numer REGON :
4. Miejsce (- a) wytwarzania produktów leczniczych :
5. Przewidywana data rozpoczęcia wytwarzania produktów leczniczych :
6. Nazwisko i imię osoby upoważnionej do złożenia wniosku :
7. Lista dołączonych dokumentów :

Pieczętka i podpis

WZÓR

INFORMACJA O ZAKRESIE WYTWARZANIA I RODZAJACH PRODUKTÓW LECZNICZYCH
(w każdym z punktów skreślić zakres niebędący przedmiotem wniosku)**A. Produkty lecznicze dla ludzi****B. Produkty lecznicze weterynaryjne****1. Operacje wytwórcze** (kategorie według wytycznych Dobrej Praktyki Wytwarzania)

1.1. Nabywanie materiałów

1.2. Nabywanie produktów

1.3. Produkcja (jeśli wniosek dotyczy poszczególnych czynności procesu produkcji, należy je wymienić)

1.4. Czynności kontrolne dotyczące nadzorowania poszczególnych operacji wytwarzania

1.5. Kontrola jakości przy zwalnianiu serii

1.6. Magazynowanie

1.7. Dystrybucja

2. Działalność produkcyjna**2.1. Produkty sterylne**

2.1.1. Postaci płynne (parenteralne o dużej objętości)

2.1.1.1. Wytwarzane aseptycznie

2.1.1.2. Sterylizowane końcowo

2.1.2. Postaci płynne (parenteralne o małej objętości)

2.1.2.1. Wytwarzane aseptycznie

2.1.2.2. Sterylizowane końcowo

2.1.3. Postaci płynne, krople i zawiesiny do oczu

2.1.4. Postaci półstałe

2.1.5. Postaci stałe

2.1.5.1. Dozowane w postaci stałej

2.1.5.2. Liofilizowane

2.2. Produkty niesterylne

2.2.1. Postaci płynne

2.2.2. Postaci półstałe

2.2.3. Postaci stałe

2.2.3.1. Jednodawkowe (tabletki, kapsułki, czopki, globulki, saszetki itp.)

2.2.3.2. Wielodawkowe (proszki, granulaty itp.)

2.2.4. Gazy medyczne

2.3. Produkty biologiczne

2.3.1. Szczepionki

2.3.2. Surowice

2.3.3. Produkty krwiopochodne

2.3.4. Substancje toksyczne i niebezpieczne

2.3.4.1. Penicyliny

2.3.4.2. Cefalosporyny

2.3.4.3. Hormony sterydowe

2.3.4.4. Cytostatyki

2.3.5. Inne (opisać; np. enzymy z organów ludzkich lub zwierzęcych, produkty inżynierii genetycznej)

2.4. Produkty radiofarmaceutyczne

2.5. Pakowanie lub przepakowywanie

2.5.1. Postaci płynnych

2.5.2. Postaci półstałych

2.5.3. Postaci stałych

2.5.3.1. W opakowania bezpośrednie

2.5.3.2. W opakowania zewnętrzne

2.5.4. Gazów medycznych

2.6. Produkty do badań klinicznych

3. Lista postaci produktów (kategorie według drogi podawania)

- 3.1. Preparaty doustne - płynne i półstałe
- 3.2. Preparaty doustne - stałe
- 3.3. Preparaty działające na śluzówki i dziąsła
- 3.4. Preparaty stomatologiczne
- 3.5. Preparaty skórne i przezskórne
- 3.6. Preparaty do oczu
- 3.7. Preparaty do uszu
- 3.8. Preparaty do nosa
- 3.9. Preparaty dopochwowe
- 3.10. Preparaty doodbytnicze
- 3.11. Preparaty do inhalacji
- 3.12. Preparaty pozajelitowe
- 3.13. Implanty
- 3.14. Preparaty do dializy
- 3.15. Preparaty podawane do pęcherza moczowego i moczowodów
- 3.16. Preparaty oskrzelowo-płucne
- 3.17. Preparaty podawane do szyjki macicy
- 3.18. Preparaty podawane do przewodów mlecznych
- 3.19. Preparaty domaciczne
- 3.20. Preparaty środowiskowe
- 3.21. Inne

WZÓR

LISTA PRODUKTÓW LECZNICZYCH WYTWARZANYCH W MIEJSCU WYTWARZANIA

Lp.	Nazwa produktu leczniczego	Nazwa powszechnie stosowana	Dawka substancji leczniczej	Postać farmaceutyczna (według FP polska nomenklatura)	Numer pozwolenia na wprowadzenie do obrotu, termin jego ważności, przez kogo wydane	Uwagi (operacje wykonywane na zlecenie)

WZÓR

**INFORMACJE ZAWIERAJĄCE DANE OSÓB WYKWALIFIKOWANYCH, ODPOWIEDZIALNYCH ZA
ZAPEWNIENIE PRAWIDŁOWOŚCI WPROWADZANIA NA RYNEK DANEJ SERII
PRODUKTÓW LECZNICZYCH**

Dane osób wykwalifikowanych

(wypełniać dla każdej osoby, gdy zgłaszana jest po raz pierwszy)

1. Nazwisko i imię
2. Telefon kontaktowy
3. Udokumentowane dane o wykształceniu
4. Ukończone dodatkowe kursy na poziomie akademickim
5. Dane o doświadczeniu zawodowym
6. Zakres uprawnień do zwalniania produktów leczniczych do obrotu

WZÓR

DOKUMENTACJA GŁÓWNA WYTWÓRNI

1. Informacje ogólne**1.1. Nazwa i dokładny adres miejsca wytwarzania**

(adresy pozostałych miejsc wytwarzania, numery telefonów, faksów, adresy e-mail osób kontaktowych i ich nazwiska)

1.2. Skrócona informacja o wytwórcy

Informacja o wytwórcy, zawierająca nazwę, adres wytwórni, wykaz innych obiektów znajdujących się w najbliższym otoczeniu wytwórni oraz najważniejsze informacje istotne dla zrozumienia procesu wytwarzania.

1.3. Zakres wytwarzania firmy w innych miejscach wytwarzania (wg załącznika nr 1 do rozporządzenia

Zakres według podziału podanego w załączniku nr 2 do rozporządzenia.

1.4. Inne rodzaje działalności produkcyjnej

Należy podać produkty niezaliczane do produktów leczniczych, wytwarzane w wytwórni.

1.5. Informacja o substancjach toksycznych i niebezpiecznych

stosowanych do wytwarzania produktów leczniczych oraz sposobach ich przetwarzania lub wytwarzania (w urządzeniach dedykowanych lub kampanijnie w urządzeniach wielozadaniowych).

1.6. Krótki opis wytwórni (1 strona A4)

Należy podać wielkość i wiek obiektów oraz ich lokalizację, a także opis najbliższego otoczenia z uwzględnieniem innych rodzajów działalności produkcyjnej w sąsiedztwie wytwórni.

1.7. Liczba pracowników

Należy podać przybliżoną liczbę pracowników zatrudnionych w produkcji, kontroli i zapewnieniu jakości, magazynach, dystrybucji i służbach technicznych, ze wskazaniem liczby osób z wyższym wykształceniem.

1.8. Informacja o korzystaniu z usług w zakresie wytwarzania, etapów wytwarzania lub analiz

Należy podać wykaz instytucji, z którymi zawarte są umowy na wykonywanie usług (nazwę, adres, telefon, faks, krótki opis świadczonej usługi).

1.9. Krótki opis systemu zarządzania jakością (3 strony A4)

- 1) deklaracja dotycząca polityki jakości;
- 2) zakres czynności i odpowiedzialności służby zapewnienia jakości;
- 3) struktura organizacji zapewnienia jakości (podział odpowiedzialności, procedury, procesy, specyfikacje, metody badań);
- 4) program audytów i inspekcji wewnętrznych;
- 5) program badania tendencji długookresowych, dotyczących jakości produktów;
- 6) kryteria zatwierdzania dostawców materiałów;
- 7) procedura zwalniania produktów do obrotu.

2. Pracownicy (2 strony A4)**2.1. Schemat organizacyjny (organigram)****2.2. Kwalifikacje, doświadczenie zawodowe i odpowiedzialność pracowników kluczowych**

- 1) osoby odpowiedzialne za kontrolę jakości:
 - a) nazwisko i imię,
 - b) zakres kontroli i uprawnienia,
 - c) wykształcenie i doświadczenie zawodowe;
- 2) osoby odpowiedzialne za produkcję,
 - a) nazwisko i imię,
 - b) zakres odpowiedzialności za produkcję i uprawnienia,
 - c) wykształcenie i doświadczenie zawodowe.

2.3. System szkolenia pracowników**2.4. Kontrola zdrowia pracowników produkcyjnych****2.5. Wymagania dotyczące higieny pracowników i odzieży ochronnej****3. Pomieszczenia i urządzenia**

Pomieszczenia

- 3.1. Uproszczony plan pomieszczeń produkcyjnych w skali**
- 1) skala 1:100 lub co najmniej 1:200;
 - 2) rysunki formatu A4 lub A3.
- 3.2. Opis konstrukcji budynku i sposobu wykończenia pomieszczeń, w których prowadzone jest wytwarzanie (2 strony A4)**
- 3.3. Krótki opis systemu wentylacyjnego (2 strony A4)**
- 1) schemat instalacji wentylacyjnej;
 - 2) klasyfikacja pomieszczeń według klas i stref czystości;
 - 3) kryteria projektowe:
 - a) specyfikacja powietrza wlotowego,
 - b) temperatura w pomieszczeniach,
 - c) wilgotność w pomieszczeniach,
 - d) różnice ciśnień między pomieszczeniami,
 - e) liczba wymian w pomieszczeniach,
 - f) informacja o stosowanej recyrkulacji powietrza;
 - 4) typy i sprawność filtrów powietrza;
 - 5) terminy wymiany filtrów;
 - 6) sygnalizacja alarmowa instalacji wentylacyjnej;
 - 7) sposób kwalifikacji instalacji wentylacyjnej i powtórnej walidacji.
- 3.4. Informacja o pomieszczeniach przeznaczonych do przetwarzania substancji toksycznych, niebezpiecznych i uczulających.**
- 3.5. Krótki opis instalacji wodnych i kanalizacji (2 strony A4)**
- 1) schemat instalacji wodno-kanalizacyjnej z zaznaczonymi punktami poboru i odpływu;
 - 2) schematy instalacji wody oczyszczonej i wody do iniekcji (rysunki izometryczne);
 - 3) materiały konstrukcyjne rur, zaworów, zbiorników, charakterystyka zastosowanych filtrów, maksymalna wydajność instalacji, sposób eksploataowania (szybkości przepływu, temperatury, zabezpieczenia przed zakażeniem, punkty pobierania prób i częstotliwość badań, limity alarmowe: przewodnictwa, pH, mikrobiologiczny, TOC);
 - 4) program sanityzacji instalacji wody oczyszczonej i wody do iniekcji.
- 3.6. System konserwacji prewencyjnej pomieszczeń wraz z opisem dokumentacji (1 strona A4)**
- 1) programy konserwacji zapobiegawczej;
 - 2) procedury i zapisy działań;
 - 3) konserwacje wykonywane przez serwis zewnętrzny.
- Główne urządzenia (1 strona A4)
- 3.7. Opis podstawowych urządzeń produkcyjnych i aparatury laboratoryjnej**
- 1) ogólny opis głównych urządzeń produkcyjnych (w szczególności granulatorów, tabletek, maszyn dozujących, maszyn pakujących, sterylizatorów, liofilizatorów), w tym:
 - a) materiały powierzchni krytycznych urządzeń produkcyjnych (w szczególności stal AISI 316 L),
 - b) informacje o innych materiałach (PP, PVC, chromowany mosiądz, obojętne tworzywa sztuczne),
 - c) informacje o dostosowaniu budowy urządzeń do czyszczenia;
 - 2) ogólny opis głównych aparatów analitycznych (w szczególności spektrofotometrów, chromatografów HPLC, GC, pehametrów, aparatów do badania czasu rozpadu tabletek, szybkości uwalniania substancji leczniczej, liczników cząstek);
 - 3) ogólny opis wyposażenia laboratorium mikrobiologicznego (w szczególności inkubatorów, urządzeń do wykonywania testu LAL, membran do filtracji sterylizującej);
 - 4) systemy komputerowe stosowane w zakładzie.
- 3.8. System konserwacji prewencyjnej urządzeń wraz z opisem jego dokumentacji (1 strona A4)**
- 3.9. Kalibracja, kwalifikacja, walidacja (3 strony A4)**
- 1) krótki opis polityki przedsiębiorstwa w zakresie walidacji; opis dokumentacji walidacyjnej;
 - 2) program rewalidacji urządzeń krytycznych;
 - 3) zarys sposobu walidacji procesów;
 - 4) sposób zwalniania do obrotu serii walidacyjnych;
 - 5) zasady walidacji systemów komputerowych;

- 6) system kalibracji przyrządów kontrolno-pomiarowych.

3.10. Plan higieny (1 strona A4)

- 1) procedury czyszczenia;
- 2) sprzęt do czyszczenia;
- 3) środki utrzymywania czystości (stężenia, rotacja);
- 4) walidacja metod czyszczenia;
- 5) sposób i częstość czyszczenia instalacji wodnych i wentylacyjnych.

4. Dokumentacja (2 strony A4)

4.1. System opracowywania, aktualizacji i dystrybucji dokumentów

- 1) krótki opis systemu dokumentacji;
- 2) osoby odpowiedzialne za przygotowanie, aktualizację i rozprowadzanie dokumentów;
- 3) przechowywanie dokumentów dotyczących wytwarzania wymaganych przez wytyczne Dobrej Praktyki Wytwarzania;
- 4) forma dokumentów (należy podać informację, czy dokumenty mają jednolitą formę);
- 5) podstawowe rodzaje dokumentów, w szczególności:
 - a) specyfikacje produktów,
 - b) specyfikacje materiałów wyjściowych,
 - c) specyfikacje materiałów opakowaniowych,
 - d) standardowe instrukcje procesowe, w tym instrukcje pakowania,
 - e) raporty serii, w tym raporty pakowania,
 - f) procedury badawcze,
 - g) procedury zwalniania materiałów i produktów do użycia lub obrotu;
- 6) sposób kontrolowania (nadzorowania) dokumentacji;
- 7) czas przechowywania dokumentów po zwolnieniu serii;
- 8) procedury dotyczące dokumentów elektronicznych.

4.2. Inne dokumenty związane z zapewnieniem jakości produktów

- 1) specyfikacje urządzeń produkcyjnych;
- 2) specyfikacje środków utrzymania czystości;
- 3) standardowe procedury operacyjne;
- 4) procedury kontroli jakości;
- 5) procedury szkolenia pracowników;
- 6) specyfikacje oprogramowania komputerowego;
- 7) ewidencja odchyłeń i odstępstw od wymogów technologicznych;
- 8) instrukcje kalibracji i sprawdzania przyrządów pomiarowych;
- 9) dokumenty dotyczące walidacji;
- 10) sposób uzgodnienia bilansu surowców i materiałów opakowaniowych zużytych do wytworzenia każdej serii produktu;
- 11) wykaz i krótki opis innych standardowych dokumentów używanych rutynowo w związku z wytwarzaniem produktów leczniczych.

5. Produkcja

5.1. Wykonywane operacje technologiczne

- 1) krótki opis procesów produkcji;
- 2) schematy blokowe procesów;
- 3) parametry krytyczne.

5.2. Procedury postępowania z materiałami wyjściowymi i opakowaniowymi oraz produktami luzem i produktami końcowymi, kontrola procesu

Materiały wyjściowe i opakowaniowe

- 1) numery kontrolne dostaw (odniesienie do numerów serii producenta);
- 2) plany pobierania prób;
- 3) oznaczanie materiałów etykietami statusu;
- 4) zwalnianie materiałów do użycia;
- 5) przechowywanie materiałów;
- 6) wydawanie materiałów do produkcji;

- 7) kontrola odważania materiałów.

Wytwarzanie produktów luzem

- 1) kontrola i rejestracja krytycznych parametrów procesu;
- 2) kontrola procesowa (pobieranie prób, badania, ewidencja wyników);
- 3) ocena zgodności procesu z dokumentacją zatwierdzoną przy udzielaniu zezwolenia na obrót produktem leczniczym.

Pakowanie

- 1) zwalnianie materiałów opakowaniowych i produktów luzem do pakowania;
- 2) kontrola tożsamości produktów;
- 3) kontrola czystości linii pakującej;
- 4) kontrola operacji pakowania.

Postępowanie z produktami końcowymi

- 1) końcowa kontrola jakości produktów;
- 2) procedury kwarantanny, zwalniania i przechowywania produktów końcowych;
- 3) ocena serii przez osobę wykwalifikowaną.

5.3. Procedury postępowania z odrzuconymi materiałami i produktami

5.4. Ogólne założenia programu walidacji procesów

6. Kontrola jakości

- 1) zakres czynności działu kontroli jakości:
 - a) analizy chemiczne,
 - b) badanie materiałów opakowaniowych,
 - c) badania mikrobiologiczne i biologiczne;
- 2) przeglądanie raportów serii i zwalnianie serii do obrotu;
- 3) opracowywanie, aktualizacja i dystrybucja dokumentów dotyczących kontroli jakości.

7. Produkcja i analizy na zlecenie

Uzgodnienia techniczne zawarte w zleceniach według punktu 1.8.

8. Dystrybucja, reklamacje i wycofanie serii z obrotu

8.1. Przechowywanie i dystrybucja produktów

- 1) zabezpieczenia magazynu przed włamaniem;
- 2) kontrola warunków przechowywania produktów końcowych;
- 3) sposób zapewnienia specjalnych warunków przechowywania produktów;
- 4) sposób składowania (palety, regały);
- 5) kontrola statusu produktów (etykiety, system komputerowy);
- 6) sposób dystrybucji produktów do odbiorców;
- 7) procedura kompletacji zamówień (zasada rotacji zapasów).

8.2. Ewidencja informacji o odbiorcach produktów

- 1) zapewnienie pełnej informacji o odbiorcach każdej serii produktu;
- 2) reklamacje:
 - a) procedura reklamacji (rejestracja, kwalifikacja, postępowanie wyjaśniające),
 - b) pisemny protokół reklamacji,
 - c) przeglądanie protokołów reklamacji,
 - d) przechowywanie protokołów reklamacji,
 - e) osoba odpowiedzialna za kwalifikację wstępną i decyzję końcową;
- 3) wycofanie serii produktu z obrotu:
 - a) procedura wycofania serii,
 - b) sposób odtworzenia danych dystrybucyjnych,
 - c) sposób zawiadamiania odbiorców,
 - d) kontrola wycofanych produktów,
 - e) postępowanie wyjaśniające przyczyny wycofania,
 - f) zalecenie działań naprawczych,
 - g) osoba odpowiedzialna za koordynowanie wycofania serii,
 - h) osoba odpowiedzialna za zawiadomienie Inspekcji Farmaceutycznej o reklamacjach,
 - i) decyzje o wycofaniu serii,

- j) sposób włączenia Inspekcji Farmaceutycznej w akcję wycofywania serii,
- k) kryteria objęcia wycofaniem serii sieci dystrybucyjnych poniżej poziomu hurtowni.

9. Inspekcje wewnętrzne

- 1) opis systemu inspekcji wewnętrznych;
- 2) ocena skuteczności inspekcji wewnętrznych;
- 3) pisemne procedury inspekcji wewnętrznych i egzekwowania działań naprawczych;
- 4) raporty z inspekcji wewnętrznych - omawianie wyników z pracownikami;
- 5) kontrola wykonania działań naprawczych.

WZÓR

.....
(nazwa i adres - wnioskodawcy)

.....
(miejscowość i data)

Właściwy organ

**WNIOSEK
O UDZIELENIE ZEZWOLENIA NA IMPORT PRODUKTÓW LECZNICZYCH**

Na podstawie art. 39 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001r. - Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2004 r. Nr 53, poz. 533 z późn. zm.) wnoszę o udzielenie zezwolenia na import produktów leczniczych wymienionych w niniejszym wniosku.

1. Oznaczenie wnioskodawcy ubiegającego się o zezwolenie:
-
2. Adres i siedziba wnioskodawcy:
-
3. Numer REGON:
4. Miejsce (- a) prowadzenia działalności:
-
5. Przewidywana data rozpoczęcia importu produktów leczniczych:
6. Nazwisko i imię osoby upoważnionej do złożenia wniosku:
7. Lista dołączonych dokumentów:

Pieczętka i podpis

WZÓR

INFORMACJA O ZAKRESIE IMPORTU I RODZAJACH PRODUKTÓW LECZNICZYCH
(w każdym z punktów skreślić zakres niebędący przedmiotem wniosku)

A. Produkty lecznicze dla ludzi**B. Produkty lecznicze weterynaryjne****1. Działalność importowa****1.1. Produkty sterylne**

1.1.1. Postaci płynne (parenteralne o dużej objętości)

1.1.1.1. Wytwarzane aseptycznie

1.1.1.2. Sterylizowane końcowo

1.1.2. Postaci płynne (parenteralne o małej objętości)

1.1.2.1. Wytwarzane aseptycznie

1.1.2.2. Sterylizowane końcowo

1.1.3. Postaci płynne, krople i zawiesiny do oczu

1.1.4. Postaci półstałe

1.1.5. Postaci stałe

1.1.5.1. Dozowane w postaci stałej

1.1.5.2. Liofilizowane

1.2. Produkty niesterylne

1.2.1. Postaci płynne

1.2.2. Postaci półstałe

1.2.3. Postaci stałe

1.2.3.1. Jednodawkowe (tabletki, kapsułki, czopki, globulki, saszetki itp.)

1.2.3.2. Wielodawkowe (proszki, granulaty itp.)

1.2.4. Gazy medyczne

1.3. Produkty biologiczne

1.3.1. Szczepionki

1.3.2. Surowice

1.3.3. Produkty krwiopochodne

1.3.4. Substancje toksyczne i niebezpieczne

1.3.4.1. Penicyliny

1.3.4.2. Cefalosporyny

1.3.4.3. Hormony sterydowe

1.3.4.4. Cytostatyki

1.3.5. Inne (opisać; np. enzymy z organów ludzkich lub zwierzęcych, produkty inżynierii genetycznej)

1.4. Produkty radiofarmaceutyczne

1.5. Produkty do badań klinicznych

2. Lista postaci produktów (kategorie według drogi podawania)

2.1. Preparaty doustne - płynne i półstałe

2.2. Preparaty doustne - stałe

2.3. Preparaty działające na śluzówki i dziąsła

2.4. Preparaty stomatologiczne

2.5. Preparaty skórne i przezskórne

2.6. Preparaty do oczu

2.7. Preparaty do uszu

2.8. Preparaty do nosa

2.9. Preparaty dopochwowe

2.10. Preparaty doodbytnicze

2.11. Preparaty do inhalacji

2.12. Preparaty pozajelitowe

2.13. Implanty

2.14. Preparaty do dializy

2.15. Preparaty podawane do pęcherza moczowego i moczowodów

2.16. Preparaty oskrzelowo-płucne

2.17. Preparaty podawane do szyjki macicy

2.18. Preparaty podawane do przewodów mlecznych

2.19. Preparaty domaciczne

2.20. Preparaty środowiskowe

2.21. Inne

WZÓR

LISTA PRODUKTÓW LECZNICZYCH IMPORTOWANYCH

Lp.	Nazwa produktu leczniczego	Nazwa powszechnie stosowana	Dawka substancji leczniczej	Postać farmaceutyczna (według FP polska nomenklatura)	Numer pozwolenia na wprowadzenie do obrotu, termin jego ważności, przez kogo wydane	Kraj/e, w którym/ych produkt jest wytwarzany	Uwagi (operacje wykonywane na zlecenie)

WZÓR

**INFORMACJE ZAWIERAJĄCE DANE OSÓB WYKWALIFIKOWANYCH,
ODPOWIEDZIALNYCH ZA ZAPEWNIENIE PRAWIDŁOWOŚCI
WPROWADZANIA NA RYNEK DANEJ SERII IMPORTOWANYCH
PRODUKTÓW LECZNICZYCH**

Dane osób wykwalifikowanych

(wypełniać dla każdej osoby, gdy zgłaszana jest po raz pierwszy)

1. Nazwisko i imię
2. Telefon kontaktowy
3. Udokumentowane dane o wykształceniu
4. Ukończone dodatkowe kursy na poziomie akademickim
5. Dane o doświadczeniu zawodowym
6. Zakres uprawnień do zwalniania produktów leczniczych do obrotu

WZÓR

DOKUMENTACJA GŁÓWNA IMPORTERA

1. Informacje ogólne

1.1. Nazwa i dokładny adres miejsca prowadzenia działalności związanej z importem
(adresy pozostałych miejsc prowadzenia działalności, numery telefonów, faksów, adresy e-mail osób kontaktowych i ich nazwiska)

1.2. Skrócona informacja o importerze

Informacja o importerze, zawierająca nazwę, adres miejsca (miejsc) prowadzenia działalności, wykaz innych obiektów znajdujących się w najbliższym otoczeniu oraz najważniejsze informacje istotne dla zrozumienia procesu związanego z importem.

1.3. Liczba pracowników

Należy podać przybliżoną liczbę pracowników zatrudnionych u importera, w kontroli i zapewnieniu jakości, magazynach, dystrybucji i służbach technicznych, ze wskazaniem liczby osób z wyższym wykształceniem.

1.4. Informacja o korzystaniu z usług w zakresie magazynowania, analiz i zwalniania do obrotu

Należy podać wykaz instytucji, z którymi zawarte są umowy na wykonywanie usług (nazwę, adres, telefon, faks, krótki opis świadczonej usługi).

1.5. Krótki opis systemu zarządzania jakością (3 strony A4)

- 1) deklaracja dotycząca polityki jakości;
- 2) zakres czynności i odpowiedzialności służby zapewnienia jakości;
- 3) struktura organizacji zapewnienia jakości (podział odpowiedzialności, procedury, procesy, specyfikacje, metody badań);
- 4) program audytów i inspekcji wewnętrznych;
- 5) program badania tendencji długookresowych, dotyczących jakości produktów;
- 6) kryteria zatwierdzania dostawców materiałów;
- 7) procedura zwalniania produktów do obrotu.

2. Pracownicy (2 strony A4)**2.1. Schemat organizacyjny (organigram)****2.2. Kwalifikacje, doświadczenie zawodowe i odpowiedzialność pracowników kluczowych**

- 1) osoby odpowiedzialne za kontrolę jakości:
 - a) nazwisko i imię,
 - b) zakres kontroli i uprawnienia,
 - c) wykształcenie i doświadczenie zawodowe;
- 2) osoby odpowiedzialne za produkcję,
 - a) nazwisko i imię,
 - b) zakres odpowiedzialności za produkcję i uprawnienia,
 - c) wykształcenie i doświadczenie zawodowe.

2.3. System szkolenia pracowników**2.4. Wymagania dotyczące higieny pracowników i odzieży ochronnej****3. Pomieszczenia i urządzenia**

Pomieszczenia

3.1. Uproszczony plan pomieszczeń produkcyjnych w skali

- 1) skala 1:100 lub co najmniej 1:200;
- 2) rysunki formatu A4 lub A3.

3.2. Opis konstrukcji budynku i sposobu wykończenia pomieszczeń, w których prowadzone jest wytwarzanie (2 strony A4)

3.3. Krótki opis systemu wentylacyjnego (2 strony A4)

- 1) schemat instalacji wentylacyjnej;
- 2) klasyfikacja pomieszczeń według klas i stref czystości;
- 3) kryteria projektowe:
 - a) specyfikacja powietrza wlotowego,
 - b) temperatura w pomieszczeniach,
 - c) wilgotność w pomieszczeniach,
 - d) różnice ciśnień między pomieszczeniami,
 - e) liczba wymian w pomieszczeniach,
 - f) informacja o stosowanej recyrkulacji powietrza;
- 4) typy i sprawność filtrów powietrza;
- 5) terminy wymiany filtrów;
- 6) sygnalizacja alarmowa instalacji wentylacyjnej;
- 7) sposób kwalifikacji instalacji wentylacyjnej i powtórnej walidacji.

3.4. Informacja o pomieszczeniach przeznaczonych do przetwarzania substancji toksycznych, niebezpiecznych i uczulających.

3.5. Krótki opis instalacji wodnych i kanalizacji (2 strony A4)

- 1) schemat instalacji wodno-kanalizacyjnej z zaznaczonymi punktami poboru i odpływu;
- 2) schematy instalacji wody oczyszczonej i wody do iniekcji (rysunki izometryczne);
- 3) materiały konstrukcyjne rur, zaworów, zbiorników, charakterystyka zastosowanych filtrów, maksymalna wydajność instalacji, sposób eksploataowania (szybkości przepływu, temperatury, zabezpieczenia przed zakażeniem, punkty pobierania prób i częstotliwość badań, limity alarmowe: przewodnictwa, pH, mikrobiologiczny, TOC);
- 4) program sanizacji instalacji wody oczyszczonej i wody do iniekcji.

3.6. System konserwacji prewencyjnej pomieszczeń wraz z opisem dokumentacji (1 strona A4)

- 1) programy konserwacji zapobiegawczej;
- 2) procedury i zapisy działań;
- 3) konserwacje wykonywane przez serwis zewnętrzny.
Główne urządzenia (1 strona A4)

3.7. Opis podstawowych urządzeń magazynowych, i aparatury laboratoryjnej

- 1) ogólny opis głównych aparatów analitycznych (w szczególności spektrofotometrów, chromatografów HPLC, GC, pehametrów, aparatów do badania czasu rozpadu tabletek, szybkości uwalniania substancji leczniczej, liczników cząstek);
- 2) ogólny opis wyposażenia laboratorium mikrobiologicznego (w szczególności inkubatorów, urządzeń do wykonywania testu LAL, membran do filtracji sterylizującej);
- 3) systemy komputerowe stosowane w zakładzie.

3.8. System konserwacji prewencyjnej urządzeń wraz z opisem jego dokumentacji (1 strona A4)

3.9. Kalibracja, kwalifikacja, walidacja (3 strony A4)

- 1) krótki opis polityki przedsiębiorstwa w zakresie walidacji; opis dokumentacji walidacyjnej;
- 2) program rewalidacji urządzeń krytycznych;
- 3) zarys sposobu walidacji metod analitycznych;
- 4) zasady walidacji systemów komputerowych;
- 5) system kalibracji przyrządów kontrolno-pomiarowych.

3.10. Plan higieny (1 strona A4)

- 1) procedury czyszczenia;
- 2) sprzęt do czyszczenia;

- 3) środki utrzymywania czystości (stężenia, rotacja);
- 4) walidacja metod czyszczenia;
- 5) sposób i częstość czyszczenia instalacji wodnych i wentylacyjnych.

4. Dokumentacja (2 strony A4)

4.1. System opracowywania, aktualizacji i dystrybucji dokumentów

- 1) krótki opis systemu dokumentacji;
- 2) osoby odpowiedzialne za przygotowanie, aktualizację i rozprowadzanie dokumentów;
- 3) przechowywanie dokumentów dotyczących wytwarzania wymaganych przez wytyczne Dobrej Praktyki Wytwarzania;
- 4) forma dokumentów (należy podać informację, czy dokumenty mają jednolitą formę);
- 5) podstawowe rodzaje dokumentów, w szczególności:
 - a) specyfikacje produktów,
 - b) specyfikacje materiałów wyjściowych,
 - c) specyfikacje materiałów opakowaniowych,
 - d) standardowe instrukcje procesowe, w tym instrukcje pakowania,
 - e) raporty serii, w tym raporty pakowania,
 - f) procedury badawcze,
 - g) procedury zwalniania materiałów i produktów do użycia lub obrotu;
- 6) sposób kontrolowania (nadzorowania) dokumentacji;
- 7) czas przechowywania dokumentów po zwolnieniu serii;
- 8) procedury dotyczące dokumentów elektronicznych.

4.2. Inne dokumenty związane z zapewnieniem jakości produktów

- 1) specyfikacje środków utrzymania czystości;
- 2) standardowe procedury operacyjne;
- 3) procedury kontroli jakości;
- 4) procedury szkolenia pracowników;
- 5) specyfikacje oprogramowania komputerowego;
- 6) ewidencja odchyleń i odstępstw od wyników badań;
- 7) instrukcje kalibracji i sprawdzania przyrządów pomiarowych;
- 8) dokumenty dotyczące walidacji;

5. Kontrola jakości

- 1) zakres czynności działu kontroli jakości:
 - a) analizy chemiczne,
 - b) badanie materiałów opakowaniowych,
 - c) badania mikrobiologiczne i biologiczne;
- 2) przeglądanie raportów serii i zwalnianie serii do obrotu;
- 3) opracowywanie, aktualizacja i dystrybucja dokumentów dotyczących kontroli jakości.

6. Produkcja i analizy na zlecenie

Uzgodnienia techniczne zawarte w zleceniach według punktu 1.8.

7. Dystrybucja, reklamacje i wycofanie serii z obrotu

8. Przechowywanie i dystrybucja produktów

- 1) zabezpieczenia magazynu przed włamaniem;
- 2) kontrola warunków przechowywania produktów końcowych;
- 3) sposób zapewnienia specjalnych warunków przechowywania produktów;
- 4) sposób składowania (palety, regały);
- 5) kontrola statusu produktów (etykiety, system komputerowy);
- 6) sposób dystrybucji produktów do odbiorców;
- 7) procedura kompletacji zamówień (zasada rotacji zapasów).

9. Ewidencja informacji o odbiorcach produktów

- 1) zapewnienie pełnej informacji o odbiorcach każdej serii produktu;

2) reklamacje:

- a) procedura reklamacji (rejestracja, kwalifikacja, postępowanie wyjaśniające),
- b) pisemny protokół reklamacji,
- c) przeglądanie protokołów reklamacji,
- d) przechowywanie protokołów reklamacji,
- e) osoba odpowiedzialna za kwalifikację wstępną i decyzję końcową;

3) wycofanie serii produktu z obrotu:

- a) procedura wycofania serii,
- b) sposób odtworzenia danych dystrybucyjnych,
- c) sposób zawiadamiania odbiorców,
- d) kontrola wycofanych produktów,
- e) postępowanie wyjaśniające przyczyny wycofania,
- f) zalecenie działań naprawczych,
- g) osoba odpowiedzialna za koordynowanie wycofania serii,
- h) osoba odpowiedzialna za zawiadomienie Inspekcji Farmaceutycznej o reklamacjach,
- i) decyzje o wycofaniu serii,
- j) sposób włączenia Inspekcji Farmaceutycznej w akcję wycofywania serii,
- k) kryteria objęcia wycofaniem serii sieci dystrybucyjnych poniżej poziomu hurtowni.

10. Inspekcje wewnętrzne

- 1) opis systemu inspekcji wewnętrznych;
- 2) ocena skuteczności inspekcji wewnętrznych;
- 3) pisemne procedury inspekcji wewnętrznych i egzekwowania działań naprawczych;
- 4) raporty z inspekcji wewnętrznych - omawianie wyników z pracownikami;
- 5) kontrola wykonania działań naprawczych.

UZASADNIENIE

Projekt rozporządzenia jest wykonaniem upoważnienia zawartego w art. 39 ust. 4 pkt 3 ustawy z dnia 6 września 2001r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2004r. Nr 53, poz. 553, z późn. zm.). Uwzględnić przy tym należy treść art. 38 ust. 1a i ust. 3 a ustawy – Prawo farmaceutyczne, dodanych odpowiednio na mocy art. 1 pkt 29 lit. a i c ustawy z dnia 20 kwietnia 2004r., o zmianie ustawy – Prawo farmaceutyczne, ustawy o zawodzie lekarza oraz ustawy – Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo farmaceutyczne, ustawę o wyrobach medycznych oraz ustawę o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Dz.U. Nr 92, poz. 882).

Zgodnie z art. 38 ust. 1a Prawa farmaceutycznego, podjęcie działalności gospodarczej w zakresie importu produktów leczniczych wymaga uzyskania zezwolenia na import. Przepis art. 38 ust. 3a stanowi natomiast, że do działalności gospodarczej prowadzonej w zakresie importu produktu leczniczego stosuje się przepisy dotyczące wytwarzania produktów leczniczych.

Problematyka objęta rozporządzeniem, w części dotyczącej wzoru wniosku o udzielenie zezwolenia na import produktów leczniczych nie była dotychczas uregulowana przez przepisy prawa powszechnie obowiązującego.

W części dotyczącej wzoru wniosku o udzielenie zezwolenia na wytwarzanie produktów leczniczych problematyka objęta rozporządzeniem była regulowana przez rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 7 listopada 2002r. w sprawie wzoru wniosku o udzielenie zezwolenia na wytwarzanie produktów leczniczych (Dz. U. Nr 193, poz. 1626).

Wzór wniosku o udzielenie zezwolenia na wytwarzanie produktów leczniczych nie uległ zmianie, jednakże w wyniku wskazanej wyżej nowelizacji ustawy konieczne stało się wydanie w tym zakresie nowego aktu wykonawczego.

OCENA SKUTKÓW REGULACJI

1. Skutki wprowadzenia rozporządzenia :

1) Wpływ regulacji na dochody i wydatki budżetu i sektora publicznego.

Wejście w życie rozporządzenia nie spowoduje dodatkowych wydatków z budżetu i sektora publicznego.

2) Wpływ regulacji na rynek pracy

Wejście w życie rozporządzenia nie spowoduje skutków związanych z rynkiem pracy.

3) Wpływ regulacji na konkurencyjność wewnętrzną i zewnętrzną gospodarki

Wejście w życie rozporządzenia nie będzie miało wpływu na konkurencyjność gospodarki.

4) Wpływ regulacji na sytuację i rozwój regionów

Wejście w życie rozporządzenia nie będzie miało wpływu na sytuację i rozwój regionów.

5) Skutki prawne regulacji :

Regulacje zawarte w rozporządzeniu określają wzór wniosku o udzielenie zezwolenia na wytwarzanie i import produktów leczniczych. Załączniki nr 6-10 wprowadzone zostały na skutek nowych regulacji ustawowych nakładających na podmiot prowadzący działalność w zakresie importu produktów leczniczych obowiązek posiadania zezwolenia Głównego Inspektora Farmaceutycznego.

2. Konsultacje społeczne.

Projekt rozporządzenia został przygotowany przez Głównego Inspektora Farmaceutycznego, nad którym nadzór sprawuje minister właściwy do spraw zdrowia.

Projekt rozporządzenia zostanie skierowany, celem zajęcia stanowiska odnośnie zaproponowanych w nim rozwiązań, do : Izby Gospodarczej „Farmacja Polska”, Polskiej Izby Przemysłu Farmaceutycznego i Wyrobów Medycznych „Polfarmed”, Stowarzyszenia Przedstawicieli Firm Farmaceutycznych w Polsce, Polskiego Związku Pracodawców Przemysłu Farmaceutycznego

Wyrażenie opinii w przedmiocie projektu rozporządzenia przez wskazanych wyżej adresatów będzie równoznaczne z przeprowadzeniem szerokich konsultacji społecznych.

**ROZPORZĄDZENIE
MINISTRA ZDROWIA¹⁾**

z dnia

**w sprawie wzoru wniosku o zmianę zezwolenia na wytwarzanie oraz
import produktu leczniczego**

Na podstawie art. 39 ust. 4 pkt 4 ustawy z dnia 6 września 2001r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2004r. Nr 53, poz. 533, z późn. zm.²⁾) zarządza się, co następuje :

§ 1.

Ustala się wzór wniosku o zmianę zezwolenia na :

- 1) wytwarzanie produktu leczniczego, stanowiący załącznik nr 1 do rozporządzenia;
- 2) import produktu leczniczego, stanowiący załącznik nr 2 do rozporządzenia.

§ 2.

Traci moc rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 7 listopada 2002r. w sprawie wzoru wniosku o zmianę zezwolenia na wytwarzanie produktu leczniczego (Dz. U. Nr 193, poz. 1627).

§ 3.

Rozporządzenie wchodzi w życie po upływie 14 dni od dnia ogłoszenia.

Minister Zdrowia

¹⁾ Minister Zdrowia kieruje działem administracji rządowej – zdrowie, na podstawie § 1 ust. 2 rozporządzenia Prezesa Rady Ministrów z dnia 11 czerwca 2004r. w sprawie szczegółowego zakresu działania Ministra Zdrowia (Dz. U. Nr 134, poz. 1439).

²⁾ Zmiany tekstu jednolitego wymienionej ustawy zostały ogłoszone w Dz. U. z 2004r. Nr 69, poz. 625, Nr 91, poz. 877, Nr 92, poz. 882, Nr 93, poz. 896, Nr 173, poz. 1808, Nr 210, poz. 2135 i Nr 273, poz. 2703 oraz z 2005 r. Nr ..., poz.

Załączniki do rozporządzenia Ministra Zdrowia

z dnia..... (poz.....)

ZAŁĄCZNIK Nr 1

WZÓR

.....
(nazwa i adres wnioskodawcy) (miejsowość i data)

Właściwy organ

WNIOSEK

O ZMIANĘ ZEZWOLENIA NA WYTWARZANIE PRODUKTU LECZNICZEGO

**Wnoszę o wprowadzenie w zezwoleniu na wytwarzanie
produktu(ów) leczniczego(ych) nr z dnia
..... zmian polegających na:**

- 1)
-
-
- 2)
-
-
- 3)
-
-
- 4)
-
-

Do wniosku załączam*:

- 1)
- 2)
- 3)

(pieczętka i podpis)

* Wymienić dokumenty, które wskazują na zakres zmian, jakie zaszły w porównaniu do stanu potwierdzonego dokumentacją dołączoną do wniosku o udzielenie zezwolenia na wytwarzanie produktów leczniczych, o którym mowa w art. 39 ust. 4 pkt 3 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne.

WZÓR

.....
(nazwa i adres wnioskodawcy) (miejsowość i data)

Właściwy organ

**WNIOSEK
O ZMIANĘ ZEZWOLENIA NA IMPORT PRODUKTU LECZNICZEGO**

**Wnoszę o wprowadzenie w zezwoleniu na import
produktu(ów) leczniczego(ych) nr z dnia
..... zmian polegających na:**

- 1)
-
-
- 2)
-
-
- 3)
-
-
- 4)
-
-

Do wniosku załączam*:

- 1)
- 2)
- 3)

(pieczęć i podpis)

* Wymienić dokumenty, które wskazują na zakres zmian, jakie zaszły w porównaniu do stanu potwierdzonego dokumentacją dołączoną do wniosku o udzielenie zezwolenia na import produktów leczniczych, o którym mowa w art. 39 ust. 4 pkt 3 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne.

U Z A S A D N I E N I E

Projekt rozporządzenia jest wykonaniem upoważnienia zawartego w art. 39 ust. 4 pkt 4 ustawy z dnia 6 września 2001r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2004r. Nr 53, poz. 553, z późn. zm.). Uwzględnić przy tym należy treść art. 38 ust. 1a i ust. 3a ustawy – Prawo farmaceutyczne, dodanych odpowiednio na mocy art. 1 pkt 29 lit. a i c ustawy z dnia 20 kwietnia 2004 r., o zmianie ustawy – Prawo farmaceutyczne, ustawy o zawodzie lekarza oraz ustawy – Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo farmaceutyczne, ustawę o wyrobach medycznych oraz ustawę o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Dz. U. Nr 92, poz. 882).

Zgodnie z art. 38 ust. 1a Prawa farmaceutycznego, podjęcie działalności gospodarczej w zakresie importu produktów leczniczych wymaga uzyskania zezwolenia na import. Przepis art. 38 ust. 3a stanowi natomiast, że do działalności gospodarczej prowadzonej w zakresie importu produktu leczniczego stosuje się przepisy dotyczące wytwarzania produktów leczniczych.

Problematyka objęta rozporządzeniem, w części dotyczącej zmiany zezwolenia na import produktów leczniczych, nie była dotychczas uregulowana przez przepisy prawa powszechnie obowiązującego.

W części dotyczącej zmiany zezwolenia na wytwarzanie produktu leczniczego problematyka objęta rozporządzeniem była regulowana przez rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 7 listopada 2002 r. w sprawie wzoru wniosku o zmianę zezwolenia na wytwarzanie produktu leczniczego (Dz. U. Nr 193, poz. 1627). Wzór wniosku o zmianę zezwolenia na wytwarzanie produktów leczniczych, określony w załączniku do powyższego rozporządzenia, nie uległ zmianie, jednakże w wyniku wskazanej wyżej nowelizacji ustawy konieczne stało się wydanie w tym zakresie nowego aktu wykonawczego.

OCENA SKUTKÓW REGULACJI

1. Skutki wprowadzenia rozporządzenia :

1) Wpływ regulacji na dochody i wydatki budżetu i sektora publicznego.

Wejście w życie rozporządzenia nie spowoduje dodatkowych wydatków z budżetu i sektora publicznego.

2) Wpływ regulacji na rynek pracy

Wejście w życie rozporządzenia nie spowoduje skutków związanych z rynkiem pracy.

3) Wpływ regulacji na konkurencyjność wewnętrzną i zewnętrzną gospodarki

Wejście w życie rozporządzenia nie będzie miało wpływu na konkurencyjność gospodarki.

4) Wpływ regulacji na sytuację i rozwój regionów

Wejście w życie rozporządzenia nie będzie miało wpływu na sytuację i rozwój regionów.

5) Skutki prawne regulacji :

Regulacje zawarte w rozporządzeniu określają wzór wniosku o zmianę zezwolenia na wytwarzanie i import produktów leczniczych. Załącznik nr 2 wprowadzony został na skutek nowych regulacji ustawowych nakładających na podmiot prowadzący działalność w zakresie importu produktów leczniczych obowiązek posiadania zezwolenia Głównego Inspektora Farmaceutycznego.

2. Konsultacje społeczne.

Projekt rozporządzenia został przygotowany przez Głównego Inspektora Farmaceutycznego, nad którym nadzór sprawuje minister właściwy do spraw zdrowia.

Projekt rozporządzenia zostanie skierowany, celem zajęcia stanowiska odnośnie zaproponowanych w nim rozwiązań do : Izby Gospodarczej „Farmacja Polska”, Polskiej Izby Przemysłu Farmaceutycznego i Wyrobów Medycznych „Polfarmed”, Stowarzyszenia Przedstawicieli Firm Farmaceutycznych w Polsce, Polskiego Związku Pracodawców Przemysłu Farmaceutycznego

Wyrażenie opinii w przedmiocie projektu rozporządzenia przez wskazanych wyżej adresatów będzie równoznaczne z przeprowadzeniem szerokich konsultacji społecznych.

**ROZPORZĄDZENIE
MINISTRA ZDROWIA¹⁾**

z dnia

**w sprawie wysokości opłaty za udzielenie zezwolenia na wytwarzanie oraz
import produktów leczniczych**

Na podstawie art. 41 ust. 5 ustawy z dnia 6 września 2001r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2004r. Nr 53, poz. 533, z późn. zm.²⁾) zarządza się, co następuje :

§ 1.

Opłata za udzielenie zezwolenia na wytwarzanie produktów leczniczych wynosi :

- 1) w zakresie produkcji niesterylnej :
 - a) za wytwarzanie do dziesięciu produktów leczniczych – 3300 zł,
 - b) za wytwarzanie powyżej dziesięciu produktów leczniczych – 4300 zł;
- 2) w zakresie produkcji sterylnej :
 - a) za wytwarzanie do dziesięciu produktów leczniczych – 4300 zł,
 - b) za wytwarzanie powyżej dziesięciu produktów leczniczych – 5300 zł.

§ 2.

Opłata za udzielenie zezwolenia na import produktów leczniczych wynosi 3300 zł.

§ 3.

Opłata za udzielenie zezwolenia na wytwarzanie i import produktów leczniczych będącego wynikiem zmiany danych zawartych w zezwoleniu wynosi 200 zł, za każdą wprowadzoną zmianę.

§ 4.

Opłaty, o których mowa w § 1-3, wnoszone są na rachunek bankowy urzędu skarbowego właściwego ze względu na siedzibę organu wydającego zezwolenie.

§ 5.

Traci moc rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 13 grudnia 2002 r. w sprawie wysokości opłaty za udzielenie zezwolenia na wytwarzanie produktów leczniczych (Dz. U. Nr 223, poz. 1881).

§ 6.

Rozporządzenie wchodzi w życie po upływie 14 dni od dnia ogłoszenia.

Minister Zdrowia

¹⁾ Minister Zdrowia kieruje działem administracji rządowej – zdrowie, na podstawie § 1 ust. 2 rozporządzenia Prezesa Rady Ministrów z dnia 11 czerwca 2004r. w sprawie szczegółowego zakresu działania Ministra Zdrowia (Dz. U. Nr 134, poz. 1439).

²⁾ Zmiany tekstu jednolitego wymienionej ustawy zostały ogłoszone w Dz. U. z 2004r. Nr 69, poz. 625, Nr 91, poz. 877, Nr 92, poz. 882, Nr 93, poz. 896, Nr 173, poz. 1808, Nr 210, poz. 2135 i Nr 273, poz. 2703 oraz z 2005 r. Nr ..., poz.

U Z A S A D N I E N I E

Projekt rozporządzenia jest wykonaniem upoważnienia zawartego w art. 41 ust. 5 ustawy z dnia 6 września 2001r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2004r. Nr 53, poz. 553, z późn. zm.). Uwzględnić przy tym należy treść art. 38 ust. 1a i ust. 3a ustawy – Prawo farmaceutyczne, dodanych odpowiednio na mocy art. 1 pkt 29 lit. a i c ustawy z dnia 20 kwietnia 2004r., o zmianie ustawy – Prawo farmaceutyczne, ustawy o zawodzie lekarza oraz ustawy – Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo farmaceutyczne, ustawę o wyrobach medycznych oraz ustawę o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Dz. U. Nr 92, poz. 882).

Zgodnie z art. 38 ust. 1a Prawa farmaceutycznego, podjęcie działalności gospodarczej w zakresie importu produktów leczniczych wymaga uzyskania zezwolenia na import. Przepis art. 38 ust. 3a stanowi natomiast, że do działalności gospodarczej prowadzonej w zakresie importu produktu leczniczego stosuje się przepisy dotyczące wytwarzania produktów leczniczych.

Problematyka objęta rozporządzeniem, w części dotyczącej wysokości opłaty za zezwolenie na import produktów leczniczych nie była dotychczas uregulowana przez przepisy prawa powszechnie obowiązującego.

W części dotyczącej wysokości opłaty za zezwolenie na wytwarzanie produktu leczniczego problematyka objęta rozporządzeniem była regulowana przez rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 13 grudnia 2002r. w sprawie wysokości opłaty za udzielenie zezwolenia na wytwarzanie produktów leczniczych (Dz. U. Nr 223, poz. 1881). Opłata za zezwolenie na wytwarzanie produktów leczniczych nie uległa zmianie, jednakże w wyniku wskazanej wyżej nowelizacji ustawy konieczne stało się wydanie w tym zakresie nowego aktu wykonawczego.

OCENA SKUTKÓW REGULACJI

1. Skutki wprowadzenia rozporządzenia :

1) Wpływ regulacji na dochody i wydatki budżetu i sektora publicznego.

Wejście w życie rozporządzenia nie spowoduje dodatkowych wydatków z budżetu i sektora publicznego, wpłynie natomiast na zwiększenie jego dochodów. Szacuje się, iż około 30 podmiotów będzie zainteresowanych uzyskaniem przedmiotowego zezwolenia. Daje to kwotę rzędu 99 000 zł. Za zmianę zaś tej decyzji przewidziano opłatę w wysokości 200 złotych.

2) Wpływ regulacji na rynek pracy

Wejście w życie rozporządzenia nie spowoduje skutków związanych z rynkiem pracy.

3) Wpływ regulacji na konkurencyjność wewnętrzną i zewnętrzną gospodarki

Wejście w życie rozporządzenia nie będzie miało wpływu na konkurencyjność gospodarki.

4) Wpływ regulacji na sytuację i rozwój regionów

Wejście w życie rozporządzenia nie będzie miało wpływu na sytuację i rozwój regionów.

5) Skutki prawne regulacji :

Regulacje zawarte w rozporządzeniu określają wysokość opłaty za udzielenie zezwolenia na wytwarzanie i import produktów leczniczych. Przepis dotyczący wysokości opłaty za zezwolenie na import produktów leczniczych wprowadzony został na skutek nowych regulacji ustawowych nakładających na podmiot prowadzący działalność w zakresie importu produktów leczniczych obowiązek posiadania zezwolenia Głównego Inspektora Farmaceutycznego. Zaproponowana w rozporządzeniu kwota 3300 PLN odpowiada opłacie za zezwolenie na wytwarzanie do dziesięciu produktów leczniczych w zakresie produkcji niesterylnej. Kwota ta nie jest uzależniona od ilości importowanych produktów leczniczych.

2. Konsultacje społeczne.

Projekt rozporządzenia został przygotowany przez Głównego Inspektora Farmaceutycznego, nad którym nadzór sprawuje minister właściwy do spraw zdrowia.

Projekt rozporządzenia zostanie skierowany, celem zajęcia stanowiska odnośnie zaproponowanych w nim rozwiązań do : Izby Gospodarczej „Farmacja Polska”, Polskiej Izby Przemysłu Farmaceutycznego i Wyrobów Medycznych „Polfarmed”, Stowarzyszenia Przedstawicieli Firm Farmaceutycznych w Polsce, Polskiego Związku Pracodawców Przemysłu Farmaceutycznego

Wyrażenie opinii w przedmiocie projektu rozporządzenia przez wskazanych wyżej adresatów będzie równoznaczne z przeprowadzeniem szerokich konsultacji społecznych.

50/02/esz