ROZPORZĄDZENIE WYKONAWCZE KOMISJI (UE) 2025/2154

z dnia 17 października 2025 r.

ustanawiające dobrą praktykę wytwarzania substancji czynnych stosowanych jako materiały wyjściowe w weterynaryjnych produktach leczniczych zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2019/6

(Tekst mający znaczenie dla EOG)

KOMISJA EUROPEJSKA,

uwzględniając Traktat o funkcjonowaniu Unii Europejskiej,

uwzględniając rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2019/6 z dnia 11 grudnia 2018 r. w sprawie weterynaryjnych produktów leczniczych i uchylające dyrektywę 2001/82/WE ([1]), w szczególności jego art. 93 ust. 2,

a także mając na uwadze, co następuje:

(1) Zgodnie z rozporządzeniem (UE) 2019/6 weterynaryjne produkty lecznicze wytwarzane w Unii, w tym weterynaryjne produkty lecznicze przeznaczone na wywóz, a także weterynaryjne produkty lecznicze przywożone do Unii, mają być wytwarzane zgodnie z dobrą praktyką wytwarzania i zawierać jako materiały wyjściowe wyłącznie substancje czynne, które wytworzono zgodnie z dobrą praktyką wytwarzania substancji czynnych.

(2) Komisja ma przyjąć dobrą praktykę wytwarzania substancji czynnych stosowanych jako materiały wyjściowe w weterynaryjnych produktach leczniczych („substancje czynne") mającą zastosowanie w Unii. Dobre praktyki wytwarzania mające zastosowanie w Unii powinny być stale dostosowywane do odpowiednich norm międzynarodowych.

(3) Producenci substancji czynnych („producenci") powinni zapewnić zgodność z wymogami dobrej praktyki wytwarzania substancji czynnych mającymi zastosowanie w Unii. Aby uniknąć jakichkolwiek ograniczeń w opracowywaniu nowych koncepcji lub technologii, producentom substancji czynnych należy zezwolić na stosowanie podejść alternatywnych do tych określonych w niniejszym rozporządzeniu, o ile są oni w stanie wykazać, że alternatywne podejście pozwala osiągnąć te same cele oraz że zapewniona jest jakość i czystość substancji czynnych.

(4) Wytwarzanie sterylnych substancji czynnych stwarza szczególne ryzyko, któremu należy przeciwdziałać w celu zapewnienia jakości takich substancji czynnych. W tym celu sterylizację i przetwarzanie aseptyczne sterylnych substancji czynnych należy przeprowadzać zgodnie z wymogami określonymi w załączniku I do rozporządzenia wykonawczego Komisji (UE) 2025/2091 ([2]) w sprawie dobrej praktyki wytwarzania weterynaryjnych produktów leczniczych.

(5) Wytwarzanie substancji czynnych pochodzenia biologicznego charakteryzuje się szczególnymi cechami, które należy uwzględnić w celu zapewnienia jakości takich substancji czynnych. W tym celu w stosownych przypadkach należy stosować wymogi określone w załączniku II do rozporządzenia wykonawczego (UE) 2025/2091 w sprawie dobrej praktyki wytwarzania weterynaryjnych produktów leczniczych.

(6) Wytwarzanie substancji czynnych pochodzenia roślinnego charakteryzuje się szczególnymi cechami, które należy uwzględnić w celu zapewnienia jakości takich substancji czynnych. W tym celu w stosownych przypadkach należy stosować wymogi określone w załączniku III do rozporządzenia wykonawczego (UE) 2025/2091 w sprawie dobrej praktyki wytwarzania weterynaryjnych produktów leczniczych.

([1]) Dz.U. L 4 z 7.1.2019, s. 43, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2019/6/oj.

([2]) Rozporządzenie wykonawcze Komisji (UE) 2025/2091 z dnia 17 października 2025 r. ustanawiające dobrą praktykę wytwarzania weterynaryjnych produktów leczniczych zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2019/6 (Dz.U. L, 2025/2091, 27.10.2025, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2025/2091/oj).

(7) Substancje czynne stosowane w przeciwpasożytniczych weterynaryjnych produktach leczniczych przeznaczonych dla docelowych gatunków pszczół oraz substancje czynne stosowane w weterynaryjnych produktach leczniczych przeciwko pasożytom zewnętrznym przeznaczonych do zewnętrznego stosowania są często produkowane do stosowania w innych rodzajach produktów, a ilość potrzebna do produkcji weterynaryjnych produktów leczniczych jest zbyt mała, aby była opłacalna z ekonomicznego punktu widzenia. W celu zapewnienia dostępności przeciwpasożytniczych weterynaryjnych produktów leczniczych dla pszczół i weterynaryjnych produktów leczniczych przeciwko pasożytom zewnętrznym niniejsze rozporządzenie nie powinno mieć zastosowania do wytwarzania tych substancji czynnych. Proces ich wytwarzania powinien jednak gwarantować odpowiednią jakość i czystość substancji czynnych. Należy również przestrzegać specyfikacji przewidzianych przez producenta weterynaryjnego produktu leczniczego.

(8) W przypadku gdy cały proces – od pozyskiwania lub izolacji substancji czynnej ze źródła biologicznego aż do wytwarzania produktu gotowego – jest procesem ciągłym, na przykład w odniesieniu do weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających komórki, szczepionki wirusowe lub fagi, cały proces wytwarzania podlega rozporządzeniu wykonawczemu (UE) 2025/2091 w sprawie dobrej praktyki wytwarzania weterynaryjnych produktów leczniczych i w związku z tym niniejsze rozporządzenie nie powinno mieć zastosowania.

(9) W przypadku gdy cały proces – od wytwarzania substancji czynnej gazu do wytwarzania produktu gotowego – jest procesem ciągłym, proces wytwarzania podlega rozporządzeniu wykonawczemu (UE) 2025/2091 w sprawie dobrej praktyki wytwarzania weterynaryjnych produktów leczniczych i w związku z tym niniejsze rozporządzenie nie powinno mieć zastosowania.

(10) Producenci powinni zapewnić tożsamość, integralność, identyfikowalność i spójną jakość substancji czynnych na etapie ich produkcji. Aby osiągnąć ten cel, producenci powinni wdrożyć kompleksowy system zarządzania jakością.

(11) Poprzez przeglądy jakości produktu producenci powinni weryfikować spójność istniejących procesów, adekwatność obowiązujących specyfikacji, identyfikować trendy oraz możliwości ulepszenia produktów i procesów. W stosownych przypadkach wyniki takich przeglądów powinny prowadzić do wdrożenia środków naprawczych lub zapobiegawczych.

(12) W celu zapewnienia, aby substancje czynne spełniały wymagane normy jakości oraz były zgodne z warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i z dobrą praktyką wytwarzania, producenci powinni przeprowadzać regularne inspekcje wewnętrzne.

(13) W celu zapewnienia jakości substancji czynnych producenci powinni dysponować odpowiednią liczbą kompetentnych pracowników posiadających jasno określone obowiązki. Personelowi należy zapewnić wstępne i ustawiczne szkolenie związane z powierzonymi zadaniami.

(14) Przez cały czas trwania procesu wytwarzania należy utrzymywać odpowiednie normy higieny.

(15) W celu zapewnienia jakości substancji czynnych producenci powinni dysponować odpowiednimi pomieszczeniami i sprzętem do ich wytwarzania i kontroli, a także odpowiednimi pomieszczeniami do przechowywania materiałów i produktów. Takie pomieszczenia i sprzęt powinny być odpowiednio utrzymywane i konserwowane. Kwalifikację i walidację pomieszczeń i sprzętu, w tym instalacji wspomagających i systemów stosowanych podczas wytwarzania substancji czynnych, należy traktować jako podstawowy wymóg dobrej praktyki wytwarzania.

(16) W celu zapewnienia, by stosowanie systemów skomputeryzowanych nie zwiększało ryzyka dla jakości substancji czynnych, należy ustanowić określone wymogi dotyczące stosowania takich systemów.

(17) Należy określić kompleksowy system dokumentacji jako kluczowy element systemu zarządzania jakością. System dokumentacji powinien zapewniać ustanowienie odpowiednich instrukcji i specyfikacji, w tym odpowiednich kontroli i procedur monitorowania, w celu zapewnienia jakości substancji czynnych. System dokumentacji powinien również zapewniać, aby wszystkie działania mogące mieć bezpośredni lub pośredni wpływ na jakość substancji czynnych były należycie rejestrowane, a spójność danych była utrzymywana przez cały odpowiedni okres przechowywania.

(18) Należy określić wymogi dotyczące postępowania z materiałami i produktami, kwalifikacji dostawców, zapobiegania zanieczyszczeniu krzyżowemu i działań związanych z pakowaniem.

(19) Produkcję oraz kontrole wewnątrzprocesowe należy przeprowadzać w celu zapewnienia jakości substancji czynnej i jej produktów pośrednich.

(20) Należy wdrożyć procedury kontroli laboratoryjnej w celu zapewnienia, by materiały nie były zwalniane do użytku, a produkty do obrotu, dopóki ich jakość nie zostanie sprawdzona. W związku z tym kontrola laboratoryjna powinna obejmować pobieranie próbek, specyfikacje i badania, a także środki organizacyjne, dokumentację i procedury zwalniania.

(21) Prawidłowe pobieranie próbek ma zasadnicze znaczenie dla zapewnienia jakości wytwarzanych produktów. Próbki referencyjne powinny być przechowywane jako zapis serii substancji czynnej oraz w celu umożliwienia oceny w przypadku postępowań wyjaśniających dotyczących jakości.

(22) Aby zapewnić szybkie wykrywanie i rozwiązywanie problemów związanych z jakością, producenci powinni wprowadzić system rejestrowania i badania przypadków podejrzenia występowania wad jakościowych oraz skarg dotyczących jakości. Ponadto należy ustanowić procedury postępowania w przypadku wycofania z używania.

(23) W celu zapewnienia, by zlecanie na zewnątrz działań związanych z wytwarzaniem i kontrolą substancji czynnych nie zwiększało ryzyka dla ich jakości, należy ustanowić określone wymogi. W szczególności należy sporządzić pisemną umowę dotyczącą zleconych na zewnątrz działań, która jasno określa obowiązki każdej ze stron.

(24) Wytwarzanie niektórych rodzajów substancji czynnych wymaga szczególnej uwagi. Należy wprowadzić dodatkowe wymogi w zakresie wytwarzania substancji czynnych lub ich produktów pośrednich wytwarzanych przy zastosowaniu kultury komórkowej lub w drodze fermentacji oraz w zakresie wytwarzania substancji czynnych gazu. Konieczne jest zatem określenie odpowiednich dostosowań wymogów dobrej praktyki wytwarzania lub, w stosownych przypadkach, ustanowienie dodatkowych wymogów dotyczących tych produktów.

(25) Chociaż wymogi dobrej praktyki wytwarzania określone w niniejszym rozporządzeniu pozostają zgodne z wymogami mającymi zastosowanie na mocy dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 2001/82/WE ([3]), należy zapewnić właściwym organom i zainteresowanym stronom czas na zapoznanie się z przepisami niniejszego rozporządzenia. W związku z tym należy odroczyć jego stosowanie.

(26) Środki przewidziane w niniejszym rozporządzeniu są zgodne z opinią Stałego Komitetu ds. Weterynaryjnych Produktów Leczniczych,

PRZYJMUJE NINIEJSZE ROZPORZĄDZENIE:

ROZDZIAŁ I

PRZEPISY OGÓLNE

Artykuł 1

Przedmiot i zakres stosowania

1. W niniejszym rozporządzeniu ustanawia się wymogi dobrej praktyki wytwarzania substancji czynnych stosowanych jako materiały wyjściowe w weterynaryjnych produktach leczniczych („substancje czynne").

2. Niniejsze rozporządzenie ma zastosowanie do wytwarzania sterylnych substancji czynnych wyłącznie do etapu bezpośrednio poprzedzającego proces ich sterylizacji. Sterylizację i przetwarzanie aseptyczne przeprowadza się zgodnie z wymogami określonymi w załączniku I do rozporządzenia wykonawczego (UE) 2025/2091 w sprawie dobrej praktyki wytwarzania weterynaryjnych produktów leczniczych.

([3]) Dyrektywa 2001/82/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do weterynaryjnych produktów leczniczych (Dz.U. L 311 z 28.11.2001, s. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/dir/2001/82/oj).

3. Wytwarzanie biologicznych substancji czynnych musi spełniać dodatkowe wymogi określone w załączniku II do rozporządzenia wykonawczego (UE) 2025/2091 w sprawie dobrej praktyki wytwarzania weterynaryjnych produktów leczniczych, z wyjątkiem substancji czynnych, o których mowa w ust. 7.

4. Wytwarzanie roślinnych substancji czynnych podlega dodatkowym wymogom określonym w załączniku III do rozporządzenia wykonawczego (UE) 2025/2091 w sprawie dobrej praktyki wytwarzania weterynaryjnych produktów leczniczych.

5. Niniejsze rozporządzenie, z wyjątkiem rozdziału XVII, ma zastosowanie do producentów substancji czynnych innych niż substancje, o których mowa w ust. 7 niniejszego artykułu.

6. Rozdział XVII ma zastosowanie do podmiotów zajmujących się przepakowywaniem lub ponownym oznakowaniem opakowań substancji czynnych innych niż substancje, o których mowa w ust. 7 niniejszego artykułu.

7. Niniejsze rozporządzenie nie ma zastosowania do następujących substancji czynnych:

a) substancji czynnych, które mają być stosowane w przeciwpasożytniczych weterynaryjnych produktach leczniczych dla docelowych gatunków pszczół;

b) substancji czynnych, które mają być stosowane w weterynaryjnych produktach leczniczych przeciwko pasożytom zewnętrznym przeznaczonych do zewnętrznego stosowania u zwierząt;

c) biologicznych substancji czynnych, w przypadku których cały proces – od pozyskiwania lub izolacji substancji czynnej ze źródła biologicznego aż do wytwarzania produktu gotowego – jest procesem ciągłym;

d) gazów, w przypadku których proces wytwarzania przebiega w sposób ciągły i nie ma możliwości tymczasowego przechowywania gazu pomiędzy wytwarzaniem substancji czynnej a wytwarzaniem weterynaryjnego produktu leczniczego.

8. Rozdział VII nie ma zastosowania do wytwarzania substancji czynnych gazu poprzez separację powietrza.

9. Art. 48 i 49 nie mają zastosowania do wytwarzania substancji czynnych gazu, w przypadku których wstępne badania stabilności zastąpiono danymi bibliograficznymi.

10. O ile nie określono inaczej, art. 50 nie ma zastosowania do wytwarzania substancji czynnych gazu.

11. Podczas gdy spełnienie wymogów określonych w niniejszym rozporządzeniu świadczy o zgodności z dobrą praktyką wytwarzania, producent substancji czynnych („producent") może wdrożyć alternatywne podejścia do wymogów przewidzianych w niniejszym rozporządzeniu pod warunkiem należytego uzasadnienia, że takie podejście pozwala osiągnąć te same cele oraz zapewnia jakość i czystość substancji czynnej.

Artykuł 2

Definicje

Do celów niniejszego rozporządzenia stosuje się następujące definicje:

1) „podpisano" oznacza zapis dotyczący osoby, która wykonała określoną czynność lub dokonała określonego przeglądu. Zapis ten może mieć postać inicjałów, pełnego własnoręcznego podpisu, osobistej pieczęci lub zaawansowanego podpisu elektronicznego zdefiniowanego w art. 3 pkt 11 rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 910/2014 ([4]);

2) „zarządzanie ryzykiem w zakresie jakości" oznacza systematyczny proces oceny, kontroli, komunikowania i przeglądu ryzyka w zakresie jakości substancji czynnej, stosowany zarówno proaktywnie, jak i retrospektywnie;

3) „produkt pośredni" oznacza materiał wytworzony na etapach przetwarzania substancji czynnej, który podlega dalszemu przekształceniu na poziomie molekularnym lub oczyszczaniu, zanim stanie się substancją czynną;

([4]) Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 910/2014 z dnia 23 lipca 2014 r. w sprawie identyfikacji elektronicznej i usług zaufania w odniesieniu do transakcji elektronicznych na rynku wewnętrznym oraz uchylające dyrektywę 1999/93/WE (Dz.U. L 257 z 28.8.2014, s. 73, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2014/910/oj).

4) „kwalifikacja” oznacza proces wykazywania, że podmioty, pomieszczenia, sprzęt, instalacje wspomagające, systemy lub materiały są odpowiednie do zamierzonego zadania i mogą przynieść oczekiwane wyniki;

5) „kontrole wewnątrzprocesowe” oznaczają czynności kontrolne przeprowadzane podczas produkcji w celu monitorowania i, w razie potrzeby, dostosowania procesu tak, aby zapewnić zgodność produktu pośredniego lub substancji czynnej z wymaganymi specyfikacjami;

6) „walidacja” oznacza proces wykazywania, że dana metoda lub dany proces są odpowiednie do zamierzonego zastosowania;

7) „seria” oznacza określoną ilość materiałów lub produktu, które poddaje się tym samym procesom, tak aby można było oczekiwać ich jednorodności. W przypadku wytwarzania ciągłego seria odpowiada określonej części produkcji charakteryzującej się zamierzoną jednorodnością;

8) „surowiec” oznacza materiały wyjściowe, odczynniki i rozpuszczalniki przeznaczone do stosowania w produkcji produktów pośrednich lub substancji czynnych;

9) „obszar” oznacza określoną przestrzeń. Za pojedynczy obszar uznaje się określony zestaw pomieszczeń w budynku związanych z wytwarzaniem co najmniej jednego produktu i posiadających wspólną centralę wentylacyjną;

10) „zanieczyszczenie krzyżowe” oznacza zanieczyszczenie materiału lub produktu innym materiałem lub produktem;

11) „kwarantanna” oznacza izolację – fizyczną lub za pomocą innych skutecznych środków – materiałów, produktów pośrednich lub substancji czynnych w oczekiwaniu na decyzję o ich zwolnieniu lub odmowie zwolnienia;

12) „powtórne przetwarzanie” oznacza wprowadzanie produktu pośredniego lub substancji czynnej, także niespełniających norm lub specyfikacji, z powrotem do procesu wytwarzania oraz powtórzenie krystalizacji lub innych operacji o charakterze chemicznym lub fizycznym, które stanowią etap rutynowego procesu wytwarzania; z wyłączeniem kontynuacji etapu procesu po uzyskaniu wyników kontroli wewnątrzprocesowej wskazujących, że dany etap nie został zakończony;

13) „wytwarzanie kampanijne” oznacza wytwarzanie serii tego samego produktu jedna po drugiej w określonym czasie, po którym następuje ścisłe przestrzeganie wcześniej ustalonych środków kontroli przed przystąpieniem do wytwarzania kolejnego produktu. Podczas wytwarzania kampanijnego można wykorzystywać ten sam sprzęt do wytwarzania odrębnych produktów pod warunkiem zastosowania odpowiednich środków kontroli;

14) „produkt luzem” oznacza każdy produkt, który przeszedł wszystkie etapy przetwarzania z wyłączeniem etapu końcowego pakowania;

15) „mieszanie” oznacza proces łączenia materiałów zgodnych z tą samą specyfikacją w celu wytworzenia jednorodnego produktu pośredniego lub substancji czynnej;

16) „pierwotny wzorzec odniesienia” oznacza substancję, co do której na podstawie obszernego zestawu badań analitycznych wykazano, że jest autentycznym materiałem o wysokiej czystości, uzyskanym z urzędowo uznanego źródła lub przygotowanym w drodze niezależnej syntezy, lub otrzymanym z istniejącego materiału produkcyjnego o wysokiej czystości, lub przygotowanym w drodze dalszego oczyszczania istniejącego materiału produkcyjnego;

17) „wtórny wzorzec odniesienia” oznacza substancję o ustalonej jakości i czystości wykazanej przez porównanie z pierwotnym wzorcem odniesienia, używaną jako wzorzec odniesienia w rutynowych analizach laboratoryjnych;

18) „próbka referencyjna” oznacza próbkę serii materiałów użytych w procesie wytwarzania substancji czynnych stosowanych jako materiały wyjściowe w weterynaryjnych produktach leczniczych, która jest przechowywana do celów analizy, jeżeli zaistnieje taka potrzeba w okresie trwałości danej serii;

19) „przerabianie” oznacza poddanie produktu pośredniego lub substancji czynnej niespełniających określonych norm lub specyfikacji co najmniej jednemu etapowi procesu przetwarzania, który różni się od ustalonego procesu wytwarzania, tak aby otrzymać zadowalającą jakość produktu pośredniego lub substancji czynnej;

20) „roztwór macierzysty” oznacza ciekłą pozostałość po procesach krystalizacji lub izolowania;

21) „fermentacja klasyczna” odnosi się do procesów, w których wykorzystuje się mikroorganizmy występujące w przyrodzie lub zmodyfikowane konwencjonalnymi metodami, takimi jak napromienianie lub mutageneza chemiczna, do wytwarzania substancji czynnych stosowanych jako materiały wyjściowe.

Artykuł 3

Punkt wyjścia dla wytwarzania substancji czynnych

1. Punkt wyjścia, od którego rozpoczyna się wytwarzanie substancji czynnej, określa się zgodnie z załącznikiem do niniejszego rozporządzenia. Przyczyny zastosowanego podejścia podlegają udokumentowaniu.

2. Od punktu określonego zgodnie z ust. 1 zastosowanie mają wymogi określone w niniejszym rozporządzeniu.

ROZDZIAŁ II

SYSTEM ZARZĄDZANIA JAKOŚCIĄ

Artykuł 4

Wdrożenie systemu zarządzania jakością

1. Producenci posiadają kompleksowy system zarządzania jakością zaprojektowany w celu zapewnienia jakości substancji czynnych.

2. Zgodność z dobrą praktyką wytwarzania i warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, w stosownych przypadkach, stanowi zasadniczy element systemu zarządzania jakością.

Artykuł 5

Wymogi dotyczące systemu zarządzania jakością

1. Projekt systemu zarządzania jakością opiera się na następujących zasadach zarządzania ryzykiem:

a) ocena ryzyka w zakresie jakości opiera się na wiedzy naukowej, doświadczeniu związanym z procesem i ostatecznie wiąże się z ochroną użytkownika i bezpieczeństwem leczonych zwierząt;

b) poziom zaangażowania, formalności i dokumentowanie procesu zarządzania ryzykiem w zakresie jakości są współmierne do poziomu ryzyka.

2. Producent dokumentuje system zarządzania jakością i monitoruje jego skuteczność.

3. System zarządzania jakością określa:

a) strukturę organizacyjną producenta;

b) procedury, procesy, zasoby oraz działania niezbędne do zapewnienia jakości i czystości substancji czynnej;

c) osoby upoważnione do zwalniania substancji czynnych i ich produktów pośrednich.

4. System zarządzania jakością zapewnia, aby:

a) dysponowano odpowiednią liczbą pracowników o niezbędnych kwalifikacjach i z odpowiednim przeszkoleniem oraz aby istniał wyraźny podział obowiązków, w tym obowiązków kierowniczych;

b) powołano jednostkę ds. jakości, która jest niezależna od produkcji i która realizuje zarówno zadania związane z zapewnieniem jakości, jak i z kontrolą jakości;

c) pomieszczenia i sprzęt były odpowiednie do zamierzonego zastosowania oraz odpowiednio utrzymywane;

d) wszystkie działania związane z jakością były rejestrowane w momencie ich wykonywania, a zapisy umożliwiały identyfikację osoby dokonującej wpisu;

e) istniał odpowiedni system dokumentacji, który zapewnia określenie właściwych specyfikacji dotyczących materiałów stosowanych do wytwarzania substancji czynnej oraz jej produktów pośrednich, jednoznaczne zdefiniowanie procedur wytwarzania i kontroli jakości, a także właściwe prowadzenie zapisów;

f) proces wytwarzania był systematycznie poddawany przeglądowi w celu zapewnienia jego zdolności do konsekwentnego dostarczania produktu o wymaganej jakości, zgodnie z odpowiednimi specyfikacjami;

g) przeprowadzano odpowiednie kontrole, w tym kontrole wewnątrzprocesowe oraz walidacje;

h) wyniki monitorowania produktu i procesu były uwzględniane przy zwalnianiu serii oraz podczas postępowań wyjaśniających dotyczących odchyleń;

i) zidentyfikowano wady jakościowe, odchylenia oraz inne problemy lub nietypowe zdarzenia, które mogą mieć wpływ na jakość substancji czynnej, wyjaśniono ich przyczyny oraz wprowadzono odpowiednie środki naprawcze lub zapobiegawcze;

j) wprowadzono ustalenia dotyczące prospektywnej oceny planowanych zmian i ich zatwierdzania przed wdrożeniem, z uwzględnieniem mających zastosowanie wymogów regulacyjnych, a także oceny wprowadzonych zmian (system kontroli zmian);

k) żadne materiały nie były zwalniane ani stosowane przed pomyślnym zakończeniem oceny przez jednostkę ds. jakości, chyba że istnieją odpowiednie systemy umożliwiające takie stosowanie;

l) wprowadzono procedury umożliwiające terminowe informowanie kierownictwa o kontrolach regulacyjnych, poważnych uchybieniach w zakresie dobrej praktyki wytwarzania, wadach produktu i powiązanych działaniach;

m) wdrożono proces inspekcji wewnętrznych lub kontroli jakości, w ramach którego regularnie ocenia się skuteczność systemu zarządzania jakością.

Artykuł 6

Obowiązki jednostki ds. jakości

1. Jednostka ds. jakości jest odpowiedzialna zarówno za zapewnienie jakości, jak i za kontrolę jakości.

2. Obowiązki jednostki ds. jakości obejmują między innymi następujące elementy:

a) zwolnienie lub odrzucenie substancji czynnych i ich produktów pośrednich;

b) ustanowienie systemu zwalniania lub odrzucania surowców, produktów pośrednich, materiałów opakowaniowych oraz materiałów do oznakowania opakowań;

c) przegląd zapisów serii produkcyjnej oraz kontroli laboratoryjnej pod kątem krytycznych parametrów procesu przed zwolnieniem substancji czynnej;

d) zatwierdzenie:

(i) specyfikacji i wzorcowych instrukcji produkcji;

(ii) procedur wpływających na jakość substancji czynnych lub ich produktów pośrednich;

(iii) producentów kontraktowych produktów pośrednich i substancji czynnych;

(iv) zmian, które mogą mieć wpływ na jakość substancji czynnej lub jej produktów pośrednich;

e) przegląd i zatwierdzenie wszystkich odpowiednich dokumentów dotyczących jakości;

f) zapewnienie, aby:

(i) krytyczne odchylenia były wyjaśniane w drodze postępowania i rozwiązywane;

(ii) przeprowadzano inspekcje wewnętrzne lub audyty wewnętrzne;

(iii) skargi dotyczące jakości były wyjaśniane w drodze postępowania i rozstrzygane;

(iv) stosowano skuteczne systemy do utrzymania i kalibracji krytycznego sprzętu;

(v) materiały były odpowiednio testowane, a wyniki zgłaszane;

(vi) w stosownych przypadkach – dostępne były dane dotyczące stabilności umożliwiające ponowne badanie substancji czynnych lub produktów pośrednich;

g) przeprowadzanie przeglądów jakości produktu, o których mowa w art. 8.

3. Obowiązki jednostki ds. jakości są dokumentowane na piśmie i nie podlegają delegowaniu.

Artykuł 7

Obowiązki jednostki produkcyjnej

Obowiązki związane z działalnością produkcyjną są dokumentowane na piśmie i obejmują co najmniej następujące elementy:

— przygotowywanie, przegląd, zatwierdzanie i dystrybucję instrukcji produkcji substancji czynnych lub ich produktów pośrednich zgodnie z pisemnymi procedurami,

— produkcję substancji czynnych, a w stosownych przypadkach także produktów pośrednich, zgodnie z uprzednio zatwierdzonymi instrukcjami,

— przegląd wszystkich zapisów produkcji serii oraz zapewnienie, by zostały one wypełnione i podpisane,

— zgłaszanie i ocenę wszystkich odchyleń w produkcji, prowadzenie postępowań wyjaśniających w sprawie krytycznych odchyleń oraz dokumentowanie wniosków,

— czyszczenie, a w stosownych przypadkach dezynfekcję pomieszczeń produkcyjnych,

— przeprowadzanie kalibracji i prowadzenie zapisów tych kalibracji,

— utrzymanie pomieszczeń i konserwację sprzętu oraz prowadzenie zapisów dotyczących działań związanych z konserwacją,

— przegląd i zatwierdzenie protokołów walidacji i sprawozdań dotyczących walidacji,

— ocenę proponowanych zmian w zakresie produktu, procesu lub sprzętu,

— zapewnienie kwalifikacji nowych i zmodyfikowanych obiektów i sprzętu.

Artykuł 8

Przeglądy jakości produktu

1. Przeglądy jakości produktu są przeprowadzane i dokumentowane corocznie w odniesieniu do każdej substancji czynnej, z uwzględnieniem poprzednich przeglądów, i obejmują co najmniej przegląd następujących elementów:

a) krytycznych kontroli wewnątrzprocesowych i krytycznych wyników badań substancji czynnych;

b) wszystkich serii, które nie spełniły ustalonych specyfikacji;

c) wszystkich krytycznych odchyleń lub niezgodności oraz postępowań wyjaśniających w ich sprawie;

d) wszystkich zmian wprowadzonych w procesie wytwarzania lub metodach analitycznych;

e) wyników programu monitorowania stabilności;

f) wszystkich związanych z jakością zwrotów, skarg i przypadków wycofania z używania;

g) adekwatności działań naprawczych.

2. Wyniki przeglądu jakości produktu ocenia i sprawdza się pod kątem konieczności przeprowadzenia działań naprawczych lub zapobiegawczych. Powody podjęcia działań naprawczych muszą być dokumentowane, a realizacja uzgodnionych działań naprawczych odbywa się w sposób terminowy i skuteczny.

Artykuł 9

Inspekcja wewnętrzna

1. W celu monitorowania wdrażania ustaleń dotyczących personelu, pomieszczeń, sprzętu, dokumentacji, produkcji, kontroli jakości, systemu zarządzania jakością, zwolnienia serii oraz ustaleń dotyczących rozpatrywania skarg dotyczących jakości i przypadków wycofania z używania przeprowadzane są regularne inspekcje wewnętrzne.

2. Inspekcje wewnętrzne pozwalają zweryfikować odpowiedniość ustaleń, o których mowa w ust. 1, zapewniając, aby substancje czynne spełniały wymagane normy jakości i były zgodne z dobrą praktyką wytwarzania.

3. Inspekcje wewnętrzne są dokumentowane. Sprawozdania zawierają zgłoszone uwagi oraz, w stosownych przypadkach, propozycje środków naprawczych. Dokumentowane są również działania podjęte w późniejszym terminie.

ROZDZIAŁ III

PERSONEL

Artykuł 10

Ogólne wymogi dotyczące personelu

1. Każde miejsce wytwarzania musi dysponować wystarczającą liczbą pracowników posiadających niezbędne kwalifikacje i doświadczenie praktyczne, odpowiednie do planowanych działań. Indywidualne obowiązki pracowników muszą zostać jasno określone.

2. Konsultanci muszą posiadać odpowiednie wykształcenie, przeszkolenie oraz doświadczenie w zakresie doradztwa w dziedzinie określonej przy ich zatrudnieniu. Należy prowadzić zapisy dotyczące kwalifikacji i rodzaju usług świadczonych przez konsultantów.

Artykuł 11

Szkolenia

1. Cały personel przechodzi szkolenie wstępne i okresowe związane z przydzielonymi zadaniami. Personel, który wykonuje swoje obowiązki w obszarach produkcji, przechowywania lub w laboratoriach kontroli, przechodzi szkolenie w zakresie systemu zarządzania jakością oraz dobrej praktyki wytwarzania. Personel pracujący w obszarach, w których zanieczyszczenie stanowi zagrożenie, takich jak obszary czyste lub obszary, w których wykorzystuje się wysoce aktywne, toksyczne, zakaźne lub uczulające materiały, przechodzi specjalne szkolenie. Szkolenie obejmuje również programy higieny, o których mowa w art. 12.

2. Praktyczna skuteczność szkolenia podlega okresowej ocenie. Należy przechowywać zapisy szkoleń.

Artykuł 12

Higiena

1. Ustanawia się szczegółowe programy higieny dostosowane do poszczególnych potrzeb w miejscu wytwarzania. Takie programy obejmują procedury odnoszące się do zdrowia, praktyk higienicznych i odzieży personelu. Szczególną uwagę zwraca się na środki higieny niezbędne do wytwarzania sterylnych i biologicznych produktów leczniczych. Każda osoba wchodząca do obszaru produkcyjnego i obszaru kontrolowanego musi ściśle przestrzegać procedur dotyczących higieny.

2. Osoby dotknięte chorobą zakaźną lub mające otwarte zmiany patologiczne na odsłoniętych częściach ciała nie mogą uczestniczyć w działaniach, które mogłyby zagrozić bezpieczeństwu lub jakości substancji czynnych.

3. Każda osoba wchodząca do obszarów wytwarzania musi nosić odzież ochronną odpowiednią do wykonywanych czynności, którą zmienia w razie potrzeby. Odzież i jej jakość muszą być dostosowane do procesu i klasy czystości obszaru roboczego. Odzież ta musi być noszona w taki sposób, aby chronić produkt przed zanieczyszczeniem.

4. Należy unikać bezpośredniego kontaktu operatora z nieosłoniętym produktem oraz z każdą częścią sprzętu mającą kontakt z produktem.

5. Zabrania się jedzenia, picia, żucia, palenia lub przechowywania żywności, napojów, materiałów do palenia w obszarze produkcyjnym i obszarze przechowywania.

ROZDZIAŁ IV

POMIESZCZENIA

Artykuł 13

Ogólne wymogi dotyczące pomieszczeń

1. Pomieszczenia wykorzystywane do wytwarzania substancji czynnych muszą być przystosowane do zamierzonych działań. W szczególności pomieszczenia muszą być zaprojektowane lub dostosowane, wyposażone, eksploatowane, czyszczone i konserwowane w sposób minimalizujący możliwość zanieczyszczeń zewnętrznych, zanieczyszczeń krzyżowych, ryzyko błędów oraz wszelkiego niekorzystnego wpływu na jakość substancji czynnych.

2. Przepływ materiałów i personelu w obrębie pomieszczeń musi zostać zaprojektowany w sposób zapobiegający pomyłkom lub zanieczyszczeniom.

3. Specjalnie wydzielone obszary lub systemy kontroli stosuje się na potrzeby następujących działań:

a) odbioru, identyfikacji, pobierania próbek i kwarantanny przychodzących materiałów do czasu ich zwolnienia lub odrzucenia;

b) czynności wytwarzania;

c) działań laboratoryjnych;

d) działań związanych z pakowaniem i oznakowaniem opakowań;

e) kwarantanny przed zwolnieniem lub odrzuceniem substancji czynnych i ich produktów pośrednich;

f) pobierania próbek substancji czynnych i ich produktów pośrednich;

g) przechowywania zwolnionych materiałów;

h) przechowywania odrzuconych materiałów przed ich dalszym rozmieszczeniem (np. zwrotem, powtórnym przetwarzaniem lub zniszczeniem).

4. Personelowi zapewnia się odpowiednie umywalnie i toalety. Umywalnie muszą być utrzymywane w czystości i być wyposażone odpowiednio w ciepłą i zimną wodę, mydło lub detergent oraz suszarki do rąk lub ręczniki jednorazowe. Umywalnie i toalety muszą być oddzielone od obszarów wytwarzania.

5. W stosownych przypadkach zapewnia się odpowiednie pomieszczenia umożliwiające wzięcie prysznica lub zmianę odzieży.

6. Obszary i działania laboratoryjne muszą być zasadniczo oddzielone od obszarów produkcyjnych.

7. Na zasadzie odstępstwa od ust. 6 obszary laboratoryjne mogą znajdować się na obszarach produkcyjnych, o ile spełnione są następujące warunki:

a) działania prowadzone w ramach procesu produkcji nie wpływają niekorzystnie na dokładność pomiarów laboratoryjnych;

b) laboratorium i prowadzone w nim działania nie mają negatywnego wpływu na proces produkcji ani na substancje czynne lub ich produkty pośrednie.

8. Wszystkie instalacje wspomagające wpływające na jakość produktu muszą być kwalifikowane i monitorowane (np. para, gazy, sprężone powietrze, ogrzewanie, wentylacja i klimatyzacja). W przypadku przekroczenia limitów dotyczących tych instalacji wspomagających podejmowane są odpowiednie działania. Muszą być dostępne rysunki techniczne w odniesieniu do tych instalacji wspomagających.

9. W stosownych przypadkach zapewnia się odpowiednią wentylację, filtrację powietrza oraz instalacje wyciągowe. Instalacje te są zaprojektowane i skonstruowane w taki sposób, aby zminimalizować ryzyko zanieczyszczenia i zanieczyszczenia krzyżowego, oraz obejmują sprzęt do kontroli ciśnienia powietrza, mikroorganizmów, w stosownych przypadkach, pyłu, wilgotności i temperatury, stosownie do etapu wytwarzania. Szczególną uwagę w celu zminimalizowania ryzyka zanieczyszczenia i zanieczyszczenia krzyżowego zwraca się na obszary, w których substancje czynne są narażone na działanie środowiska.

10. Jeśli powietrze jest recyrkulowane do obszarów produkcyjnych, wprowadza się odpowiednie środki w celu kontroli ryzyka zanieczyszczenia i zanieczyszczenia krzyżowego.

11. Zamontowane na stałe rurociągi muszą zostać odpowiednio zidentyfikowane poprzez oznakowanie poszczególnych linii, prowadzenie dokumentacji, wdrożenie komputerowych systemów kontroli lub za pomocą środków alternatywnych.

12. Odpływy muszą mieć odpowiednie wymiary i, w stosownych przypadkach, być wyposażone w przerwę powietrzną lub odpowiednie urządzenie zapobiegające przepływowi zwrotnemu.

13. We wszystkich obszarach zapewnia się odpowiednie oświetlenie, aby ułatwić czyszczenie, konserwację i właściwą obsługę.

14. Ścieki, odpady oraz inne pozostałości z budynków i ich najbliższego otoczenia muszą być usuwane w sposób bezpieczny, terminowy i higieniczny. Pojemniki na odpady i rury do ich odprowadzania muszą być wyraźnie oznakowane.

15. Dla każdego miejsca wytwarzania przygotowuje się plan technologii zakładu, który zawiera ogólny opis pomieszczeń, prowadzonej tam działalności oraz wdrożonego systemu jakości. Plan technologii zakładu musi być zgodny ze wzorem określonym w załączniku VI do rozporządzenia wykonawczego (UE) 2025/2091 w sprawie dobrej praktyki wytwarzania weterynaryjnych produktów leczniczych.

Artykuł 14

Woda

1. Woda wykorzystywana w procesie wytwarzania substancji czynnych musi nadawać się do zamierzonego zastosowania.

2. Woda wykorzystywana w procesie wytwarzania substancji czynnych musi mieć co najmniej jakość wody pitnej, chyba że uzasadniono inaczej.

3. Jeżeli jakość wody pitnej jest niewystarczająca do zapewnienia odpowiedniej jakości substancji czynnej i potrzebne są bardziej rygorystyczne specyfikacje jakości wody, określa się odpowiednie specyfikacje dotyczące właściwości fizycznych, chemicznych, mikrobiologicznych, organizmów niepożądanych i endotoksyn.

4. Jeżeli woda wykorzystywana do wytwarzania substancji czynnych jest przetwarzana przez producenta w celu uzyskania określonej jakości, stosowany proces podlega walidacji i monitorowaniu, a limity działania ustala się w celu zapewnienia odpowiedniej jakości wody.

5. Woda wykorzystywana na końcowych etapach izolacji i oczyszczania w procesie wytwarzania niesterylnej substancji czynnej przeznaczonej do wytworzenia sterylnego weterynaryjnego produktu leczniczego musi być monitorowana i kontrolowana pod kątem całkowitej liczby drobnoustrojów, organizmów niepożądanych i endotoksyn.

Artykuł 15

Izolacja od otaczającego środowiska – ochrona

1. O ile nie zostaną ustanowione i utrzymane zwalidowane procedury inaktywacji i czyszczenia, w przypadku materiałów o charakterze zakaźnym lub wysokiej aktywności farmakologicznej bądź toksyczności stosuje się specjalne obszary produkcyjne.

2. Ustanawia się i wdraża odpowiednie środki zapobiegające zanieczyszczeniu krzyżowemu między innymi w związku z przemieszczaniem się personelu lub materiałów z jednego obszaru do drugiego.

3. Działalność produkcyjna (w tym ważenie, mielenie lub pakowanie) wysoce toksycznych materiałów niefarmaceutycznych, takich jak produkty biobójcze i środki ochrony roślin, nie może odbywać się w pomieszczeniach wykorzystywanych do wytwarzania substancji czynnych.

4. Postępowanie z wysoce toksycznymi materiałami niefarmaceutycznymi oraz ich przechowywanie musi odbywać się w pomieszczeniach oddzielnych od tych, w których znajdują się substancje czynne.

5. W celu określenia konieczności oraz zakresu wykorzystania obszarów produkcyjnych do wytwarzania wielu substancji czynnych oraz ograniczenia ryzyka zanieczyszczenia stosuje się kompleksowy i skuteczny system jakości obejmujący odpowiednie kontrole jakości i zarządzanie ryzykiem w zakresie jakości.

Artykuł 16

Sanityzacja i konserwacja

1. Ustanawia się procedury pisemne określające osoby odpowiedzialne za sanityzację i opisujące harmonogramy czyszczenia, metody, sprzęt i materiały, które należy stosować do czyszczenia budynków i pomieszczeń.

2. Ustanawia się procedury pisemne dotyczące stosowania odpowiednich rodentycydów, insektycydów, fungicydów, fumigantów, środków czyszczących i służących do sanityzacji w celu zapobiegania zanieczyszczeniu sprzętu, surowców, materiałów opakowaniowych lub materiałów do oznakowania opakowań, substancji czynnych lub ich produktów pośrednich.

ROZDZIAŁ V

SPRZĘT

Artykuł 17

Projekt i konstrukcja

1. Sprzęt wykorzystywany w działaniach wytwórczych podczas wytwarzania substancji czynnych lub ich produktów pośrednich musi:

a) być odpowiednio zaprojektowany, mieć właściwe wymiary oraz być odpowiednio zlokalizowany i kwalifikowany do zamierzonego zastosowania;

b) być czyszczony, poddawany sanityzacji (w razie potrzeby) oraz konserwacji;

c) być skonstruowany w sposób, który zapobiega wpływowi powierzchni kontaktujących się z produktem na jakość produktów w stopniu wykraczającym poza ustalone specyfikacje dotyczące substancji czynnej;

d) być używany w ramach swojego kwalifikowanego zakresu roboczego.

2. Główny sprzęt i zainstalowane na stałe linie przetwarzania wykorzystywane podczas wytwarzania substancji czynnych lub ich produktów pośrednich muszą być odpowiednio oznakowane.

3. Substancje niezbędne do działania sprzętu używanego w działaniach wytwórczych, takie jak smary, płyny grzewcze lub ciecze chłodzące, nie mogą mieć kontaktu z substancjami czynnymi lub ich produktami pośrednimi. Odchylenia od tego wymogu poddaje się ocenie w celu sprawdzenia, czy nie mają one negatywnego wpływu na funkcjonalność substancji czynnych lub ich produktów pośrednich. Tam, gdzie jest to możliwe, podczas eksploatacji sprzętu wykorzystywanego w działaniach wytwórczych stosuje się smary i oleje o jakości spożywczej.

4. W stosownych przypadkach stosuje się sprzęt zamknięty lub środki ochrony. W przypadku korzystania ze sprzętu otwartego lub okresowo otwieranego wprowadza się odpowiednie środki ostrożności w celu zminimalizowania ryzyka zanieczyszczenia.

5. Producent dopilnowuje, aby przechowywane były aktualne rysunki techniczne dotyczące sprzętu wykorzystywanego w działaniach wytwórczych oraz instalacji krytycznych, takich jak oprzyrządowanie i instalacje wspomagające.

Artykuł 18

Konserwacja i czyszczenie

1. Producenci ustanawiają:

a) harmonogramy i procedury, w tym podział obowiązków, dotyczące konserwacji sprzętu wykorzystywanego w działaniach wytwórczych;

b) pisemne procedury czyszczenia sprzętu i jego późniejszego dopuszczenia do stosowania w procesie wytwarzania substancji czynnych i ich produktów pośrednich.

2. Procedury czyszczenia muszą być wystarczająco szczegółowe, aby umożliwić czyszczenie każdego rodzaju sprzętu w sposób powtarzalny i skuteczny, a także muszą zawierać opis następujących elementów:

a) podziału obowiązków w zakresie czyszczenia sprzętu;

b) harmonogramów czyszczenia, w tym, w stosownych przypadkach, harmonogramów sanityzacji;

c) metod i materiałów, w tym rozcieńczania środków czyszczących stosowanych do czyszczenia sprzętu;

d) instrukcji demontażu i ponownego montażu każdego elementu sprzętu w celu zapewnienia właściwego czyszczenia, w stosownych przypadkach;

e) instrukcji dotyczących usunięcia lub zatarcia poprzedniej identyfikacji serii;

f) instrukcji dotyczących ochrony czystego sprzętu przed zanieczyszczeniem przed jego użyciem;

g) kontroli czystości sprzętu bezpośrednio przed jego użyciem, jeżeli jest to możliwe;

h) maksymalnego czasu, jaki może upłynąć między zakończeniem przetwarzania a czyszczeniem sprzętu, w stosownych przypadkach.

3. Sprzęt i przyrządy są czyszczone, przechowywane oraz, w stosownych przypadkach, poddawane sanityzacji lub sterylizacji w celu zapobieżenia zanieczyszczeniu lub przeniesieniu materiału, który mógłby wpłynąć na jakość substancji czynnych lub ich produktów pośrednich w stopniu wykraczającym poza ich ustalone specyfikacje.

4. Jeżeli sprzęt jest przeznaczony do wytwarzania ciągłego lub kampanijnego kolejnych serii tej samej substancji czynnej lub jej produktu pośredniego, musi on być czyszczony w odpowiednich odstępach czasu, aby zapobiec gromadzeniu się i przenoszeniu zanieczyszczeń.

5. Sprzęt, który nie jest przeznaczony do wytwarzania ciągłego ani kampanijnego kolejnych serii tej samej substancji czynnej lub jej produktu pośredniego, musi być czyszczony pomiędzy wytwarzaniem różnych materiałów, aby zapobiec zanieczyszczeniu krzyżowemu.

6. Określa się kryteria akceptacji pozostałości oraz wyboru procedur czyszczenia i środków czyszczących oraz dokumentuje powody ich wyboru.

7. Sprzęt oznacza się pod względem zawartości i stanu czystości.

Artykuł 19

Kalibracja

1. Producenci zapewniają spełnienie następujących wymogów:

a) sprzęt wykorzystywany do przeprowadzania kontroli, ważenia, pomiaru, monitorowania i badań, który ma kluczowe znaczenie dla zapewnienia jakości substancji czynnych lub ich produktów pośrednich, musi być kalibrowany zgodnie z procedurami pisemnymi oraz określonym harmonogramem;

b) kalibracje sprzętu przeprowadza się z wykorzystaniem norm zgodnych z normami certyfikowanymi, o ile są one dostępne;

c) przechowuje się zapisy dotyczące kalibracji, o których mowa w lit. b);

d) status kalibracji sprzętu, który ma kluczowe znaczenie dla zapewnienia jakości substancji czynnych lub ich produktów pośrednich, jest znany i możliwy do zweryfikowania;

e) nie stosuje się przyrządów, które nie spełniają kryteriów kalibracji.

2. Przeprowadza się postępowania wyjaśniające dotyczące odchyleń od certyfikowanych norm kalibracji sprzętu krytycznego w celu określenia potencjalnego wpływu na jakość substancji czynnych lub ich produktów pośrednich wytwarzanych z użyciem danego sprzętu od czasu ostatniej udanej kalibracji.

Artykuł 20

Systemy skomputeryzowane

1. Systemy skomputeryzowane związane z dobrymi praktykami wytwarzania substancji czynnych podlegają walidacji z uwzględnieniem różnorodności, złożoności i krytyczności systemu skomputeryzowanego.

2. Odpowiednia kwalifikacja instalacyjna oraz kwalifikacja operacyjna muszą wykazać odpowiedniość sprzętu komputerowego i oprogramowania do realizacji przypisanych zadań.

3. Dostępne na rynku oprogramowanie, które zostało zakwalifikowane, nie wymaga takiego samego poziomu testowania jak oprogramowanie niedostępne na rynku. W przypadku gdy istniejący system skomputeryzowany nie zostaje zwalidowany w momencie instalacji, przeprowadza się walidację retrospektywną, jeżeli dostępna jest odpowiednia dokumentacja.

4. Systemy skomputeryzowane muszą posiadać mechanizmy kontrolne zapobiegające nieuprawnionemu dostępowi, zmianom danych oraz wybrakowaniu danych. Wszelkie zmiany danych muszą być rejestrowane i poddawane przeglądowi w ramach ścieżki audytu.

5. Dostępne muszą być pisemne procedury obsługi i konserwacji systemów skomputeryzowanych.

6. W przypadku ręcznego wprowadzania danych krytycznych drugi operator lub sam system przeprowadzają dodatkową kontrolę poprawności wprowadzonych danych.

7. Incydenty związane z systemami skomputeryzowanymi, które mogą mieć wpływ na jakość substancji czynnych lub ich produktów pośrednich lub na wiarygodność zapisów lub wyników badań, muszą być rejestrowane i wyjaśniane w drodze postępowania wyjaśniającego.

8. Zmiany w systemie skomputeryzowanym wprowadza się zgodnie z procedurą kontroli zmian i w stosownych przypadkach – są one formalnie zatwierdzane, dokumentowane i badane. Należy prowadzić zapisy wszystkich zmian w systemie skomputeryzowanym, w tym modyfikacji i ulepszeń sprzętu, oprogramowania oraz wszelkich innych krytycznych elementów systemu. Zapisy te muszą wykazać, że system skomputeryzowany jest utrzymywany w stanie zwalidowanym.

9. Należy wprowadzić system tworzenia kopii zapasowych, który zapobiega trwałej utracie zapisów w wyniku awarii lub uszkodzenia systemu skomputeryzowanego.

10. Należy zapewnić ochronę danych w odniesieniu do wszystkich systemów skomputeryzowanych.

11. Oprócz wykorzystania systemu skomputeryzowanego możliwe jest rejestrowanie danych za pomocą innych środków.

ROZDZIAŁ VI

DOKUMENTACJA

Artykuł 21

System dokumentacji

1. Ustanawia się i utrzymuje system dokumentacji odpowiedni do osiągnięcia celów systemu zarządzania jakością.

2. System dokumentacji obejmuje w sposób kompleksowy instrukcje i specyfikacje związane z wytwarzaniem substancji czynnych i ich produktów pośrednich, jak również inną dokumentację istotną dla systemu zarządzania jakością, a także umożliwia prowadzenie zapisów dotyczących działań, które mogą bezpośrednio lub pośrednio wpływać na jakość substancji czynnych lub ich produktów pośrednich. System dokumentacji określa okres przechowywania każdego dokumentu lub zapisu.

3. Wszystkie zapisy dotyczące produkcji, kontroli i dystrybucji serii przechowuje się co najmniej przez rok po upływie terminu ważności serii.

4. Na zasadzie odstępstwa od ust. 3 zapisy dotyczące substancji czynnych z terminami ponownego badania przechowuje się przez co najmniej trzy lata po zakończeniu dystrybucji serii.

5. Treść dokumentów musi być jednoznaczna i aktualizowana na bieżąco.

6. Dokumentacja może być przechowywana w różnych formach, a wymogi określone w niniejszym rozdziale mają zastosowanie niezależnie od formy. W przypadku korzystania z nośników elektronicznych, fotograficznych, nagrań wideo lub innych systemów przetwarzania danych w pierwszej kolejności walidacji poddaje się odpowiednie systemy, aby zagwarantować, że są one odpowiednie do prawidłowego przechowywania danych przez wymagany okres.

7. Jeżeli do przechowywania specyfikacji, instrukcji, procedur lub zapisów stosuje się techniki redukcji, takie jak mikrofilmowanie lub zapisy elektroniczne, zapewnia się łatwy dostęp do odpowiedniego sprzętu do ich odczytu oraz do urządzeń umożliwiających wykonanie kopii w formie papierowej.

8. W okresie przechowywania dokumenty i zapisy muszą być łatwo dostępne w zakładzie, w którym wykonano działania opisane w tych dokumentach i zapisach.

9. Podpisy elektroniczne w dokumentach i zapisach są uwierzytelniane i zabezpieczane.

Artykuł 22

Specyfikacje

1. Określa się i ustanawia specyfikacje w odniesieniu do:

a) surowców;

b) produktów pośrednich;

c) substancji czynnych;

d) materiałów do oznakowania opakowania i materiałów opakowaniowych.

2. Ustanawia się specyfikacje w odniesieniu do wszelkich innych materiałów używanych podczas wytwarzania substancji czynnych oraz ich produktów pośrednich, które to materiały mogą mieć krytyczny wpływ na jakość tych substancji czynnych i produktów pośrednich.

3. Ustanawia się i dokumentuje kryteria akceptacji dotyczące kontroli wewnątrzprocesowych.

Artykuł 23

Zapisy dotyczące czyszczenia, konserwacji i użytkowania sprzętu

1. Należy prowadzić zapisy dotyczące użytkowania, czyszczenia, sanityzacji, sterylizacji oraz konserwacji głównego sprzętu. Zapisy te obejmują:

a) datę oraz, w stosownych przypadkach, godzinę;

b) produkt oraz numer serii każdej przetwarzanej serii na sprzęcie;

c) osobę odpowiedzialną za przeprowadzenie czyszczenia i konserwacji.

2. Indywidualne zapisy dotyczące sprzętu nie są wymagane w przypadku sprzętu przeznaczonego do wytwarzania tylko jednej substancji czynnej lub jej produktu pośredniego, pod warunkiem że serie następują po sobie w możliwej do zidentyfikowania kolejności.

3. Dokumentacja dotycząca użytkowania, czyszczenia, sanityzacji lub sterylizacji oraz konserwacji głównego sprzętu może stanowić część zapisu produkcji serii albo być przechowywana oddzielnie.

Artykuł 24

Zapisy dotyczące surowców, produktów pośrednich, oznakowania opakowania i materiałów opakowaniowych substancji czynnych

1. Należy prowadzić odpowiednie zapisy umożliwiające prześledzenie całej historii serii.

2. Zapisy dotyczące odbioru i przetwarzania serii prowadzi się w odniesieniu do każdej dostawy materiałów używanych w procesie wytwarzania, w tym surowców, produktów pośrednich oraz materiałów do oznakowania opakowania i materiałów opakowaniowych. Zapisy te obejmują:

a) nazwę producenta dostarczonego materiału;

b) dane identyfikacyjne i wielkość każdej dostawy w odniesieniu do każdej serii surowców, produktów pośrednich lub materiałów do oznakowania opakowania i materiałów opakowaniowych substancji czynnych;

c) nazwę dostawcy;

d) numer identyfikacyjny dostawcy;

e) numer identyfikacyjny nadany przy odbiorze i datę odbioru;

f) wyniki wszelkich przeprowadzonych testów lub badań oraz wnioski z tych testów i badań;

g) zapisy dotyczące wykorzystania materiałów;

h) dokumentację badania i przeglądu materiałów do oznakowania opakowania i materiałów opakowaniowych substancji czynnych pod kątem zgodności z ustalonymi specyfikacjami;

i) ostateczną decyzję dotyczącą odrzuconych surowców, produktów pośrednich lub materiałów do oznakowania opakowania i materiałów opakowaniowych substancji czynnych.

3. Oznakowania wzorcowe zachowuje się w celu porównania ich z wydanymi oznakowaniami.

Artykuł 25

Wzorcowe instrukcje produkcji

1. Wzorcowe instrukcje produkcji każdej substancji czynnej i jej produktu pośredniego muszą być przygotowywane, datowane i podpisywane przez jedną osobę oraz niezależnie sprawdzane, datowane i podpisywane przez osobę w jednostce ds. jakości.

2. Wzorcowe instrukcje produkcji, o których mowa w ust. 1, zawierają:

a) nazwę wytwarzanej substancji czynnej lub jej produktu pośredniego oraz, w stosownych przypadkach, identyfikacyjny kod referencyjny dokumentu;

b) pełny wykaz surowców i produktów pośrednich oznaczonych nazwami lub kodami wystarczająco szczegółowymi do określenia wszelkich szczególnych cech jakości;

c) dokładne określenie ilości lub proporcji każdego surowca lub produktu pośredniego, który ma być użyty, w tym jednostki miary. W przypadku gdy ilość nie jest ustalona, należy uwzględnić obliczenia każdej wielkości serii lub wielkości produkcji. W uzasadnionych przypadkach uwzględnia się zmiany w ilościach użytych surowców lub produktów pośrednich;

d) miejsce produkcji i główny sprzęt produkcyjny, który musi być użyty;

e) szczegółowe instrukcje dotyczące produkcji, w tym:

— sekwencje, które należy zastosować,

— zakresy parametrów procesu, które należy stosować,

— instrukcje pobierania próbek i kontrole wewnątrzprocesowe wraz z ich kryteriami akceptacji, w stosownych przypadkach,

— terminy zakończenia poszczególnych etapów przetwarzania i, w stosownych przypadkach, całego procesu,

— oczekiwane zakresy wydajności na odpowiednich etapach przetwarzania lub w odpowiednim czasie,

— w stosownych przypadkach, specjalne uwagi i środki ostrożności, których należy przestrzegać, lub odniesienia do nich,

— instrukcje przechowywania substancji czynnej lub jej produktu pośredniego w celu zapewnienia ich przydatności do użytku, w tym, w stosownych przypadkach, materiały do oznakowania opakowania i materiały opakowaniowe oraz specjalne warunki przechowywania z ograniczeniami czasowymi.

Artykuł 26

Zapisy produkcji i kontroli serii

1. Dla każdej substancji czynnej i jej produktu pośredniego przygotowuje się zapisy produkcji serii. Wspomniane zapisy produkcji serii:

a) w odniesieniu do każdej serii zawierają pełne informacje, o których mowa w ust. 2;

b) muszą być sprawdzane przed wydaniem zapisu, aby zagwarantować, że jest to właściwa wersja i czytelna, dokładna reprodukcja odpowiednich wzorcowych instrukcji produkcji;

c) zawierają odniesienie do wzorcowych instrukcji produkcji używanych w przypadku, gdy zapis produkcji serii jest tworzony z oddzielnej części wzorcowych instrukcji produkcji;

d) muszą być opatrzone niepowtarzalnym numerem serii lub numerem identyfikacyjnym oraz opatrzone datą i podpisem w momencie wydania. W przypadku wytwarzania ciągłego kod produktu wraz z datą i godziną może służyć jako niepowtarzalny identyfikator do czasu przydzielenia ostatecznego numeru.

2. Zapisy produkcji i kontroli serii obejmują:

a) daty oraz, w stosownych przypadkach, godziny produkcji i kontroli;

b) wskazanie używanego sprzętu głównego (np. reaktorów, suszarek, młynów itp.);

c) szczegółową identyfikację każdej serii, w tym masę, objętość oraz numery serii surowców, produktów pośrednich lub jakichkolwiek powtórnie przetworzonych materiałów używanych podczas wytwarzania;

d) zarejestrowane wartości krytycznych parametrów procesu;

e) przeprowadzone procesy pobierania próbek;

f) podpisy osób przeprowadzających oraz bezpośrednio nadzorujących lub sprawdzających każdy krytyczny etap operacji;

g) wyniki kontroli wewnątrzprocesowych i badań laboratoryjnych;

h) wydajność w odpowiednich fazach lub okresach;

i) opis opakowania i oznakowania opakowania substancji czynnej lub jej produktu pośredniego;

j) wzór oznakowania substancji czynnej lub jej produktu pośredniego, jeśli oznakowanie będzie umieszczane na opakowaniach handlowych;

k) wszelkie odchylenia od procedur i instrukcji lub wszelkie nietypowe zdarzenia, które mogłyby mieć wpływ na wytwarzanie lub badanie substancji czynnej, ich ocena, przeprowadzone postępowania wyjaśniające (w stosownych przypadkach) lub odniesienie do dokumentacji tego postępowania, jeśli jest ona przechowywana oddzielnie;

l) wyniki badań warunkujących zwolnienie.

3. Ustanawia się i stosuje pisemne procedury dotyczące postępowań wyjaśniających prowadzonych w przypadku wystąpienia krytycznych odchyleń od procedur i instrukcji lub wszelkich nietypowych zdarzeń, które mogłyby mieć wpływ na wytwarzanie lub badanie substancji czynnej lub niezgodność serii substancji czynnej lub jej produktu pośredniego ze specyfikacjami. Takie postępowanie obejmuje także inne serie, które mogą być związane z tym odchyleniem lub brakiem zgodności.

Artykuł 27

Zapisy kontroli laboratoryjnej

1. Zapisy kontroli laboratoryjnej przygotowuje się w odniesieniu do każdej substancji czynnej. Te zapisy kontroli laboratoryjnej obejmują pełne dane pochodzące ze wszystkich badań przeprowadzonych w celu zapewnienia zgodności z ustalonymi specyfikacjami i normami, w tym z badań i analiz, a w szczególności następujące elementy:

a) opis próbek otrzymanych do badania, w tym nazwę materiału lub źródło, numer serii lub inny charakterystyczny kod identyfikacyjny, datę pobrania próbek oraz, w stosownych przypadkach, wielkość i datę otrzymania próbki do badania;

b) opis lub odniesienie do każdej zastosowanej metody badawczej;

c) wskazanie masy lub objętości próbki użytej do każdego badania zgodnie z opisaną metodą; dane dotyczące przygotowania i badania wzorców odniesienia, odczynników i roztworów wzorcowych lub roztworów wzorcowych lub odniesienie do tych danych w piśmiennictwie;

d) pełny zapis wszystkich surowych danych uzyskanych podczas każdego badania, wraz z wykresami, schematami i widmami z urządzeń laboratoryjnych, odpowiednio opisanymi w celu identyfikacji konkretnego materiału i serii, które zbadano;

e) zapis wszystkich obliczeń przeprowadzonych w związku z badaniem, na przykład jednostek miary, przeliczników i współczynników równoważności;

f) zestawienie wyników badań i ich porównanie z ustalonymi kryteriami akceptacji;

g) podpis osoby, która przeprowadziła każde badanie, oraz daty przeprowadzenia badań;

h) datę i podpis drugiej osoby potwierdzające, że oryginalne zapisy zweryfikowano pod kątem dokładności, kompletności i zgodności z ustalonymi normami.

2. Zapisy kontroli laboratoryjnej zawierają również kompletne zapisy dotyczące:

a) wszystkich modyfikacji ustalonej metody analitycznej;

b) okresowej kalibracji urządzeń laboratoryjnych, aparatury, przyrządów pomiarowych i urządzeń rejestrujących;

c) wszystkich badań stabilności przeprowadzonych na substancjach czynnych;

d) postępowań wyjaśniających związanych z wynikami poza specyfikacją.

Artykuł 28

Przegląd zapisów produkcji serii i zapisów kontroli laboratoryjnej

1. Ustanawia się i stosuje pisemne procedury przeglądu i zatwierdzania zapisów produkcji serii, o których mowa w art. 26, oraz zapisów kontroli laboratoryjnej, o których mowa w art. 27, w celu zapewnienia zgodności substancji czynnej lub jej produktu pośredniego z ustalonymi specyfikacjami przed zwolnieniem serii.

2. Zapisy produkcji i kontroli laboratoryjnej dotyczące niekrytycznych etapów procesu mogą być weryfikowane przez wykwalifikowany personel produkcyjny lub inne jednostki zgodnie z procedurami zatwierdzonymi przez jednostkę ds. jakości.

3. Wszystkie sprawozdania dotyczące odchyleń, postępowań wyjaśniających i wyników poza specyfikacją poddaje się przeglądowi w ramach przeglądu zapisów produkcji serii przed jej zwolnieniem.

4. Jednostka ds. jakości może delegować obowiązki i uprawnienia w zakresie zwalniania produktów pośrednich jednostce produkcyjnej, z wyjątkiem produktów pośrednich wysyłanych na zewnątrz poza kontrolą producenta.

ROZDZIAŁ VII

ZARZĄDZANIE MATERIAŁAMI

Artykuł 29

Postępowanie z materiałami

1. Postępowanie z materiałami, w tym kwestie związane z odbiorem, identyfikacją, kwarantanną, przechowywaniem materiałów, postępowaniem z nimi, pobieraniem próbek, badaniem i zatwierdzaniem lub odrzucaniem materiałów, odbywa się zgodnie z pisemnymi procedurami lub instrukcjami i musi być odpowiednio dokumentowane.

2. Dostawców materiałów wykorzystywanych do wytwarzania substancji czynnej zatwierdza jednostka ds. jakości po ich uprzedniej weryfikacji. W przypadku materiałów krytycznych wymagana jest kwalifikacja dostawców. Poziom nadzoru powinien być proporcjonalny do ryzyka stwarzanego przez poszczególne materiały.

3. Wszystkie materiały są nabywane zgodnie z odpowiednią specyfikacją.

4. W przypadku gdy dostawca materiału krytycznego nie jest producentem tego materiału, nazwa i adres tego producenta muszą być znane producentowi produktu pośredniego lub substancji czynnej.

5. Zmiany źródła dostaw surowców krytycznych traktuje się zgodnie z rozdziałem XIII.

Artykuł 30

Odbiór i kwarantanna przychodzących materiałów

1. Przy odbiorze każdy pojemnik lub grupę pojemników z materiałami bada się wzrokowo pod kątem prawidłowego oznakowania, w tym pod kątem korelacji między nazwą używaną przez dostawcę a nazwą używaną przez producenta, jeżeli są one różne.

2. Przeprowadza się postępowanie wyjaśniające w sprawie uszkodzeń pojemników i wszelkich innych problemów (np. dowodów naruszenia plomby lub integralności opakowania), które mogą mieć negatywny wpływ na jakość materiału.

3. Przychodzące materiały poddaje się fizycznej lub administracyjnej kwarantannie natychmiast po ich odbiorze, do czasu uzyskania zgody osoby odpowiedzialnej na ich zwolnienie, po sprawdzeniu zgodności z odpowiednimi specyfikacjami.

4. Przed umieszczeniem przychodzących materiałów w magazynach (np. rozpuszczalników lub zapasów w silosach) należy te materiały zidentyfikować jako prawidłowe, zbadać, w stosownych przypadkach, oraz zwolnić. Należy ustanowić procedury zapobiegające błędnemu rozładowaniu materiałów w magazynie.

5. W przypadku dostaw produktów luzem realizowanych w cysternach nieprzeznaczonych do tego celu należy upewnić się, że nie doszło do zanieczyszczenia krzyżowego z cysterny. Brak zanieczyszczenia można stwierdzić na podstawie co najmniej jednego z następujących elementów:

— certyfikatu czyszczenia,

— badania pod kątem zanieczyszczeń śladowych,

— audytu dostawcy.

6. Duże pojemniki do przechowywania oraz dostarczone wraz z nimi panele rozdzielcze, przewody napełniające i odprowadzające muszą być odpowiednio oznaczone.

7. Każdemu pojemnikowi lub grupie pojemników z przychodzącymi materiałami przypisuje się niepowtarzalny kod, numer serii lub odbioru, które służą do identyfikacji pojemników. Numer ten wykorzystuje się do zapisywania rozmieszczenia każdej serii.

8. Podczas odbioru i kwarantanny stosuje się system identyfikacji statusu każdej serii.

Artykuł 31

Badanie przychodzących materiałów

1. Przeprowadza się co najmniej jedno badanie w celu weryfikacji tożsamości każdej serii przychodzącego materiału. Zamiast przeprowadzać badanie można skorzystać z certyfikatu analitycznego wydanego przez dostawcę, pod warunkiem że producent posiada system oceny dostawców.

2. Zatwierdzenie dostawcy obejmuje ocenę, która zawiera odpowiednie dowody (np. historię zgodności) na to, że producent konsekwentnie dostarcza materiały zgodne z odpowiednimi specyfikacjami.

3. Przed ograniczeniem własnych badań przychodzących materiałów przeprowadza się pełną analizę co najmniej trzech serii tych materiałów. Pełną analizę przeprowadza się w odpowiednich odstępach czasu i porównuje z certyfikatami analitycznymi wydanymi przez dostawcę.

4. Wiarygodność certyfikatów analitycznych sprawdza się w regularnych odstępach czasu.

5. Na zasadzie odstępstwa od ust. 1 substancje pomocnicze w przetwórstwie, niebezpieczne lub wysoce toksyczne surowce, inne materiały specjalne lub materiały przenoszone do innej jednostki znajdującej się pod kontrolą producenta nie muszą być badane, jeżeli otrzymano certyfikat analityczny wydany przez dostawcę wykazujący, że materiały te są zgodne z ustalonymi specyfikacjami. Przy ustalaniu tożsamości tych materiałów należy dokonać oceny wzrokowej pojemników, oznakowań i zapisów numerów serii. Niewykonanie badań tych materiałów na miejscu musi być uzasadnione i udokumentowane.

Artykuł 32

Pobieranie próbek przychodzących materiałów

1. Personel odpowiedzialny za pobieranie próbek przechodzi szkolenie w zakresie technik i sprzętu do pobierania próbek, ryzyka zanieczyszczenia krzyżowego, środków ostrożności, które należy wprowadzić w odniesieniu do substancji niestabilnych lub sterylnych, potrzeby dokumentowania wszelkich nieoczekiwanych lub nadzwyczajnych okoliczności, jak również innych kwestii związanych z realizacją procedur pobierania próbek.

2. Próbki muszą być reprezentatywne dla serii materiału, z której zostały pobrane. Pobieranie próbek odbywa się zgodnie z pisemnymi procedurami, które określają co najmniej następujące elementy:

a) liczbę pojemników, z których należy pobrać próbki;

b) część pojemnika, z której należy pobrać próbki;

c) wielkość próbki do pobrania z każdego pojemnika.

3. Liczba pojemników, z których należy pobrać próbki, oraz wielkość próbki opierają się na planie pobierania próbek, w którym uwzględnia się następujące elementy:

a) krytyczność przychodzącego materiału;

b) zmienność materiału;

c) historię zgodności dostawcy;

d) wielkość próbki potrzebnej do analizy.

4. Próbki pobiera się w określonych miejscach i zgodnie z procedurami mającymi na celu zapobieganie zanieczyszczeniu pobranego materiału i zanieczyszczeniu innych materiałów.

5. Pojemniki, z których pobierane są próbki, otwiera się ostrożnie, a następnie ponownie zamyka. Należy je oznakować w celu wskazania, że pobrano z nich próbkę.

6. Pojemniki na próbki muszą być oznakowane ze wskazaniem zawartości, numeru serii, daty pobrania próbek oraz pojemników, z których pobrano próbki.

Artykuł 33

Ponowna ocena materiałów

Wszystkie materiały poddaje się ponownej ocenie w celu określenia ich przydatności do użytku (np. po dłuższym okresie przechowywania lub ekspozycji na działanie ciepła lub wilgoci).

ROZDZIAŁ VIII

PRODUKCJA I KONTROLE WEWNĄTRZPROCESOWE

Artykuł 34

Operacje produkcyjne

1. Surowce do wytwarzania substancji czynnych lub ich produktów pośrednich muszą być ważone lub mierzone w odpowiednich warunkach, które nie mają wpływu na ich przydatność do użytku.

2. Wagi i urządzenia pomiarowe muszą mieć odpowiedni zakres pomiarowy i być wystarczająco precyzyjne, aby zapewnić dokładność czynności ważenia.

3. Jeżeli materiał jest dzielony w celu późniejszego wykorzystania w operacjach produkcyjnych, pojemnik, do którego trafia materiał, musi być odpowiedni i oznakowany w sposób umożliwiający dostęp do następujących informacji:

a) nazwa lub kodu materiału;

b) numer odbioru lub kontroli;

c) masa lub objętość materiału w nowym pojemniku;

d) data ponownej oceny lub termin ponownego badania, w stosownych przypadkach.

4. Czynności krytyczne, w tym krytyczne czynności ważenia, pomiaru lub dzielenia, są weryfikowane lub poddawane równoważnej kontroli. Przed użyciem materiałów producent dopilnowuje, aby personel produkcyjny zweryfikował, czy materiały są zgodne ze specyfikacją wymienioną w zapisach produkcji serii w odniesieniu do danej substancji czynnej lub jej produktu pośredniego.

5. Rzeczywistą wydajność porównuje się z oczekiwaną wydajnością na wyznaczonych etapach procesu produkcji. Oczekiwaną wydajność z odpowiednimi zakresami ustala się na podstawie wcześniejszych danych laboratoryjnych, danych dotyczących serii pilotażowej lub danych dotyczących wytwarzania. Przeprowadza się postępowania wyjaśniające dotyczące odchyleń wydajności w odniesieniu do krytycznych etapów procesu w celu określenia ich wpływu lub potencjalnego wpływu na końcową jakość serii, których odchylenie dotyczy.

6. Wszelkie odchylenia wydajności podlegają udokumentowaniu i wyjaśnieniu. Należy przeprowadzić postępowanie wyjaśniające w odniesieniu do wszelkich krytycznych odchyleń.

7. Status przetwarzania głównych jednostek sprzętu wskazuje się na poszczególnych jednostkach sprzętu albo za pomocą odpowiedniej dokumentacji, komputerowych systemów kontroli lub środków alternatywnych.

8. Materiały przeznaczone do powtórnego przetworzenia lub przerobu muszą być odpowiednio kontrolowane, aby zapobiec ich nieuprawnionemu użyciu.

Artykuł 35

Terminy

Jeśli we wzorcowych instrukcjach produkcji określono terminy, to należy ich dotrzymywać w celu zapewnienia jakości substancji czynnych i ich produktów pośrednich. Odchylenia terminów podlegają udokumentowaniu i ocenie.

Artykuł 36

Kontrole wewnątrzprocesowe i pobieranie próbek w trakcie procesu

1. Ustanawia się pisemne procedury monitorowania postępów i kontroli przebiegu etapów przetwarzania, które powodują zmienność jakości substancji czynnych i ich produktów pośrednich. Kontrole wewnątrzprocesowe oraz ich kryteria akceptacji określa się na podstawie informacji uzyskanych na etapie opracowywania lub danych historycznych.

2. Kryteria akceptacji oraz rodzaj i zakres badań mogą zależeć od:

a) charakteru wytwarzanego produktu pośredniego lub wytwarzanej substancji czynnej;

b) prowadzonej reakcji lub realizowanego etapu procesu;

c) stopnia, w jakim proces ten wprowadza zmienność jakości substancji czynnej lub jej produktu pośredniego.

3. Mniej rygorystyczne kontrole wewnątrzprocesowe mogą być właściwe na wczesnych etapach przetwarzania, natomiast bardziej rygorystyczne kontrole mogą być właściwe na późniejszych etapach przetwarzania (np. podczas izolacji i oczyszczania).

4. Krytyczne kontrole wewnątrzprocesowe oraz krytyczne monitorowanie procesu, w tym punkty kontroli i metody, są określane na piśmie i zatwierdzane przez jednostkę ds. jakości.

5. Kontrole wewnątrzprocesowe mogą być przeprowadzane przez wykwalifikowany personel działu produkcji. Proces może zostać dostosowany bez uprzedniego zatwierdzenia przez jednostkę ds. jakości, w przypadku gdy dostosowania te mieszczą się w ramach ustalonych limitów zatwierdzonych przez jednostkę ds. jakości. Wszystkie badania i wyniki podlegają pełnemu udokumentowaniu jako część zapisu produkcji serii.

6. Pisemne procedury opisują metody pobierania próbek przetwarzanych materiałów, produktów pośrednich i substancji czynnych. Procedury te opracowuje się tak, aby zapobiegały zanieczyszczeniu materiału, z którego pobierane są próbki, oraz innych produktów pośrednich lub substancji czynnych. Ustanawia się procedury w celu zapewnienia integralności próbek po ich pobraniu.

7. Przeprowadza się postępowania wyjaśniające związane z wynikami poza specyfikacją.

8. Na zasadzie odstępstwa od ust. 7 postępowania wyjaśniające związane z wynikami poza specyfikacją nie są wymagane w przypadku badań w trakcie procesu, które są przeprowadzane w celu monitorowania lub dostosowywania procesu.

Artykuł 37

Mieszanie serii produktów pośrednich lub substancji czynnych

1. Serie niezgodne ze specyfikacją nie mogą być mieszane z innymi seriami w celu uzyskania zgodności ze specyfikacją.

2. Każda seria włączona do mieszanki musi:

a) zostać wytworzona zgodnie z ustalonym procesem; oraz

b) zostać uprzednio indywidualnie przebadana i uznana za spełniającą odpowiednie specyfikacje przed zmieszaniem.

3. Dopuszczalne czynności mieszania obejmują:

a) mieszanie małych serii w celu zwiększenia wielkości serii;

b) mieszanie resztek (np. stosunkowo niewielkich ilości wyizolowanego materiału) z serii tego samego produktu pośredniego lub tej samej substancji czynnej w celu utworzenia jednej serii.

4. Procesy mieszania muszą być odpowiednio kontrolowane i dokumentowane, a seria otrzymana w wyniku mieszania musi zostać zbadana pod kątem zgodności z ustalonymi specyfikacjami, w stosownych przypadkach.

5. Zapis produkcji serii procesu mieszania musi umożliwiać identyfikowalność poszczególnych serii składających się na daną mieszaninę.

6. W przypadku gdy właściwości fizyczne substancji czynnej są krytyczne (np. substancje czynne przeznaczone do stosowania w stałej postaci farmaceutycznej do stosowania doustnego lub w postaci zawiesiny) czynności mieszania są walidowane w celu wykazania jednorodności połączonej serii. Walidacja obejmuje badanie cech krytycznych (np. zróżnicowanie wielkości cząstek, gęstość nasypowa i gęstość po ubiciu), na które może mieć wpływ proces mieszania.

7. W przypadku gdy mieszanie może mieć negatywny wpływ na stabilność, przeprowadza się badanie stabilności końcowych serii po zmieszaniu.

8. Data wygaśnięcia lub termin ponownego badania serii otrzymanej w wyniku mieszania opiera się na dacie wytworzenia najstarszych resztek lub serii wchodzących w skład mieszaniny.

Artykuł 38

Kontrola zanieczyszczenia

1. Przenoszenie pozostałości materiałów do kolejnych serii nie może skutkować przeniesieniem produktów rozpadu lub zanieczyszczenia mikrobiologicznego, które mogłyby negatywnie wpłynąć na ustalony profil zanieczyszczeń substancji czynnej.

2. Operacje produkcyjne prowadzi się w sposób zapobiegający zanieczyszczeniu substancji czynnych lub ich produktów pośrednich innymi materiałami.

3. Podczas postępowania z substancjami czynnymi po procesie oczyszczania stosuje się środki ostrożności w celu zapobieżenia ich zanieczyszczeniu.

ROZDZIAŁ IX

PAKOWANIE I OZNAKOWANIE

Artykuł 39

Ogólne wymogi dotyczące pakowania i oznakowania

1. Wprowadza się pisemne procedury opisujące odbiór, identyfikację, kwarantannę, pobieranie próbek, badanie lub testowanie, zwalnianie materiałów opakowaniowych i materiałów do oznakowywania oraz postępowanie z nimi.

2. Materiały opakowaniowe i materiały do oznakowywania muszą być zgodne z ustalonymi specyfikacjami. Materiały opakowaniowe i materiały do oznakowywania, które nie są zgodne ze specyfikacjami, odrzuca się, aby uniknąć ich użycia w operacjach, do których się nie nadają.

Artykuł 40

Pojemniki

1. Pojemniki zapewniają odpowiednią ochronę przed mogącym wystąpić podczas transportu i przechowywania zniszczeniem lub zanieczyszczeniem substancji czynnych lub ich produktów pośrednich.

2. Pojemniki muszą być czyste i, w przypadku gdy wynika to z charakteru substancji czynnych lub ich produktów pośrednich, zostać poddane sanityzacji, aby zapewnić ich przydatność do zamierzonego zastosowania. Pojemniki te nie mogą wchodzić w reakcje chemiczne z substancjami, uwalniać żadnych substancji ani ich pochłaniać w sposób powodujący zmianę jakości substancji czynnych lub ich produktów pośrednich w stopniu wykraczającym poza określone limity.

3. Jeżeli pojemniki będą używane ponownie, należy je wyczyścić zgodnie z udokumentowanymi procedurami, a wszystkie poprzednie oznakowania zniszczyć lub usunąć.

Artykuł 41

Wydawanie i kontrola oznakowań

1. Dostęp do obszarów przechowywania oznakowań jest ograniczony do upoważnionego personelu.

2. Stosuje się procedury umożliwiające uzgadnianie liczby wydanych, użytych i zwróconych oznakowań oraz identyfikowanie rozbieżności pomiędzy liczbą oznakowanych pojemników a liczbą wydanych oznakowań. Takie rozbieżności muszą zostać wyjaśnione, a wyniki postępowania wyjaśniającego – zatwierdzone przez jednostkę ds. jakości.

3. Wszelkie nadmiarowe oznakowania zawierające numery serii lub inne dane związane z serią muszą zostać niszczone. Zwrócone oznakowania muszą być utrzymywane i przechowywane w sposób zapewniający ich właściwą identyfikację oraz zapobiegający pomyłkom.

4. Nieaktualne i przestarzałe oznakowania muszą zostać niszczone, a ich usunięcie należy udokumentować.

5. Urządzenia drukujące stosowane do drukowania oznakowań na potrzeby działań związanych z pakowaniem muszą być kontrolowane w celu zapewnienia, aby wszystkie nadruki były zgodne z drukiem określonym w zapisie produkcji serii.

6. Wydrukowane oznakowania przeznaczone dla danej serii muszą zostać starannie sprawdzone pod kątem właściwej tożsamości i zgodności ze specyfikacjami we wzorcowym zapisie produkcji. Wyniki tego badania podlegają udokumentowaniu.

7. W zapisie produkcji serii umieszcza się wydrukowane oznakowanie używane w odniesieniu do danej serii.

Artykuł 42

Działania związane z pakowaniem i oznakowaniem

1. Wprowadza się udokumentowane procedury w celu zapewnienia stosowania prawidłowych materiałów opakowaniowych i oznakowań.

2. Wdraża się odpowiednie środki w celu uniknięcia pomieszania materiałów opakowaniowych lub oznakowań. Należy zadbać o fizyczne lub przestrzenne oddzielenie od operacji obejmujących inne produkty pośrednie lub substancje czynne.

3. Oznakowania stosowane na pojemnikach z produktami pośrednimi lub substancjami czynnymi zawierają nazwę lub kod identyfikacyjny, numer serii produktu oraz warunki przechowywania, jeżeli informacje te mają kluczowe znaczenie dla zapewnienia jakości substancji czynnej lub jej produktów pośrednich.

4. Jeżeli produkt pośredni lub substancja czynna mają zostać przekazane poza kontrolę producenta, oznakowanie powinno zawierać również nazwę i adres producenta, ilość zawartości, specjalne warunki transportu i wszelkie szczególne wymogi prawne. W przypadku produktów pośrednich lub substancji czynnych z określoną datą ważności datę tę podaje się na oznakowaniu i w certyfikacie analitycznym. W przypadku produktów pośrednich lub substancji czynnych z określonym terminem ponownego badania termin ten podaje się na oznakowaniu i w certyfikacie analitycznym.

5. Pomieszczenia przeznaczone do pakowania i oznakowywania należy kontrolować bezpośrednio przed użyciem, aby upewnić się, że wszystkie materiały, które nie są potrzebne do następnego działania związanego z pakowaniem, zostały usunięte. Kontrolę tę dokumentuje się w zapisach produkcji serii, dzienniku obiektu lub innym systemie dokumentacji.

6. Pakowane i oznakowane produkty pośrednie lub substancje czynne są badane w celu zapewnienia, aby pojemniki i opakowania w serii miały prawidłowe oznakowania. Badanie to stanowi część działania związanego z pakowaniem. Wyniki tych badań dokumentuje się w zapisach produkcji lub kontroli serii.

7. Pojemniki z produktami pośrednimi lub substancjami czynnymi, które są transportowane poza kontrolą producenta, muszą zostać szczelnie zamknięte w taki sposób, aby naruszenie lub brak plomby były dla odbiorcy ostrzeżeniem o możliwej zmianie zawartości.

ROZDZIAŁ X

PRZECHOWYWANIE I DYSTRYBUCJA

Artykuł 43

Warunki przechowywania i procedury magazynowania

1. Wszystkie materiały wykorzystywane do wytwarzania substancji czynnych przechowuje się i postępuje się z nimi w odpowiednich warunkach (np. kontrolowanej temperaturze i wilgotności, w razie potrzeby), aby zapewnić ich jakość i zapobiec rozpadowi, zanieczyszczeniu i zanieczyszczeniu krzyżowemu.

2. Jeśli warunki przechowywania mają kluczowe znaczenie dla utrzymania właściwości materiału, prowadzi się zapisy dotyczące tych warunków.

3. Materiały przechowywane w bębnach tekturowych, workach lub pudełkach są przechowywane z dala od podłogi i, w stosownych przypadkach, odpowiednio rozmieszczone, aby umożliwić czyszczenie i kontrolę.

4. Materiały przechowuje się przez taki okres, który nie ma negatywnego wpływu na ich jakość. Materiały są kontrolowane w taki sposób, aby w pierwszej kolejności wykorzystano najstarsze zapasy.

5. Niektóre materiały w odpowiednich pojemnikach mogą być przechowywane na zewnątrz, pod warunkiem że oznakowania identyfikacyjne pozostają czytelne, a pojemniki są odpowiednio czyszczone przed otwarciem i użyciem.

6. Materiały odrzucone są oznaczane i kontrolowane w ramach systemu kwarantanny zaprojektowanego w celu zapobiegania ich nieuprawnionemu użyciu w procesie wytwarzania.

7. Zapewnia się oddzielne obszary do przechowywania materiałów poddanych kwarantannie, odrzuconych, zwróconych lub wycofanych z używania.

Artykuł 44

Procedury dystrybucji

1. Substancje czynne i ich produkty pośrednie są zwalniane do dystrybucji na rzecz osób trzecich dopiero po ich zwolnieniu przez jednostkę ds. jakości.

2. Substancje czynne i ich produkty pośrednie mogą być przenoszone w warunkach kwarantanny do innej jednostki znajdującej się pod kontrolą producenta, jeżeli zostały zatwierdzone przez jednostkę ds. jakości oraz, w stosownych przypadkach, przeprowadzono odpowiednie kontrole i sporządzono odpowiednią dokumentację.

3. Substancje czynne i ich produkty pośrednie muszą być transportowane w sposób, który nie wpływa negatywnie na ich jakość.

4. Na oznakowaniu podaje się specjalne warunki transportu lub przechowywania substancji czynnej lub produktu pośredniego.

5. W przypadku działań zleconych na zewnątrz, o których mowa w rozdziale XVI, producent („zleceniodawca”) przekazuje wykonawcy („zleceniobiorca”) odpowiednie informacje na potrzeby realizacji zleconych na zewnątrz działań oraz dopilnowuje, aby zleceniobiorca przestrzegał odpowiednich warunków transportu i przechowywania.

6. Wprowadza się system umożliwiający śledzenie dystrybucji każdej serii produktu pośredniego lub substancji czynnej w celu umożliwienia ich wycofania z używania.

ROZDZIAŁ XI

KONTROLE LABORATORYJNE

Artykuł 45

Kontrole ogólne

1. Wszystkie specyfikacje, plany pobierania próbek i procedury badań muszą być naukowo uzasadnione i odpowiednie, aby zapewnić zgodność surowców, produktów pośrednich, substancji czynnych oraz oznakowań i materiałów opakowaniowych z ustalonymi normami jakości i czystości.

2. Specyfikacje i procedury badań muszą być zgodne z warunkami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Oprócz specyfikacji zawartych w warunkach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu mogą istnieć dodatkowe specyfikacje.

3. Specyfikacje, plany pobierania próbek i procedury badań, w tym ich zmiany, muszą być opracowywane przez odpowiednią jednostkę organizacyjną oraz poddawane przeglądowi i zatwierdzane przez jednostkę ds. jakości.

4. W przypadku substancji czynnych ustanawia się odpowiednie specyfikacje odpowiadające przyjętym normom i spójne z procesem wytwarzania.

5. Specyfikacje substancji czynnej muszą obejmować kontrolę zanieczyszczeń (np. zanieczyszczeń organicznych, zanieczyszczeń nieorganicznych i pozostałości rozpuszczalników). Jeżeli specyfikacja substancji czynnej obejmuje czystość mikrobiologiczną, należy ustalić limity działania dla całkowitej liczby drobnoustrojów i organizmów niepożądanych i ich przestrzegać. Jeżeli specyfikacja substancji czynnej obejmuje zanieczyszczenie endotoksynami, należy ustalić limity działania dla endotoksyn i ich przestrzegać.

6. Kontrole laboratoryjne są monitorowane i dokumentowane w momencie ich przeprowadzania.

7. Ustanawia się procedury przeprowadzania postępowań wyjaśniających związanych z wynikami poza specyfikacją i ich dokumentowania. Procedury te powinny zakładać analizę danych, ocenę krytyczności wyników poza specyfikacją, przydział zadań w zakresie działań naprawczych i sformułowanie wniosków. Każde ponowne pobranie próbek lub ponowne badanie po uzyskaniu wyników poza specyfikacją przeprowadza się zgodnie z udokumentowaną procedurą.

8. Ustanawia się procedury przygotowania odczynników i roztworów wzorcowych oraz ich oznakowania. Daty ważności stosuje się odpowiednio w odniesieniu do odczynników czystych do analizy lub roztworów wzorcowych.

9. Pierwotne wzorce odniesienia muszą być odpowiednie do ich zamierzonego zastosowania. Źródło każdego pierwotnego wzorca odniesienia podlega udokumentowaniu. Prowadzi się zapisy dotyczące przechowywania i stosowania każdego pierwotnego wzorca odniesienia zgodnie z zaleceniami dostawcy.

10. Pierwotne wzorce odniesienia uzyskane z oficjalnie uznanego źródła mogą być stosowane bez przeprowadzania badań, jeżeli są przechowywane w warunkach zgodnych z zaleceniami dostawcy.

11. W przypadku gdy pierwotny wzorzec odniesienia nie jest dostępny z oficjalnie uznanego źródła, ustanawia się „własny pierwotny wzorzec odniesienia". Przeprowadza się odpowiednie badania w celu pełnego ustalenia tożsamości i czystości własnego pierwotnego wzorca odniesienia. Przechowuje się odpowiednią dokumentację tych badań.

12. Wtórne wzorce odniesienia są odpowiednio oznakowane, identyfikowane, badane, zatwierdzane i przechowywane. Zgodność każdej serii wtórnego wzorca odniesienia określa się przed pierwszym użyciem przez porównanie z pierwotnym wzorcem odniesienia. Każda seria wtórnego wzorca odniesienia podlega okresowej ponownej kwalifikacji zgodnie z pisemnym protokołem.

Artykuł 46

Badania

1. W odniesieniu do każdej serii substancji czynnej i jej produktów pośrednich przeprowadza się odpowiednie badania laboratoryjne w celu ustalenia zgodności ze specyfikacjami.

2. W przypadku każdej substancji czynnej ustala się profil zanieczyszczeń opisujący zidentyfikowane i niezidentyfikowane zanieczyszczenia występujące w typowej serii wyprodukowanej w określonym kontrolowanym procesie produkcji. Profil zanieczyszczeń obejmuje:

a) tożsamość zanieczyszczenia lub pewne jakościowe oznaczenie analityczne (np. czas retencji);

b) zakres każdego zidentyfikowanego zanieczyszczenia;

c) klasyfikację każdego zidentyfikowanego zanieczyszczenia (np. nieorganiczne, organiczne, rozpuszczalnik).

3. Na zasadzie odstępstwa od ust. 2 profile zanieczyszczeń nie są konieczne w przypadku substancji czynnych pochodzenia roślinnego lub zwierzęcego.

4. Profil zanieczyszczeń porównuje się w odpowiednich odstępach czasu z profilem zanieczyszczeń w warunkach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu lub z danymi historycznymi w celu wykrycia zmian w substancji czynnej wynikających z modyfikacji surowców, parametrów operacyjnych sprzętu lub procesu produkcji.

5. W przypadku każdej serii produktu pośredniego i substancji czynnej przeprowadza się odpowiednie badania mikrobiologiczne, jeżeli określono jakość mikrobiologiczną.

Artykuł 47

Certyfikaty analityczne

1. Na żądanie wydaje się certyfikaty analityczne dla każdej serii produktu pośredniego lub substancji czynnej.

2. Certyfikat analityczny zawiera co najmniej:

a) nazwę produktu pośredniego lub substancji czynnej, w tym, w stosownych przypadkach, stopień czystości lub inne cechy;

b) numer serii;

c) datę zwolnienia;

d) datę ważności produktów pośrednich lub substancji czynnych z określoną datą ważności;

e) termin ponownego badania produktów pośrednich lub substancji czynnych z określonym terminem ponownego badania;

f) każde badanie przeprowadzone zgodnie z wytycznymi farmakopealnymi lub wymogami klienta, w tym limity akceptacji, oraz, w stosownych przypadkach, wartości liczbowe uzyskanych wyników.

3. Certyfikaty są opatrzone datą i podpisem upoważnionego personelu jednostki ds. jakości i zawierają nazwę, adres i numer telefonu pierwotnego producenta.

4. W przypadku gdy analizę przeprowadziły podmioty zaangażowane w przepakowywanie lub powtórne przetwarzanie, certyfikat analityczny zawiera nazwę, adres i numer telefonu podmiotu zaangażowanego w ponowne pakowanie lub powtórne przetwarzanie oraz odniesienie do nazwy pierwotnego producenta.

5. Jeżeli nowe certyfikaty analityczne są wydawane przez podmioty zaangażowane w przepakowywanie lub powtórne przetwarzanie lub w ich imieniu, certyfikaty te zawierają nazwę, adres i numer telefonu laboratorium, które przeprowadziło analizę. Zawierają one również odniesienie do nazwy i adresu pierwotnego producenta oraz do oryginalnego certyfikatu serii, którego kopia jest załączona.

Artykuł 48

Program ciągłego monitorowania stabilności

1. Producenci wdrażają udokumentowany program ciągłego badania stabilności w celu monitorowania danych dotyczących stabilności substancji czynnych. Wyniki wykorzystuje się do potwierdzenia odpowiednich warunków przechowywania oraz terminów ponownego badania lub dat ważności.

2. Procedury badania stosowane w badaniach stabilności muszą być odpowiednie dla substancji czynnej i zwalidowane.

3. Próbki do badania stabilności przechowuje się w pojemnikach symulujących pojemniki handlowe.

4. Pierwsze trzy serie produkcyjne uwzględnia się w programie ciągłego badania stabilności w celu potwierdzenia terminu ponownego badania lub daty ważności.

5. Na zasadzie odstępstwa od ust. 4, jeżeli z danych z poprzednich badań wynika, że oczekiwana stabilność tej substancji czynnej wynosi co najmniej dwa lata, można użyć mniej niż trzech serii.

6. Po włączeniu pierwszych trzech serii produkcyjnych do programu ciągłego badania stabilności co najmniej jedna seria wytwarzanej substancji czynnej rocznie powinna być włączona do tego programu, chyba że w danym roku nie wyprodukowano żadnej serii lub uzasadniona jest inna częstotliwość.

7. W przypadku substancji czynnych o krótkim okresie trwałości badania stabilności przeprowadza się częściej. Jeżeli istnieją dane potwierdzające, że stabilność substancji czynnej nie jest zagrożona, można rozważyć rzadsze wykonywanie badań.

8. W stosownych przypadkach badanie stabilności substancji czynnych przeprowadza się zgodnie z warunkami określonymi w Wytycznych dotyczących stabilności: badanie stabilności nowych weterynaryjnych substancji leczniczych i produktów leczniczych ([5]).

Artykuł 49

Data ważności i termin ponownego badania

1. Jeżeli produkt pośredni ma zostać przekazany poza kontrolę producenta i wyznaczono datę ważności lub termin ponownego badania, udostępnia się informacje potwierdzające stabilność (np. opublikowane dane, wyniki badań).

2. Data ważności lub termin ponownego badania substancji czynnej opierają się na ocenie danych uzyskanych z badań stabilności.

3. Wstępne daty ważności lub terminy ponownego badania substancji czynnej mogą opierać się na seriach pilotażowych, jeżeli spełnione są następujące warunki:

a) serie pilotażowe są wytwarzane według metody i procedury, które symulują docelowy proces stosowany na skalę produkcyjną;

b) jakość substancji czynnej odpowiada materiałowi, który będzie wytwarzany na skalę produkcyjną.

Artykuł 50

Przechowywanie próbek

1. Próbki referencyjne przechowuje się do celów potencjalnej przyszłej oceny jakości serii substancji czynnej, a nie do celów przyszłego badania stabilności.

2. Próbki referencyjne każdej serii substancji czynnej przechowuje się przez rok po upływie daty ważności serii lub przez trzy lata od momentu jej dystrybucji – w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy.

3. W przypadku substancji czynnych z określonymi terminami ponownego badania próbki referencyjne przechowuje się przez trzy lata po całkowitej dystrybucji serii przez producenta.

4. Próbki referencyjne przechowuje się w tym samym systemie pakowania, w jakim przechowywana jest substancja czynna, lub w takim, który jest równoważny systemowi stosowanemu do celów handlowych lub który zapewnia jeszcze większą ochronę.

5. Przechowuje się ilości wystarczające do przeprowadzenia co najmniej dwóch pełnych analiz zgodnych z metodyką podaną w odpowiedniej farmakopei lub – w przypadku braku monografii farmakopealnej – dwóch pełnych analiz umożliwiających stwierdzenie zgodności ze specyfikacją.

([5]) Wytyczne Europejskiej Agencji Leków dotyczące stabilności: badanie stabilności nowych weterynaryjnych substancji leczniczych i produktów leczniczych (EMEA/CVMP/VICH/899/99).

ROZDZIAŁ XII

WALIDACJA

Artykuł 51

Polityka i metodyka walidacji

1. Ustanawia się i dokumentuje ogólną politykę i metodykę producenta w zakresie walidacji, w tym walidacji procesów produkcyjnych, procedur czyszczenia, metod analitycznych, procedur badań kontroli wewnątrzprocesowych, systemów skomputeryzowanych oraz wyznaczania osób odpowiedzialnych za projektowanie, przegląd, zatwierdzanie i dokumentację każdego etapu walidacji.

2. Krytyczne parametry procesu lub cechy substancji czynnych identyfikuje się na etapie opracowywania lub na podstawie danych historycznych, a także określa się zakresy niezbędne do odtworzenia procesu, w tym:

a) cechy krytyczne substancji czynnej związane z produktem;

b) parametry procesu, które mogą mieć wpływ na krytyczne cechy jakości substancji czynnej;

c) zakres każdego krytycznego parametru procesu, który ma być stosowany podczas rutynowego wytwarzania i rutynowej kontroli wewnątrzprocesowej.

3. Walidacja obejmuje działania uznane za krytyczne dla jakości i czystości substancji czynnej.

Artykuł 52

Dokumentacja dotycząca walidacji

1. Ustanawia się pisemny protokół walidacji określający sposób przeprowadzania walidacji danego procesu. Protokół podlega przeglądowi i zatwierdzeniu przez jednostkę ds. jakości i inne wyznaczone jednostki.

2. Protokół walidacji określa:

a) krytyczne etapy procesu i kryteria akceptacji;

b) rodzaj przeprowadzanej walidacji (np. prospektywna, równoczesna);

c) liczbę cykli procesu.

3. Sporządza się sprawozdanie z walidacji, które odnosi się do protokołu walidacji. Sprawozdanie z walidacji zawiera:

a) podsumowanie uzyskanych wyników;

b) wszelkie zaobserwowane odchylenia od protokołu walidacji;

c) uwagi i wnioski dotyczące odchyleń, o których mowa w lit. b);

d) zalecenia dotyczące zmiany w celu skorygowania niedociągnięć.

4. Wszelkie odchylenia od protokołu walidacji dokumentuje się wraz z odpowiednim uzasadnieniem.

Artykuł 53

Kwalifikacja

1. Przed rozpoczęciem walidacji procesu należy zakończyć odpowiednią kwalifikację sprzętu krytycznego i systemów pomocniczych.

2. Kwalifikację można przeprowadzić poprzez wykonanie następujących działań, pojedynczo lub razem:

a) kwalifikacja projektu: udokumentowana weryfikacja tego, czy proponowany projekt obiektów, sprzętu lub systemów jest odpowiedni do realizacji zamierzonych działań;

b) kwalifikacja instalacyjna: udokumentowana weryfikacja tego, czy zainstalowane lub zmodyfikowane sprzęty lub systemy są zgodne z zatwierdzonym projektem, zaleceniami producenta lub wymogami użytkowników;

c) kwalifikacja operacyjna: udokumentowana weryfikacja tego, czy zainstalowane lub zmodyfikowane sprzęty lub systemy działają zgodnie z przeznaczeniem w zakładanych zakresach roboczych;

d) kwalifikacja działania: udokumentowana weryfikacja tego, czy połączone ze sobą sprzęty i systemy pomocnicze mogą działać skutecznie i powtarzalnie w oparciu o zatwierdzoną metodę i specyfikacje procesu.

Artykuł 54

Walidacja procesu

1. W odniesieniu do wszystkich procesów wytwarzania substancji czynnych stosuje się walidację prospektywną.

2. Walidacja prospektywna procesu wytwarzania substancji czynnej musi zostać zakończona przed rozpoczęciem komercyjnej dystrybucji weterynaryjnego produktu leczniczego wytworzonego z tej substancji czynnej.

3. Na zasadzie odstępstwa od ust. 1 walidację równoczesną można przeprowadzić w następujących przypadkach:

a) dane z powtarzalnych cykli produkcyjnych są niedostępne, ponieważ wytworzono jedynie ograniczoną liczbę serii substancji czynnych;

b) serie substancji czynnych są wytwarzane sporadycznie; lub

c) serie substancji czynnych są wytwarzane w drodze zwalidowanego procesu, który został zmodyfikowany.

4. Przed zakończeniem walidacji równoczesnej serie mogą być zwalniane i wykorzystywane do wytwarzania weterynaryjnego produktu leczniczego w oparciu o dokładne monitorowanie i badanie serii substancji czynnej.

5. Na zasadzie dalszego odstępstwa od ust. 1 walidację retrospektywną można przeprowadzić w odniesieniu do ugruntowanych procesów, które zastosowano bez znaczących zmian jakości substancji czynnej w wyniku zmiany w surowcach, sprzęcie, systemach, pomieszczeniach lub procesie produkcji. Tę metodę walidacji można stosować, jeżeli spełnione są wszystkie następujące warunki:

a) zidentyfikowano krytyczne cechy jakości i krytyczne parametry procesu;

b) ustanowiono odpowiednie kryteria akceptacji i kontrole w trakcie procesu;

c) nie wystąpiły znaczące awarie procesów ani wady produktów, które można by przypisać przyczynom innym niż błąd operatora lub awarie sprzętu niezwiązane z jego przydatnością;

d) ustalono profile zanieczyszczeń w odniesieniu do istniejącej substancji czynnej.

6. Serie wybrane do walidacji retrospektywnej:

a) muszą być reprezentatywne dla wszystkich serii wyprodukowanych w okresie objętym przeglądem, w tym również tych, które nie spełniały wymogów specyfikacji;

b) są wystarczająco liczne, aby wykazać spójność procesu.

7. Próbki rezerwowe można wykorzystać do badań w ramach walidacji retrospektywnej.

Artykuł 55

Program walidacji procesu

1. Liczba cykli procesu w przypadku walidacji powinna zależeć od złożoności procesu lub od krytyczności rozważanej zmiany procesu.

2. Do walidacji prospektywnej i równoczesnej wykorzystuje się co najmniej trzy kolejne udane serie produkcyjne. W sytuacjach, w których uzasadnione jest przeprowadzenie dodatkowych cykli procesu w celu wykazania jego spójności (np. w przypadku złożonych procesów wytwarzania substancji czynnych lub procesów wytwarzania substancji czynnych o wydłużonym czasie realizacji), liczba ta zostaje zwiększona.

3. Do celów walidacji retrospektywnej bada się dane z 10 do 30 kolejnych serii w celu oceny spójności procesu.

4. Na zasadzie odstępstwa od ust. 3 w uzasadnionych przypadkach można zbadać mniejszą liczbę serii pod kątem walidacji retrospektywnej.

5. Krytyczne parametry procesu są kontrolowane i monitorowane podczas badań walidacyjnych procesu. Parametry procesu niezwiązane z jakością, takie jak zmienne kontrolowane w celu zminimalizowania zużycia energii lub wykorzystania sprzętu, mogą zostać wyłączone z walidacji procesu.

6. Walidacja procesu potwierdza, że profil zanieczyszczeń w odniesieniu do każdej substancji czynnej mieści się w określonych granicach. Profil zanieczyszczeń jest porównywalny z danymi historycznymi lub lepszy od tych danych oraz, w stosownych przypadkach, porównywalny z profilem określonym podczas opracowywania procesu lub w odniesieniu do serii wykorzystywanych do kluczowych badań klinicznych i toksykologicznych lub lepszy od tego profilu.

Artykuł 56

Okresowy przegląd zwalidowanych systemów

1. Zwalidowane systemy i procesy podlegają okresowym przeglądom.

2. W przypadku gdy w systemie lub procesie nie wprowadzono żadnych istotnych zmian, a przegląd jakości potwierdza, że system lub proces konsekwentnie wytwarza materiał zgodny ze specyfikacjami, ponowna walidacja nie jest wymagana.

Artykuł 57

Walidacja czyszczenia

1. Procedury czyszczenia podlegają walidacji. Walidacja czyszczenia musi być ukierunkowana na sytuacje lub etapy procesu, w których zanieczyszczenie lub przenoszenie materiałów stwarza największe ryzyko dla jakości substancji czynnej.

2. Walidacja procedur czyszczenia odzwierciedla rzeczywiste wzorce użytkowania sprzętu. W przypadku gdy różne substancje czynne lub produkty pośrednie są wytwarzane w tym samym sprzęcie, a sprzęt jest czyszczony w tym samym procesie, do walidacji czyszczenia można wybrać reprezentatywny produkt pośredni lub reprezentatywną substancję czynną. Wybór ten opiera się na:

a) rozpuszczalności produktu pośredniego lub substancji czynnej;

b) stopniu trudności czyszczenia;

c) obliczeniu limitów pozostałości w oparciu o siłę działania, toksyczność i stabilność.

3. W protokole walidacji czyszczenia opisuje się:

a) sprzęt podlegający czyszczeniu;

b) procedury;

c) materiały;

d) dopuszczalne poziomy czyszczenia;

e) parametry podlegające monitorowaniu i kontroli;

f) stosowane metody analityczne;

g) rodzaj pobieranych próbek oraz sposób ich pobierania i oznakowania.

4. Pobieranie próbek obejmuje pobieranie wymazów, płukanie lub metody alternatywne (np. bezpośrednią ekstrakcję), stosownie do przypadku, w celu wykrycia zarówno nierozpuszczalnych, jak i rozpuszczalnych pozostałości. Stosowane metody pobierania próbek umożliwiają pomiar ilościowy poziomów pozostałości na powierzchniach sprzętu po zakończeniu czyszczenia.

5. Stosuje się zwalidowane metody analityczne czułe na wykrywanie pozostałości lub zanieczyszczeń. Granica wykrywalności w przypadku każdej metody analitycznej musi być wystarczająco czuła, aby wykryć ustalony dopuszczalny poziom pozostałości lub zanieczyszczenia. W odniesieniu do danej metody ustala się możliwy do osiągnięcia poziom odzysku. Limity pozostałości muszą być praktyczne, osiągalne, możliwe do zweryfikowania i wyznaczane na podstawie najbardziej szkodliwych pozostałości. Limity te mogą zostać ustalone na podstawie minimalnej znanej aktywności farmakologicznej, toksykologicznej lub fizjologicznej substancji czynnej lub jej najbardziej szkodliwego składnika.

6. Badania czyszczenia lub sanityzacji sprzętu dotyczą zanieczyszczenia mikrobiologicznego i zanieczyszczenia endotoksynami w przypadku tych procesów, w których istnieje potrzeba zmniejszenia ogólnej liczby drobnoustrojów lub endotoksyn w substancji czynnej, lub w przypadku innych procesów, w których takie zanieczyszczenie może budzić obawy (np. niesterylne substancje czynne stosowane do wytwarzania produktów sterylnych).

7. Procedury czyszczenia muszą być monitorowane w odpowiednich odstępach czasu po walidacji w celu zapewnienia skuteczności tych procedur w przypadku ich stosowania podczas rutynowej produkcji. Czystość sprzętu może być monitorowana za pomocą badań analitycznych i, o ile to możliwe, wizualnie. Kontrola wzrokowa może umożliwić wykrycie poważnych zanieczyszczeń skoncentrowanych na małych obszarach, które w przeciwnym razie mogłyby pozostać niewykryte podczas pobierania próbek lub analizy.

Artykuł 58

Walidacja metod analitycznych

1. Metody analityczne podlegają walidacji, chyba że zastosowaną metodę uwzględniono w odpowiedniej farmakopei lub innym uznanym wzorcu odniesienia. Stosowność wszystkich stosowanych metod badawczych musi być weryfikowana w rzeczywistych warunkach ich stosowania, a weryfikacja ta musi być odpowiednio dokumentowana.

2. Walidację metod analitycznych przeprowadza się zgodnie z wymogami określonymi w Wytycznych dotyczących walidacji procedur analitycznych: metodyka ([6]). Stopień przeprowadzonej walidacji analitycznej musi odzwierciedlać cel analizy oraz etap procesu produkcji substancji czynnej.

3. Prowadzi się szczegółowe zapisy dotyczące wszelkich modyfikacji zwalidowanej metody analitycznej. Zapisy te muszą zawierać powód wprowadzenia modyfikacji oraz odpowiednie dane potwierdzające, że dana modyfikacja zapewnia wyniki równie dokładne i wiarygodne jak ustalona metoda.

ROZDZIAŁ XIII

SYSTEM KONTROLI ZMIAN

Artykuł 59

Wymogi ogólne dotyczące systemu kontroli zmian

1. Ustanawia się formalny system kontroli zmian w celu oceny wszystkich zmian, które mogą mieć wpływ na produkcję i kontrolę produktu pośredniego lub substancji czynnej.

([6]) Wytyczne Europejskiej Agencji Leków dotyczące walidacji procedur analitycznych: metodyka (EMEA/CVMP/VICH/591/98).

2. Procedury pisemne opisują identyfikację, dokumentację, odpowiedni przegląd i zatwierdzenie zmian w zakresie surowców, specyfikacji, metod analitycznych, pomieszczeń, systemów pomocniczych, sprzętu (w tym sprzętu komputerowego i oprogramowania), etapów przetwarzania, materiałów do oznakowania opakowania i materiałów opakowaniowych.

3. Wszelkie propozycje zmian związanych z dobrą praktyką wytwarzania są sporządzane, poddawane przeglądowi i zatwierdzane przez odpowiednią jednostkę organizacyjną oraz poddawane przeglądowi i zatwierdzane przez jednostkę ds. jakości.

4. Ocenia się potencjalny wpływ proponowanych zmian na jakość substancji czynnych lub ich produktów pośrednich. Procedura klasyfikacji może przyczynić się do określenia poziomu badań, walidacji i dokumentacji niezbędnych do uzasadnienia zmian w zwalidowanym procesie. Zmiany klasyfikuje się (np. jako drobne lub istotne) w zależności od charakteru i zakresu zmian oraz wpływu, jaki zmiany te mogą mieć na proces.

5. Przeprowadza się ocenę naukową w celu ustalenia, które dodatkowe badania i badania walidacyjne są odpowiednie do uzasadnienia zmiany w zwalidowanym procesie.

6. Wszystkie dokumenty podlegające zmianom są odpowiednio poprawiane i aktualizowane po wprowadzeniu zatwierdzonych zmian.

7. Po wprowadzeniu zmiany przeprowadza się ocenę pierwszych serii wyprodukowanych lub zbadanych w ramach zmiany.

8. Ocenia się możliwość wpływu krytycznych zmian na ustalone terminy ponownych badań lub dat ważności. W razie potrzeby próbki substancji czynnych lub ich produktów pośrednich wyprodukowane w zmodyfikowanym procesie należy poddać przyspieszonym badaniom stabilności i dodać je do programu ciągłego badania stabilności.

9. Producentów weterynaryjnych produktów leczniczych powiadamia się o zmianach w stosunku do ustalonych procedur produkcji i kontroli wewnątrzprocesowej, które mogą mieć wpływ na jakość substancji czynnej stosowanej w weterynaryjnym produkcie leczniczym.

ROZDZIAŁ XIV

ODRZUCENIE I PONOWNE WYKORZYSTANIE MATERIAŁÓW

Artykuł 60

Odrzucenie

Substancje czynne i ich produkty pośrednie niespełniające ustalonych specyfikacji należy zidentyfikować jako takie i poddać kwarantannie. Rejestruje się ostateczne usunięcie odrzuconych materiałów.

Artykuł 61

Powtórne przetwarzanie

1. Produkt pośredni lub substancja czynna, w tym takie, które nie spełniają norm lub specyfikacji, mogą być wprowadzane z powrotem do procesu wytwarzania i powtórnego przetwarzania poprzez powtórzenie etapu krystalizacji lub innych stosownych operacji o charakterze chemicznym lub fizycznym (np. destylacja, filtracja, chromatografia, mielenie), które stanowią etap rutynowego procesu wytwarzania. W przypadku gdy takie powtórne przetwarzanie dotyczy większości serii, jest ono traktowane jako integralna część rutynowego procesu wytwarzania.

2. Wprowadzenie nieprzereagowanego materiału z powrotem do procesu i powtórzenie reakcji chemicznej uznaje się za powtórne przetwarzanie, chyba że jest to część rutynowego procesu. Takie powtórne przetwarzanie musi być poprzedzone staranną oceną w celu zapewnienia, aby jakość substancji czynnej lub jej produktów pośrednich nie uległa pogorszeniu z powodu potencjalnego powstawania produktów ubocznych i nadmiernie przereagowanych materiałów.

Artykuł 62

Przerabianie

1. Serie, które nie są zgodne z ustalonymi normami lub specyfikacjami, nie są przerabiane, chyba że wyjaśniono przyczyny niezgodności w drodze postępowania wyjaśniającego.

2. Serie, które zostały przerobione, podlegają odpowiedniej ocenie, badaniom, badaniom stabilności, jeśli jest to uzasadnione, oraz dokumentacji wykazującej, że przerobiony produkt jest jakości równoważnej jakości uzyskanej w procesie pierwotnym.

3. Walidację równoczesną można stosować jako podejście do walidacji procedur przerabiania. W przypadku przerobienia tylko jednej serii można sporządzić sprawozdanie, a seria ta może zostać zwolniona po wykazaniu, że jest akceptowalna.

4. Procedury powinny umożliwiać porównanie profilu zanieczyszczeń każdej przerobionej serii z seriami wytworzonymi w ramach ustalonego procesu. W przypadku gdy rutynowe metody analityczne są niewystarczające do scharakteryzowania przerobionej serii, stosuje się dodatkowe metody.

Artykuł 63

Odzysk materiałów i rozpuszczalników

1. Reagenty, produkty pośrednie lub substancje czynne mogą być odzyskiwane (np. z roztworu macierzystego lub filtratów), pod warunkiem że istnieją zatwierdzone procedury odzysku, a odzyskane materiały spełniają wymagane specyfikacje.

2. Rozpuszczalniki mogą być odzyskiwane i ponownie wykorzystywane w tych samych procesach lub w różnych procesach, pod warunkiem że procedury odzysku są kontrolowane i monitorowane w celu zapewnienia, by rozpuszczalniki spełniały ustalone normy przed ponownym wykorzystaniem lub zmieszaniem z innymi zatwierdzonymi materiałami.

3. Świeże i odzyskane rozpuszczalniki i odczynniki mogą być łączone, pod warunkiem że odpowiednie badania wykazały ich przydatność do zamierzonego zastosowania.

4. Odpowiednio dokumentuje się stosowanie odzyskanych rozpuszczalników, roztworów macierzystych i innych odzyskanych materiałów.

Artykuł 64

Zwroty

1. Zwrócone produkty pośrednie lub substancje czynne muszą być wyraźnie oznakowane jako takie i poddane kwarantannie.

2. Jeżeli warunki przechowywania lub transportu zwróconych produktów pośrednich lub substancji czynnych przed ich zwrotem albo w trakcie zwrotu lub stan ich pojemników budzą wątpliwości co do ich jakości, zwrócone produkty pośrednie lub substancje czynne są odpowiednio powtórnie przetwarzane, przerabiane lub niszczone.

3. Zapisy dotyczące zwróconych produktów pośrednich lub substancji czynnych prowadzi się zgodnie z przepisami art. 21 ust. 4 rozporządzenia wykonawczego Komisji (UE) 2021/1280 ([7]).

([7]) Rozporządzenie wykonawcze Komisji (UE) 2021/1280 z dnia 2 sierpnia 2021 r. w sprawie środków w zakresie dobrej praktyki dystrybucyjnej dotyczącej substancji czynnych stosowanych jako materiały wyjściowe w weterynaryjnych produktach leczniczych zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2019/6 (Dz.U. L 279 z 3.8.2021, s. 1, ELI: http://data.europa.eu/eli/reg_impl/2021/1280/oj).

ROZDZIAŁ XV

SKARGI I WYCOFANIE Z UŻYWANIA

Artykuł 65

Procedury przetwarzania skarg i wycofywania z używania przez producentów

1. Wprowadza się system zapewniający, by wszystkie skargi dotyczące jakości, otrzymane ustnie lub pisemnie, były rejestrowane i dokładnie wyjaśniane w drodze postępowania oraz aby podjęto odpowiednie działania, w tym, w stosownych przypadkach, wycofanie substancji czynnej z używania. Opracowuje się procedury operacyjne opisujące działania, które należy podjąć po otrzymaniu skargi dotyczącej jakości.

2. Zapisy dotyczące skarg obejmują:

a) imię i nazwisko lub nazwę firmy oraz stały adres lub siedzibę statutową skarżącego;

b) imię i nazwisko, w stosownych przypadkach, tytuł oraz dane kontaktowe osoby składającej skargę;

c) istotę skargi, w tym nazwę i numer serii substancji czynnej;

d) datę wpływu skargi;

e) wstępnie wykonane czynności, w tym daty i dane osoby, która je przeprowadziła;

f) ewentualne czynności następcze;

g) odpowiedź udzieloną skarżącemu, w tym datę jej udzielenia;

h) ostateczną decyzję w sprawie danej serii produktu pośredniego lub substancji czynnej.

3. W przypadku wykrycia lub podejrzenia wady jakościowej w serii należy rozważyć, czy zachodzi potrzeba skontrolowania innych serii lub – w stosownych przypadkach – innych produktów, w celu ustalenia, czy również one mogą być dotknięte tą wadą. Przeprowadza się postępowanie wyjaśniające dotyczące serii, które mogą zawierać części wadliwej serii lub składników.

4. Priorytetem w trakcie postępowania powinno być wprowadzenie odpowiednich środków minimalizujących ryzyko. Wszystkie przyjęte decyzje i środki muszą odzwierciedlać poziom ryzyka i podlegają udokumentowaniu. Skuteczność wdrożonych środków naprawczych i zapobiegawczych podlega monitorowaniu.

5. Ustanawia się procedury wycofywania z używania substancji czynnych określające sposób inicjowania wycofania, podmioty, które należy poinformować w przypadku wycofania z używania (w tym odpowiednie organy), oraz zasady postępowania z materiałem wycofanym z używania.

ROZDZIAŁ XVI

DZIAŁANIA ZLECANE NA ZEWNĄTRZ

Artykuł 66

Wymogi dotyczące działań zlecanych na zewnątrz

1. Zlecanie na zewnątrz działań związanych z wytwarzaniem lub kontrolą substancji czynnych odbywa się na podstawie pisemnej umowy, która jasno określa obowiązki każdej ze stron.

2. W umowie należy uwzględnić następujące dodatkowe kwestie:

a) zleceniobiorca przestrzega zasad dobrej praktyki wytwarzania substancji czynnych;

b) zleceniobiorca zezwala na przeprowadzanie audytów przez zleceniodawcę w związku ze zleconymi działaniami;

c) wszystkie zapisy dotyczące działań zleconych na zewnątrz są przechowywane w miejscu prowadzenia tej działalności i pozostają łatwo dostępne;

d) zleceniobiorca nie może podzlecać wykonania żadnej pracy powierzonej mu w ramach umowy bez pisemnej zgody zleceniodawcy;

e) zleceniobiorca nie może wprowadzać zmian w procesie, sprzęcie, metodach badawczych, specyfikacjach lub innych wymogach umownych bez pisemnej zgody zleceniodawcy.

3. Wszystkie działania związane z wytwarzaniem lub kontrolą zlecane na zewnątrz muszą być zgodne z dobrą praktyką wytwarzania substancji czynnych stosowanych jako materiały wyjściowe w weterynaryjnych produktach leczniczych. Szczególną uwagę należy zwrócić na zapobieganie zanieczyszczeniu krzyżowemu i zapewnienie identyfikowalności.

4. Zleceniobiorcy podlegają audytowi przeprowadzanemu przez zleceniodawcę w celu zapewnienia zgodności z zasadami dobrej praktyki wytwarzania substancji czynnych stosowanych jako materiały wyjściowe w weterynaryjnych produktach leczniczych w odniesieniu do konkretnych czynności wykonywanych w miejscach objętych umową.

ROZDZIAŁ XVII

PODMIOTY ZAANGAŻOWANE W PRZEPAKOWYWANIE I PONOWNE OZNAKOWANIE

Artykuł 67

Identyfikowalność substancji czynnych i produktów pośrednich

Podmioty zaangażowane w przepakowywanie lub ponowne oznakowanie substancji czynnych i ich produktów pośrednich zapewniają pełną identyfikowalność substancji czynnych i produktów pośrednich poprzez prowadzenie ewidencji zgodnie z art. 13 ust. 3 rozporządzenia wykonawczego Komisji (UE) 2021/1280 w sprawie dobrej praktyki dystrybucyjnej dotyczącej substancji czynnych stosowanych jako materiały wyjściowe w weterynaryjnych produktach leczniczych.

Artykuł 68

Zarządzanie jakością

1. Przepakowywanie, ponowne oznakowanie oraz przechowywanie substancji czynnych i ich produktów pośrednich przeprowadza się zgodnie z odpowiednimi kontrolami dobrej praktyki wytwarzania, aby zapobiec pomyłkom oraz utracie tożsamości lub czystości substancji czynnej lub produktu pośredniego.

2. Przepakowywanie odbywa się w odpowiednich warunkach środowiskowych, aby uniknąć zanieczyszczenia i zanieczyszczenia krzyżowego.

Artykuł 69

Badania stabilności

Jeżeli substancja czynna lub produkt pośredni są przepakowywane do innego rodzaju pojemnika niż pojemnik pierwotnie użyty przez producenta danej substancji czynnej lub produktu pośredniego, przeprowadza się badania stabilności w celu uzasadnienia wyznaczonych dat ważności lub terminów ponownego badania.

Artykuł 70

Przekazywanie informacji

Podmioty zajmujące się przepakowywaniem lub ponownym oznakowaniem:

a) przekazują istotne informacje swoim klientom i właściwym organom zgodnie z przepisami art. 19 rozporządzenia wykonawczego Komisji (UE) 2021/1280 w sprawie dobrej praktyki dystrybucyjnej dotyczącej substancji czynnych stosowanych jako materiały wyjściowe w weterynaryjnych produktach leczniczych;

b) zapewniają zgodność z art. 47 w odniesieniu do certyfikatów analitycznych.

ROZDZIAŁ XVIII

SZCZEGÓŁOWE WYMOGI DOTYCZĄCE SUBSTANCJI CZYNNYCH WYTWARZANYCH PRZY ZASTOSOWANIU KULTURY KOMÓRKOWEJ LUB W DRODZE FERMENTACJI

Artykuł 71

Zasady ogólne

1. Niniejszy rozdział ma zastosowanie do substancji czynnych lub ich produktów pośrednich wytwarzanych przy zastosowaniu kultury komórkowej lub w drodze fermentacji z wykorzystaniem organizmów naturalnych lub rekombinowanych.

2. Niniejszy rozdział ma zastosowanie od momentu pobrania fiolki z banku komórek w celu wykorzystania jej do wytwarzania substancji czynnej lub jej produktów pośrednich.

3. W przypadku substancji czynnych lub produktów pośrednich wytwarzanych przy użyciu kultury komórkowej lub poprzez fermentację kontrola obciążenia biologicznego, zanieczyszczenia wirusowego i endotoksyn podczas wytwarzania, a także monitorowanie procesu na odpowiednich etapach mogą być konieczne w zależności od źródła, metody przygotowania i zamierzonego zastosowania substancji czynnej lub jej produktu pośredniego.

4. W celu zminimalizowania ryzyka zanieczyszczenia stosuje się odpowiedni sprzęt i kontrole środowiskowe. Kryteria akceptacji dotyczące jakości środowiska oraz częstotliwość monitorowania zależą od etapu produkcji oraz warunków, w jakich ona przebiega (systemy otwarte, zamknięte lub izolowane).

5. Kontrole wewnątrzprocesowe uwzględniają:

a) prowadzenie roboczego banku komórek, w stosownych przypadkach;

b) właściwą inokulację i ekspansję kultury;

c) kontrolę krytycznych parametrów operacyjnych podczas fermentacji lub kultury komórkowej;

d) monitorowanie procesu pod kątem wzrostu komórek, żywotności (w przypadku większości procesów kultury komórkowej) i wydajności, w stosownych przypadkach;

e) procedury zbierania i oczyszczania, które umożliwiają usunięcie komórek, pozostałości komórkowych i składników pożywek przy jednoczesnej ochronie substancji czynnych lub ich produktów pośrednich przed zanieczyszczeniem (zwłaszcza o charakterze mikrobiologicznym) oraz przed utratą jakości;

f) monitorowanie poziomów obciążenia biologicznego i, w razie potrzeby, endotoksyn na odpowiednich etapach produkcji;

g) obawy dotyczące bezpieczeństwa wirusologicznego opisane w wytycznych Międzynarodowej Rady ds. Harmonizacji Wymagań Technicznych dla Rejestracji Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ICH) Q5A ([8]), w stosownych przypadkach.

6. W stosownych przypadkach wykazuje się usunięcie składników pożywki, białek komórek żywiciela, innych zanieczyszczeń związanych z procesem, zanieczyszczeń związanych z produktem lub zanieczyszczeń.

Artykuł 72

Prowadzenie banku komórek i zapisów

1. Dostęp do banków komórek jest zastrzeżony dla upoważnionego personelu.

2. Banki komórek prowadzi się w sposób zapewniający warunki przechowywania, które utrzymują żywotność komórek oraz zapobiegają zanieczyszczeniu. Uwzględnia się międzynarodowe wytyczne ICH Q5A.

3. Prowadzi się zapisy dotyczące wykorzystania fiolek z banków komórek oraz warunków przechowywania.

4. W stosownych przypadkach banki komórek są okresowo monitorowane w celu określenia przydatności do użytku.

([8]) Wytyczne ICH Q5A dotyczące oceny bezpieczeństwa wirusologicznego produktów biotechnologicznych pochodzących z linii komórkowych pochodzenia ludzkiego lub zwierzęcego.

Artykuł 73

Kultura komórkowa lub fermentacja

1. W przypadku gdy konieczne jest aseptyczne dodanie substratów komórkowych, pożywki, buforów i gazów w miarę możliwości stosuje się systemy zamknięte lub izolowane. Jeżeli inokulacja zbiornika początkowego lub kolejne transfery lub dodatki (pożywki, bufory) są przeprowadzane w otwartych zbiornikach, wprowadza się kontrole i procedury mające na celu zminimalizowanie ryzyka zanieczyszczenia.

2. W przypadku gdy na jakość substancji czynnej może mieć wpływ zanieczyszczenie mikrobiologiczne, manipulacje z użyciem otwartych zbiorników przeprowadza się w komorze bezpieczeństwa biologicznego lub w podobnie kontrolowanym środowisku.

3. Personel musi być odpowiednio ubrany i wprowadzić specjalne środki ostrożności podczas pracy z kulturami.

4. Krytyczne parametry operacyjne (np. temperatura, pH, szybkość mieszania, dodawanie gazów, ciśnienie) podlegają monitorowaniu w celu zapewnienia zgodności z ustalonym procesem. Monitorowaniu podlegają również wzrost komórek, żywotność (w przypadku większości procesów kultury komórkowej) oraz, w stosownych przypadkach, wydajność. Parametry krytyczne będą się różnić w zależności od procesu, a w przypadku fermentacji klasycznej niektóre parametry (np. żywotność komórek) mogą nie wymagać monitorowania.

5. Sprzęt wykorzystywany do kultury komórkowej musi być czyszczony i sterylizowany po użyciu. W stosownych przypadkach sprzęt do fermentacji jest czyszczony, poddawany sanityzacji lub sterylizowany.

6. Pożywki są sterylizowane przed użyciem, w stosownych przypadkach, w celu ochrony jakości substancji czynnej.

7. Wprowadza się odpowiednie procedury w celu wykrycia zanieczyszczenia i określenia sposobu postępowania. Procedury te obejmują instrukcje dotyczące sposobu określania wpływu zanieczyszczenia na produkt oraz dekontaminacji sprzętu i przywrócenia go do stanu umożliwiającego wykorzystanie w kolejnych seriach. Organizmy obce obserwowane podczas procesów fermentacji podlegają identyfikacji jako właściwe, a w razie potrzeby ocenia się wpływ ich obecności na jakość produktu. Wyniki tych ocen uwzględnia się przy rozmieszczeniu wytworzonego materiału.

8. Zdarzenia związane z zanieczyszczeniem podlegają ewidencji.

9. Korzystanie ze wspólnego (wykorzystywanego na potrzeby wielu produktów) sprzętu opiera się na ocenie ryzyka i może wymagać przeprowadzenia dodatkowych badań po czyszczeniu między kampaniami produktowymi, w stosownych przypadkach, w celu zapobieżenia ryzyku zanieczyszczenia krzyżowego.

Artykuł 74

Pozyskiwanie, izolacja i oczyszczanie

1. Etapy pozyskiwania, których celem jest usunięcie komórek lub ich składników albo zebranie składników komórkowych po rozpadzie komórek, przeprowadza się z użyciem sprzętu i w obszarach zaprojektowanych tak, aby zminimalizować ryzyko zanieczyszczenia.

2. Procedury pozyskiwania i oczyszczania mające na celu usunięcie lub inaktywację organizmu wytwarzającego, pozostałości komórkowych oraz składników pożywki (przy jednoczesnym minimalizowaniu rozpadu, zanieczyszczenia i utraty jakości) muszą być odpowiednio dobrane, aby zapewnić stałą jakość produktu pośredniego lub substancji czynnej.

3. Cały sprzęt jest odpowiednio czyszczony, a w stosownych przypadkach, poddawany sanityzacji po użyciu. Jeżeli jakość produktu pośredniego lub substancji czynnej nie jest zagrożona, dopuszcza się prowadzenie kolejnych serii bez przeprowadzania czyszczenia.

4. W przypadku stosowania systemów otwartych czyszczenie przeprowadza się w warunkach środowiskowych odpowiednich do zapewnienia jakości produktu.

5. Dodatkowe kontrole, takie jak zastosowanie specjalnych żywic chromatograficznych lub przeprowadzenie dodatkowych badań, mogą być zasadne, jeżeli sprzęt ma być używany w odniesieniu do wielu produktów. Wprowadzenie tych metod podlega ocenie ryzyka.

Artykuł 75

Etapy usuwania i inaktywacji wirusów

1. Etapy usuwania i inaktywacji wirusów przeprowadza się zgodnie ze zwalidowanymi parametrami.

2. Wprowadza się odpowiednie środki ostrożności, aby zapobiec potencjalnemu zanieczyszczeniu wirusowemu na etapach poprzedzających usunięcie lub inaktywację wirusa oraz na etapach następujących po tych czynnościach. Otwarte operacje przetwarzania przeprowadza się w obszarach, które są oddzielone od innych czynności przetwarzania i są wyposażone w oddzielną centralę wentylacyjną.

3. Tego samego sprzętu zwykle nie stosuje się do różnych etapów oczyszczania. W przypadkach, w których stosuje się ten sam sprzęt, jest on odpowiednio czyszczony i poddawany sanityzacji przed ponownym użyciem.

4. Wprowadza się odpowiednie środki ostrożności, aby zapobiec potencjalnemu przenoszeniu wirusa (np. za pośrednictwem sprzętu lub środowiska) z poprzednich etapów.

ROZDZIAŁ XIX

SZCZEGÓŁOWE WYMOGI DOTYCZĄCE SUBSTANCJI CZYNNYCH GAZU

Artykuł 76

Substancje czynne gazu

1. Produkcja substancji czynnych gazu w ciągłym procesie (np. separacja powietrza) musi być stale monitorowane pod względem jakości. Wyniki tego monitorowania przechowuje się w sposób umożliwiający ocenę trendu.

2. Transfery i dostawy gazu kriogenicznego i skroplonego oraz napełnianie i oznakowanie butli gazowych i przenośnych zbiorników kriogenicznych muszą spełniać wymogi określone w sekcjach V.6.1 i V.6.2 załącznika III do rozporządzenia wykonawczego (UE) 2025/2091 w sprawie dobrej praktyki wytwarzania weterynaryjnych produktów leczniczych.

ROZDZIAŁ XX

PRZEPISY KOŃCOWE

Artykuł 77

Wejście w życie i rozpoczęcie stosowania

Niniejsze rozporządzenie wchodzi w życie dwudziestego dnia po jego opublikowaniu w *Dzienniku Urzędowym Unii Europejskiej*.

Niniejsze rozporządzenie stosuje się od dnia 16 lipca 2026 r.

Niniejsze rozporządzenie wiąże w całości i jest bezpośrednio stosowane we wszystkich państwach członkowskich.

Sporządzono w Brukseli dnia 17 października 2025 r.

W imieniu Komisji
Przewodnicząca
Ursula VON DER LEYEN

ZAŁĄCZNIK

Rozpoczęcie wytwarzania substancji czynnych

Moment, w którym materiał wyjściowy do produkcji substancji czynnej jest zwykle wprowadzany do procesu wytwarzania, wskazano w tabeli poniżej.

Rodzaj wytwarzania	Etapy wytwarzania substancji czynnych				
Wytwarzanie na drodze syntezy chemicznej	Wytwarzanie materiału wyjściowego do produkcji substancji czynnej	Wprowadzenie materiału wyjściowego do produkcji substancji czynnej do procesu	Wytwarzanie produktów pośrednich	Izolacja i oczyszczanie	Przetwarzanie fizyczne i pakowanie
Substancja czynna pochodząca ze źródeł zwierzęcych	Pobieranie narządów, płynów lub tkanek	Cięcie, mieszanie lub przetwarzanie wstępne	Wprowadzenie materiału wyjściowego do produkcji substancji czynnej do procesu	Izolacja i oczyszczanie	Przetwarzanie fizyczne i pakowanie
Substancja czynna ekstrahowana z roślin	Zbieranie roślin	Cięcie i wstępne ekstrakcje	Wprowadzenie materiału wyjściowego do produkcji substancji czynnej do procesu	Izolacja i oczyszczanie	Przetwarzanie fizyczne i pakowanie
Wyciągi roślinne stosowane jako substancja czynna	Zbieranie roślin	Cięcie i wstępne ekstrakcje		Dalsza ekstrakcja	Przetwarzanie fizyczne i pakowanie
Substancja czynna składająca się z rozdrobnionych lub sproszkowanych ziół	Zbieranie roślin lub uprawa i zbiory	Cięcie/rozdrabnianie			Przetwarzanie fizyczne i pakowanie
Biotechnologia: fermentacja/kultura komórkowa	Ustanowienie macierzystego banku komórek i roboczego banku komórek	Prowadzenie roboczego banku komórek	Kultura komórkowa lub fermentacja	Izolacja i oczyszczanie	Przetwarzanie fizyczne i pakowanie
Fermentacja „klasyczna” w celu wytworzenia substancji czynnej	Ustanowienie banku komórek	Prowadzenie banku komórek	Wprowadzenie komórek do procesu fermentacji	Izolacja i oczyszczanie	Przetwarzanie fizyczne i pakowanie

Etapy wytwarzania substancji czynnych, do których stosuje się niniejsze rozporządzenie, zaznaczono na szaro.