

99

ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA¹⁾

z dnia 23 grudnia 2010 r.

zmieniające rozporządzenie w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania

Na podstawie art. 39 ust. 4 pkt 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. — Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.²⁾) zarządza się, co następuje:

§ 1. W rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 1 października 2008 r. w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (Dz. U. Nr 184, poz. 1143 oraz z 2009 r. Nr 135, poz. 1114) wprowadza się następującą zmianę:

1) w § 2:

a) pkt 5 otrzymuje brzmienie:

„5) butla gazowa — zbiornik ciśnieniowy, zwykle kształtu cylindrycznego, przeznaczony dla sprężonych, ciekłych lub rozpuszczonych gazów, dający się transportować, wyposażony w urządzenie do regulacji spontanicznego wypływu gazu przy ciśnieniu atmosferycznym i temperaturze pokojowej;”,

b) po pkt 8 dodaje się pkt 8a w brzmieniu:

„8a) domowe zbiorniki kriogeniczne — przenośne zbiorniki kriogeniczne przeznaczone do przechowywania ciekłego tlenu i dawkuje tlen gazowy w domu pacjenta;”,

c) pkt 11 otrzymuje brzmienie:

„11) gaz — substancję lub mieszaninę substancji, która pozostaje całkowicie w fazie gazowej pod ciśnieniem 1.013 bara w temperaturze plus 20 °C lub ma prężność pary przekraczającą 3 bary w temperaturze plus 50 °C;”,

d) pkt 13 otrzymuje brzmienie:

„13) gaz medyczny — gaz lub mieszaninę gazów, które zostały zakwalifikowane jako produkt leczniczy w rozumieniu art. 2 pkt 32 ustawy z dnia 6 września 2001 r. — Prawo farmaceutyczne;”,

e) pkt 14 otrzymuje brzmienie:

„14) gaz skroplony — gaz, który wtłoczony do pojemnika pod ciśnieniem zewnętrznym jest częściowo ciekły albo stały w temperaturze minus 50 °C;”,

f) pkt 15 otrzymuje brzmienie:

„15) gaz sprężony — gaz, który celem transportu, wtłoczony do pojemnika pod ciśnieniem, pozostaje całkowicie w stanie gazowym, w temperaturze minus 50 °C;”,

g) pkt 40 otrzymuje brzmienie:

„40) maksymalne teoretyczne zanieczyszczenia resztkowe — zanieczyszczenia gazowe, które pozostają po procesie wstępnego oczyszczania butli przed napełnieniem; obliczenie maksymalnego teoretycznego zanieczyszczenia jest istotne jedynie dla gazów sprężonych i zakłada, że gazy zachowują się jak gazy doskonałe;”,

h) po pkt 56 dodaje się pkt 56a w brzmieniu:

„56a) odpowietrznik — element służący do usuwania pozostałości gazu ze zbiornika lub układu do wartości 1.013 bara, przez otwarcie zbiornika lub układu do atmosfery;”,

i) po pkt 72 dodaje się pkt 72a w brzmieniu:

„72a) przenośne zbiorniki kriogeniczne — pojemniki przenośne, termicznie izolowane w celu utrzymania zawartości w stanie płynnym; w Aneksie 6 termin ten nie odnosi się do cystern;”,

j) pkt 73 otrzymuje brzmienie:

„73) przepłukiwanie — usuwanie pozostałości gazu ze zbiornika lub układu poprzez napełnienie danym gazem, a następnie ponowne rozgazowanie gazu wykorzystywanego do przepłukiwania do 1.013 bara;”,

k) po pkt 79 dodaje się pkt 79a w brzmieniu:

„79a) rozdzielanie składników powietrza — rozdzielanie gazowych składników powietrza atmosferycznego w procesie destylacji frakcjonowanej w temperaturach kriogenicznych;”,

l) pkt 80 otrzymuje brzmienie:

„80) rozgazowanie — obniżenie ciśnienia do wartości ciśnienia poniżej 1.013 bara, przy użyciu systemu próżniowego;”,

m) po pkt 84 dodaje się pkt 84a w brzmieniu:

„84a) substancja czynna gazu — gaz przeznaczony jako substancja czynna dla produktu leczniczego;”,

n) pkt 114 otrzymuje brzmienie:

„114) zawór zwrotny utrzymujący ciśnienie resztkowe — zawór butli, który utrzymuje ciśnienie powyżej ciśnienia atmosferycznego w butli po użyciu, celem zabezpieczenia przed skażeniem wnętrza butli;”,

¹⁾ Minister Zdrowia kieruje działem administracji rządowej — zdrowie, na podstawie § 1 ust. 2 rozporządzenia Prezesa Rady Ministrów z dnia 16 listopada 2007 r. w sprawie szczegółowego zakresu działania Ministra Zdrowia (Dz. U. Nr 216, poz. 1607).

²⁾ Zmiany tekstu jednolitego wymienionej ustawy zostały ogłoszone w Dz. U. z 2008 r. Nr 227, poz. 1505 i Nr 234, poz. 1570, z 2009 r. Nr 18, poz. 97, Nr 31, poz. 206, Nr 92, poz. 753, Nr 95, poz. 788 i Nr 98, poz. 817 oraz z 2010 r. Nr 78, poz. 513 i Nr 107, poz. 679.

o) pkt 115 otrzymuje brzmienie:

„115) zbiornik — statyczny termicznie izolowany zbiornik przeznaczony do magazynowania gazu płynnego lub kriogenicznego;”;

2) w załączniku do rozporządzenia:

- a) Część II otrzymuje brzmienie określone w załączniku nr 1 do niniejszego rozporządzenia,
- b) Aneks 6 otrzymuje brzmienie określone w załączniku nr 2 do niniejszego rozporządzenia,
- c) Aneks 13 otrzymuje brzmienie określone w załączniku nr 3 do niniejszego rozporządzenia.

§ 2. Wytwórcy dostosują warunki wytwarzania produktów leczniczych do wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania określonych w rozporządzeniu, o którym mowa w § 1, w brzmieniu nadanym niniejszym rozporządzeniem w terminie miesiąca od dnia wejścia w życie niniejszego rozporządzenia.

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

Minister Zdrowia: w z. *J. Szulc*

Załączniki do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2010 r. (poz. 99)

Załącznik nr 1

„CZĘŚĆ II — PODSTAWOWE WYMAGANIA DLA SUBSTANCJI CZYNNYCH UŻYWANYCH JAKO MATERIAŁY WYJŚCIOWE

SPIS TREŚCI

1. Wstęp

- 1.1 Cel
- 1.2 Zakres

2. Zarządzanie jakością

- 2.1 Zasady ogólne
- 2.2 Zarządzanie Ryzykiem Jakości
- 2.3 Zakres odpowiedzialności Działu Jakości
- 2.4 Zakres odpowiedzialności Działu Produkcji
- 2.5 Audyty wewnętrzne (inspekcje własne)
- 2.6 Przegląd jakości produktu

3. Personel

- 3.1 Kwalifikacje pracowników
- 3.2 Higiena pracowników
- 3.3 Konsultanci

4. Budynki i pomieszczenia

- 4.1 Projektowanie i budowa
- 4.2 Instalacje wspomagające
- 4.3 Woda
- 4.4 Izolacja od otaczającego środowiska — ochrona
- 4.5 Oświetlenie
- 4.6 Ścieki i odpady
- 4.7 Sanityzacja i konserwacja

5. Urządzenia procesowe

- 5.1 Projektowanie i budowa
- 5.2 Konserwacja i czyszczenie urządzeń
- 5.3 Kalibracja
- 5.4 Systemy komputerowe

6. Dokumentacja i zapisy

- 6.1 System dokumentacji i specyfikacje
- 6.2 Zapisy czyszczenia i użytkowania sprzętu
- 6.3 Zapisy dotyczące surowców, produktów pośrednich oraz etykiet i materiałów opakowaniowych dla substancji czynnych
- 6.4 Główne Instrukcje Technologiczne (Główne Rejestry Produkcji i Kontroli)
- 6.5 Raporty produkcji serii (raporty kontroli i produkcji serii)
- 6.6 Zapisy kontroli laboratoryjnej
- 6.7 Przegląd raportów produkcji serii

7. Zarządzanie materiałami

- 7.1 Kontrole ogólne
- 7.2 Przyjmowanie i kwarantanna
- 7.3 Pobieranie prób i badanie przyjmowanych materiałów produkcyjnych
- 7.4 Magazynowanie
- 7.5 Ponowna ocena

8. Produkcja i kontrola procesu

- 8.1 Operacje produkcyjne
- 8.2 Limity czasowe
- 8.3 Pobieranie prób i kontrole procesowe
- 8.4 Mieszanie serii produktów pośrednich lub substancji czynnych
- 8.5 Kontrola zanieczyszczenia

9. Pakowanie i oznakowywanie substancji czynnych i produktów pośrednich

- 9.1 Zasady ogólne
- 9.2 Materiały opakowaniowe
- 9.3 Wydawanie i kontrola etykiet
- 9.4 Operacje pakowania i etykietowania

10. Przechowywanie i dystrybucja

- 10.1 Procedury magazynowania
- 10.2 Procedury dystrybucji

11. Kontrole laboratoryjne

- 11.1 Kontrole ogólne
- 11.2 Badanie produktów pośrednich i substancji czynnych
- 11.3 Walidacja procedur analitycznych
- 11.4 Certyfikaty Analityczne
- 11.5 Monitoring stabilności substancji czynnej
- 11.6 Termin ważności i termin ponownego badania
- 11.7 Próby archiwalne/rezerwowe

12. Walidacja

- 12.1 Polityka walidacji
- 12.2 Dokumentacja walidacji
- 12.3 Kwalifikacja
- 12.4 Metodyka walidacji procesu
- 12.5 Program walidacji procesu
- 12.6 Okresowy przegląd systemów zwalidowanych
- 12.7 Walidacja czyszczenia
- 12.8 Walidacja metod analitycznych

13. Kontrola zmian**14. Odrzucanie i ponowne wykorzystanie materiałów**

- 14.1 Odrzucanie
- 14.2 Powtórne przetwarzanie
- 14.3 Przerabianie
- 14.4 Odzyskiwanie materiałów i rozpuszczalników
- 14.5 Zwroty

15. Reklamacje i wycofania**16. Wytwórcy kontraktowi (w tym laboratoria)****17. Agenci, brokerzy, handlowcy, dystrybutorzy oraz przedsiębiorstwa świadczące usługi przepakowywania lub ponownego oznakowywania (przeetykietowywania)**

- 17.1 Zastosowanie
- 17.2 Odtwarzalność informacji o dystrybucji substancji czynnych i produktów pośrednich
- 17.3 Zarządzanie jakością
- 17.4 Przepakowywanie, przeetykietowywanie i przechowywanie substancji czynnych i produktów pośrednich
- 17.5 Stabilność
- 17.6 Przepływ informacji
- 17.7 Postępowanie z reklamacjami i wycofaniami
- 17.8 Postępowanie ze zwrotami

18. Specjalne wytyczne dotyczące substancji czynnych wytwarzanych na drodze hodowli komórkowej/fermentacji

- 18.1 Zasady ogólne
- 18.2 Utrzymywanie banku komórek i prowadzenie zapisów

- 18.3 Hodowla komórkowa/fermentacja
- 18.4 Zbiór, izolacja i oczyszczanie
- 18.5 Etapy usuwania/inaktywacji wirusów

19. Substancje czynne przeznaczone do stosowania w badaniach klinicznych

- 19.1 Zasady ogólne
- 19.2 Jakość
- 19.3 Sprzęt i obiekty
- 19.4 Kontrola surowców
- 19.5 Produkcja
- 19.6 Walidacja
- 19.7 Zmiany
- 19.8 Kontrole laboratoryjne
- 19.9 Dokumentacja

1. Wstęp

1.1 Cel

Celem niniejszego załącznika jest sformułowanie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (GMP) w zakresie wytwarzania substancji czynnych, w ramach odpowiedniego systemu zarządzania jakością.

Sformułowanie poniższych wytycznych ma na celu ułatwienie zapewnienia, że wytworzone substancje czynne spełniają oczekiwane lub stawiane im wymagania pod względem jakości i czystości.

W niniejszym załączniku termin „wytwarzanie” obejmuje wszystkie operacje: przyjmowanie materiałów, produkcję, pakowanie, przepakowywanie, oznakowanie etykietami, zmianę oznakowania, kontrolę jakości, zwalnianie, przechowywanie i dystrybucję substancji czynnych oraz towarzyszące tym operacjom czynności kontrolne. Używane poniżej wyrażenie „powinien” należy interpretować jako zalecenia, których wdrożenie jest wymagane i których niespełnienie jest dopuszczalne jedynie wówczas, kiedy dane zalecenie nie ma zastosowania lub zostały wdrożone działania alternatywne, w stosunku do zalecanych, zapewniające osiągnięcie co najmniej równoważnego poziomu zapewnienia jakości.

Załącznik nie obejmuje zagadnień związanych z bezpieczeństwem pracowników ani też zagadnień ochrony środowiska. Producent substancji czynnych jest obowiązany do sprawowania kontroli nad wyżej wymienionymi zagadnieniami, zgodnie z zapisami regulującego je prawa.

Załącznik nie ma na celu definiowania wymagań stawianych przy rejestracji ani też modyfikowania wymagań farmakopealnych. Załącznik nie zmienia kompetencji właściwych urzędów państwowych, upoważnionych do ustalania szczegółowych wymagań stawianych przy rejestracji, odnoszących się do substancji czynnych, w zakresie uzyskiwania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, zezwolenia na wytwarzanie lub zaleceń odnośnie do zastosowania substancji czynnych w produktach leczniczych. Niezależnie od zaleceń sformułowanych w załączniku, wszystkie regulowane prawnie wymagania dokumentacji rejestracyjnej muszą zostać spełnione.

1.2 Zakres

Niniejszy załącznik dotyczy wytwarzania substancji czynnych, wykorzystywanych w produktach leczniczych przeznaczonych dla ludzi i zwierząt. Ma on zastosowanie do produkcji jałowych substancji czynnych, tylko do etapu bezpośrednio poprzedzającego uzyskanie jałowości. Sterylizacja i przetwarzanie aseptyczne sterylnych substancji czynnych nie jest objęte tym załącznikiem, jednak powinno ono być przeprowadzane zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania, określonymi w rozporządzeniu, ze szczególnym uwzględnieniem wymagań zawartych w Aneksie 1.

W przypadku ektoparazytów do użytku weterynaryjnego mogą zostać zastosowane inne standardy, które zapewnią, że materiał jest odpowiedniej jakości.

Załącznik nie dotyczy pełnej krwi i osocza, co zostało opisane w dyrektywie Parlamentu Europejskiego i Rady 2002/98/WE ustanawiającej normy jakości i bezpiecznego pobierania, badania, preparatyki, przechowywania, wydawania krwi ludzkiej i składników krwi oraz zmieniającej dyrektywę 2001/83/WE (Dz. Urz. UE L 33 z 08.02.2003, str. 30; Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne, rozdz. 15, t. 7, str. 346) i w wymogach technicznych będących uzupełnieniem tej dyrektywy i określających szczegółowe wymagania dla poboru i badania krwi, jednakże odnoszą się one do substancji czynnych, dla których materiałem wyjściowym była krew lub osocze. Niniejszy załącznik nie ma zastosowania do produktów leczniczych pakowanych luzem. Stosuje się go do wszystkich innych czynnych materiałów wyjściowych nieujętych w poszczególnych aneksach załącznika do rozporządzenia, dotyczy to w szczególności Aneksów 2–7, w których znajdują się dodatkowe wytyczne dla pewnych rodzajów substancji czynnych. Aneksy będą podlegały przeglądowi, ale do momentu zakończenia procesu ich rewizji wytwórca może stosować wymagania zawarte w Części I i w odpowiednich dla danych produktów Aneksach lub zastosować wymogi zawarte w Części II załącznika do rozporządzenia.

Rozdział 19 zawiera wytyczne mające zastosowanie wyłącznie do produkcji substancji czynnych stosowanych do wytwarzania produktów leczniczych przeznaczonych do badań klinicznych (badane produkty lecznicze). Należy zaznaczyć, że dostosowanie się do nich jest zalecane, choć nie wymagane we właściwych przepisach Unii Europejskiej.

W rozumieniu załącznika:

„Materiał wyjściowy do produkcji substancji czynnej” — jest to surowiec, produkt pośredni lub substancja czynna, wykorzystywana do wytworzenia danej substancji czynnej w ten sposób, że w trakcie procesu produkcyjnego jego cząsteczka jest wbudowywana jako istotny element struktury danej substancji czynnej.

„Materiał wyjściowy do produkcji substancji czynnej” — może być artykułem powszechnie dostępnym, materiałem kupowanym od jednego lub większej liczby dostawców w oparciu o umowę lub też może być produkowany w miejscu wytwarzania danej substancji czynnej. Materiał wyjściowy do produkcji substancji czynnej ma zwykle zdefiniowane własności chemiczne i budowę strukturalną.

Wytwórca danej substancji czynnej powinien określić i udokumentować uzasadnienie wyboru etapu procesu, w którym rozpoczyna się produkcja substancji czynnej. Dla procesów syntezy jest to etap, w którym materiał wyjściowy do produkcji substancji czynnej zostaje wprowadzony do procesu. Dla innych procesów (fermentacji, ekstrakcji, puryfikacji) uzasadnienie powinno być opracowane indywidualnie dla każdego przypadku. W tabeli 1 przedstawiono wytyczne odnośnie do etapu, w którym materiał wyjściowy do produkcji substancji czynnej jest zwykle wprowadzany do procesu.

Począwszy od tego etapu, kolejne etapy procesu wytwarzania związków pośrednich lub substancji czynnej należy prowadzić zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania, zdefiniowanymi w niniejszym załączniku. Zastosowanie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania powinno obejmować walidację etapów krytycznych procesu, mających wpływ na jakość wytwarzanej substancji czynnej. Należy jednak podkreślić, że wybór przez przedsiębiorcę danego etapu do walidacji nie jest jednoznaczny z uznaniem tego etapu za etap krytyczny.

Wytyczne zawarte w niniejszym załączniku zwykle będą zastosowane do etapów przedstawionych w tabeli 1 na szarym tle. Nie oznacza to, że wszystkie etapy muszą być wykonane. Nacisk na przestrzeganie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania podczas wytwarzania substancji czynnej powinien zwiększać się wraz z zaawansowaniem procesu, w kierunku od etapów początkowych produkcji do etapów końcowych — oczyszczania wytworzonej substancji czynnej i jej pakowania. Procesy fizyczne, którym poddawane są substancje czynne, takie jak granulacja, powlekanie, operacje fizyczne prowadzące do uzyskania żądanej wielkości cząstek (mielenie, mikronizacja), powinny być przeprowadzane co najmniej zgodnie ze standardami określonymi w niniejszym załączniku.

Niniejszy załącznik nie ma zastosowania do etapów produkcji przed wprowadzeniem materiału wyjściowego do produkcji substancji czynnej.

W odniesieniu do tego rozporządzenia pojęcie „farmaceutyczny składnik czynny (API)” jest używany wielokrotnie i może być stosowany zamiennie z pojęciem „substancja czynna”.

Tabela 1: Zastosowanie wytycznych do produkcji substancji czynnych

Rodzaj wytwarzania	Zastosowanie Wytycznych do etapów (pokazanych na szarym tle) występujących w danym sposobie wytwarzania				
Wytwarzanie na drodze syntezy chemicznej	Produkcja „Materiału wyjściowego do produkcji substancji czynnej”	Wprowadzenie „Materiału wyjściowego do produkcji substancji czynnej” do procesu	Produkcja związków pośrednich (półproduktów)	Wydzielanie (izolacja i oczyszczanie)	Przetwarzanie fizyczne i pakowanie
Pozyskiwanie substancji czynnej z surowców pochodzenia zwierzęcego	Pobieranie narządów, płynów lub tkanek	Rozdrabnianie, mieszanie lub obróbka wstępna	Wprowadzenie „Materiału wyjściowego do produkcji substancji czynnej” do procesu	Wydzielanie (izolacja i oczyszczanie)	Przetwarzanie fizyczne i pakowanie
Pozyskiwanie substancji czynnej na drodze ekstrakcji z surowców roślinnych	Zbieranie roślin	Rozdrabnianie i ekstrakcja (e) wstępna (e)	Wprowadzenie „Materiału wyjściowego do produkcji substancji czynnej” do procesu	Wydzielanie (izolacja i oczyszczanie)	Przetwarzanie fizyczne i pakowanie
Używanie ekstraktów ziołowych jako substancji czynnych	Zbieranie roślin	Rozdrabnianie i ekstrakcja (e) wstępna (e)		Ekstrakcja	Przetwarzanie fizyczne i pakowanie

Wytworzenie substancji czynnej składającej się z rozkruszonych lub sproszkowanych ziół	Zbieranie roślin lub uprawa i zbieranie roślin	Cięcie/ Rozkruszenie			Przetwarzanie fizyczne i pakowanie
Biotechnologia: Fermentacja/hodowla komórkowa	Założenia macierzystego banku komórkowego i roboczego banku komórkowego	Utrzymywanie roboczego banku komórkowego	Hodowla komórkowa lub fermentacja	Wydzielanie (izolacja i oczyszczanie)	Przetwarzanie fizyczne i pakowanie
„Klasyczna” fermentacja ukierunkowana na produkcję substancji czynnej	Założenie banku komórkowego	Utrzymywanie banku komórkowego	Wprowadzenie komórek do procesu fermentacji	Wydzielanie (izolacja i oczyszczanie)	Przetwarzanie fizyczne i pakowanie

Wzrastające wymagania GMP



2. Zarządzanie jakością

2.1 Zasady ogólne

- 2.10 Za jakość powinny być odpowiedzialne wszystkie osoby uczestniczące w wytwarzaniu.
- 2.11 Każdy wytwórca powinien utworzyć, udokumentować i wdrożyć skuteczny system zarządzania jakością, obejmujący aktywny udział kierownictwa przedsiębiorstwa oraz odpowiednich pracowników związanych z wytwarzaniem.
- 2.12 System zarządzania jakością powinien obejmować strukturę organizacyjną, procedury, procesy i zasoby, jak również działania konieczne do zapewnienia, że substancja czynna będzie spełniała oczekiwane wymagania specyfikacji dotyczące jej jakości i czystości. Wszystkie działania dotyczące jakości powinny być zdefiniowane i udokumentowane.
- 2.13 W przedsiębiorstwie powinien istnieć dział lub działy zarządzania jakością, niezależne od działu produkcji, odpowiedzialne za zapewnienie jakości (ZJ) (quality assurance — QA) i kontrolę jakości (KJ) (Quality Control — QC). Powyższe funkcje mogą być realizowane przez odrębne działy ZJ i KJ lub mogą być pełnione przez jedną osobę lub jeden zespół, w zależności od wielkości i struktury przedsiębiorstwa.
- 2.14 Osoby upoważnione do zwalniania produktów pośrednich i substancji czynnych muszą być określone.
- 2.15 Wszystkie działania związane z jakością powinny być rejestrowane w czasie ich wykonywania.
- 2.16 Wszelkie odchylenia od ustalonych procedur powinny zostać udokumentowane i wyjaśnione. Odchylenia krytyczne powinny zostać zbadane, a postępowanie wyjaśniające i wnioski powinny być udokumentowane.
- 2.17 Żaden materiał nie może być zwolniony i użyty w produkcji przed uzyskaniem pozytywnych wyników oceny przeprowadzonej przez dział(y) jakości. Dopuszcza się odstępnie od powyższej zasady wyłącznie wówczas, jeżeli istnieje odpowiedni system pozwalający na takie użycie (zwalnianie z kwarantanny opisane w rozdziale 10.20 niniejszego załącznika lub użycie surowców albo półproduktów przed zakończeniem badań jakościowych i oceną ich wyników).
- 2.18 Powinny istnieć procedury niezwłocznego informowania odpowiedzialnego kierownictwa o przewidzianych przepisami okresowych inspekcjach, istotnych niezgodnościach w zakresie spełniania wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania, wadach produktu i działaniach podjętych w związku ze stwierdzeniem tych wad (np. o reklamacjach jakościowych, wycofaniach produktu, działaniach wynikających z obowiązujących przepisów itp.).
- 2.19 W celu osiągnięcia odpowiedniej jakości musi być zaprojektowany i poprawnie wdrożony system jakości obejmujący Dobrą Praktykę Wytwarzania, Kontrolę Jakości oraz Zarządzanie Ryzykiem Jakości.

2.2 Zarządzanie Ryzykiem Jakości

- 2.20 Zarządzanie ryzykiem jakości polega na systematycznym procesie oceny, kontroli, wymiany informacji oraz przeglądzie ryzyka, które może zagrażać jakości substancji czynnej. Zarządzanie ryzykiem jakości może odnosić się zarówno do działań, które miały miejsce w przeszłości (retrospektywnie), jak i do działań, które mogą wydarzyć się w przyszłości (prospektywnie).

- 2.21 System zarządzania ryzykiem jakości powinien uwzględniać:
- 1) poziom wiedzy naukowej, doświadczenie w prowadzeniu procesu, a także działania mające na celu zapewnienie ochrony zdrowia pacjenta poprzez komunikację z użytkownikiem substancji czynnej;
 - 2) wkład pracy oraz poziom sformalizowania i dokumentowania procesu zarządzania ryzykiem, które powinny być współmierne do poziomu ryzyka.
- Przykłady procesów i zastosowań systemu zarządzania ryzykiem jakości można znaleźć w Europejskim Przewodniku Dobrej Praktyki Wytwarzania Produktów Leczniczych Przeznaczonych dla Ludzi i Zwierząt w Aneksie 20 „Zarządzanie Ryzykiem Jakości”.

2.3 Zakres odpowiedzialności Działu Jakości

- 2.30 Dział jakości powinien uczestniczyć we wszystkich sprawach mających związek z jakością.
- 2.31 Dział jakości powinien dokonywać przeglądu i zatwierdzać wszystkie odpowiednie związane z jakością dokumenty.
- 2.32 Główna odpowiedzialność niezależnego działu jakości nie powinna być delegowana do innych działów. Zakres głównych odpowiedzialności powinien być szczegółowo opisany i powinien obejmować przynajmniej następujące obowiązki i uprawnienia:
- 1) zwalnianie lub odrzucanie wszystkich substancji czynnych; zwalnianie lub odrzucanie wszystkich produktów pośrednich do użycia poza kontrolą wytwórcy;
 - 2) ustalenie systemu zwalniania lub odrzucania surowców, produktów pośrednich, materiałów opakowaniowych i etykiet służących do oznakowywania;
 - 3) dokonywanie przeglądu kompletnych raportów produkcji i kontroli laboratoryjnej danej serii w odniesieniu do krytycznych etapów procesu przed zwolnieniem substancji czynnej do dystrybucji;
 - 4) upewnianie się, że odnośnie do krytycznych odchyleń jest przeprowadzane postępowanie wyjaśniające i naprawcze;
 - 5) zatwierdzanie wszystkich specyfikacji i głównych instrukcji produkcyjnych;
 - 6) zatwierdzanie wszystkich procedur mających wpływ na jakość produktów pośrednich lub substancji czynnych;
 - 7) sprawdzanie, czy są prowadzone audyty wewnętrzne (inspekcje własne);
 - 8) zatwierdzanie kontraktowych wytwórców produktów pośrednich i substancji czynnych;
 - 9) zatwierdzanie zmian mających potencjalny wpływ na jakość półproduktów lub substancji czynnych;
 - 10) dokonywanie przeglądu i zatwierdzania protokołów i raportów walidacyjnych;
 - 11) sprawdzanie postępowania wyjaśniającego i naprawczego, prowadzonego w przypadku reklamacji;
 - 12) sprawdzanie skuteczności systemów oprzyrządowania używanego do konserwacji i kalibracji krytycznych elementów wyposażenia;
 - 13) sprawdzanie, czy materiały są poddawane odpowiednim badaniom oraz czy wyniki badań są właściwie dokumentowane;
 - 14) sprawdzanie, czy terminy ważności i powtórnego badania oraz warunki przechowywania półproduktów i farmaceutycznych substancji czynnych zostały określone w oparciu o badania stabilności;
 - 15) wykonywanie przeglądów jakości produktu (rozdział 2.6 niniejszego załącznika).

2.4 Zakres odpowiedzialności Działu Produkcji

- Odpowiedzialność za działania związane z produkcją powinna być szczegółowo opisana i powinna obejmować przynajmniej następujące obowiązki i uprawnienia:
- 1) przygotowanie, przegląd, zatwierdzenie i dystrybucję instrukcji produkcyjnych półproduktów i farmaceutycznych substancji czynnych, zgodnie z obowiązującymi procedurami;
 - 2) produkcję substancji czynnych i półproduktów, zgodnie z uprzednio zatwierdzonymi instrukcjami;
 - 3) przegląd raportów serii i upewnienie się, że zawierają one kompletne zapisy i wszystkie wymagane podpisy;
 - 4) upewnianie się, że wszystkie odchylenia, które wystąpiły podczas produkcji, są zgłoszone i poddane ocenie oraz że krytyczne odchylenia są poddane procedurze wyjaśniającej, a wynikające z niej wnioski są udokumentowane;
 - 5) sprawdzanie, czy pomieszczenia produkcyjne są czyszczone i, jeżeli to potrzebne, dezynfekowane;
 - 6) sprawdzenie, czy niezbędne kalibracje są wykonywane i czy przechowywana jest dokumentacja dotycząca kalibracji;
 - 7) sprawdzenie, czy przeprowadzana jest konserwacja pomieszczeń i urządzeń oraz czy przechowywana jest dokumentacja dotycząca konserwacji;
 - 8) sprawdzenie, czy protokoły i raporty walidacyjne są przeglądane i zatwierdzane;
 - 9) dokonywanie oceny proponowanych zmian dotyczących produktu, procesu lub wyposażenia;
 - 10) sprawdzenie, czy jest przeprowadzana kwalifikacja nowych i, o ile potrzebne, poddanych modyfikacjom pomieszczeń i urządzeń.

2.5 Audyty wewnętrzne (inspekcje własne)

- 2.50 W celu zweryfikowania zgodności warunków wytwarzania substancji czynnych z zasadami Dobrej Praktyki Wytwarzania powinny być przeprowadzane regularne audyty wewnętrzne, zgodnie z zatwierdzonym harmonogramem.
- 2.51 Wyniki audytów i zalecenia dotyczące działań naprawczo-korygujących powinny być udokumentowane i przedstawione odpowiedzialnemu kierownictwu przedsiębiorstwa. Zatwierdzone działania naprawczo-korygujące powinny być skutecznie i terminowo wdrożone.

2.6 Przegląd jakości produktu

- 2.60 Powinny być przeprowadzane regularne przeglądy jakości substancji czynnych w celu obiektywnej oceny procesu ich wytwarzania. Przeglądy te powinny być przeprowadzane i dokumentowane raz do roku i powinny obejmować co najmniej:
- 1) przegląd wyników kontroli krytycznych etapów procesu i wyników badań krytycznych własności substancji czynnych;
 - 2) przegląd wszystkich serii, które nie spełniły wymagań określonych w zatwierdzonych specyfikacjach;
 - 3) przegląd wszystkich odchyłeń krytycznych oraz niezgodności, oraz dotyczących ich prowadzonych postępowań wyjaśniających;
 - 4) przegląd wszystkich zmian wprowadzonych do procesu lub metod analitycznych;
 - 5) przegląd wyników monitorowania stabilności;
 - 6) przegląd wszystkich zwrotów, reklamacji i serii wycofanych, spowodowanych zastrzeżeniami dotyczącymi jakości;
 - 7) przegląd skuteczności wdrożonych działań naprawczo-korygujących.
- 2.61 Wyniki przeglądu należy poddać ocenie. Ocena wyników przeglądu powinna być podstawą do stwierdzenia potrzeby przeprowadzenia rewalidacji lub określonych działań korygujących. Należy udokumentować powody, dla których podejmuje się działania korygujące. Zatwierdzone działania korygujące powinny być skutecznie i terminowo wdrożone.

3. Personel

3.1 Kwalifikacje pracowników

- 3.10 Wytwórca powinien zatrudnić wystarczającą liczbę wykształconych, przeszkolonych i doświadczonych pracowników, posiadających odpowiednie kwalifikacje do prowadzenia produkcji produktów pośrednich i substancji czynnych i sprawowania nad nią właściwego nadzoru.
- 3.11 Zakres odpowiedzialności i kompetencji pracowników zatrudnionych przy produkcji produktów pośrednich i substancji czynnych powinien być jednoznacznie zdefiniowany i opisany.
- 3.12 Należy zapewnić pracownikom regularne szkolenia prowadzone przez osoby o odpowiednich kwalifikacjach. Szkolenia powinny dotyczyć co najmniej czynności wykonywanych przez pracowników oraz zasad Dobrej Praktyki Wytwarzania obowiązujących pracowników na ich stanowiskach pracy. Należy przechowywać zapisy z prowadzonych szkoleń. Skuteczność szkolenia powinna być okresowo oceniana.

3.2 Higiena pracowników

- 3.20 Pracownicy powinni znać i stosować zasady higieny osobistej i zdrowotnej.
- 3.21 Pracownicy powinni nosić czyste ubrania, odpowiednie do wykonywanych przez nich czynności produkcyjnych. Ubrania powinny być odpowiednio często zmieniane. Pracownicy powinni stosować dodatkowe środki ochronne, takie jak okrycia głowy, twarzy, dłoni i ramion, gdy jest to konieczne dla zabezpieczenia produktów pośrednich i substancji czynnych przed zanieczyszczeniem.
- 3.22 Pracownicy powinni unikać bezpośredniego kontaktu z produktami pośrednimi lub substancjami czynnymi.
- 3.23 Palenie tytoniu, jedzenie, picie, żucie gumy i przechowywanie żywności powinno być ograniczone do wyznaczonych miejsc oddzielonych od pomieszczeń produkcyjnych.
- 3.24 Pracownicy cierpiący na choroby zakaźne lub mający otwarte zmiany na odsłoniętej powierzchni ciała nie powinni podejmować czynności, których wykonanie może spowodować obniżenie jakości substancji czynnych. Osoba, u której (w toku obserwacji prowadzonej przez przełożonego lub w wyniku badania lekarskiego) stwierdzono chorobę lub występowanie otwartych zmian, powinna być odsunięta od czynności, w których schorzenia te mogłyby niekorzystnie wpłynąć na jakość substancji czynnych. Odsunięcie pracownika od czynności związanych z produkcją powinno trwać do czasu zagojenia się zmian, wyzdrowienia lub stwierdzenia przez wykwalifikowanego pracownika służby zdrowia, że włączenie pracownika nie wpłynie ujemnie na bezpieczeństwo i jakość substancji czynnych.

3.3 Konsultanci

- 3.30 Konsultanci udzielający porad dotyczących wytwarzania i kontroli półproduktów lub substancji czynnych powinni mieć właściwe wykształcenie, przeszkolenie i doświadczenie oraz odpowiednią wiedzę, aby móc doradzać w zakresie określonym przy ich zatrudnieniu.

3.31 Należy prowadzić rejestr zawierający następujące dane na temat zatrudnionych konsultantów: imię i nazwisko, adres, kwalifikacje i rodzaj świadczonych przez danego konsultanta usług.

4. Budynki i pomieszczenia

4.1 Projektowanie i budowa

4.10 Budynki i pomieszczenia stosowane do wytwarzania produktów pośrednich i substancji czynnych powinny być zlokalizowane, zaprojektowane i zbudowane tak, aby umożliwić i ułatwić czyszczenie, konserwację i prowadzenie operacji produkcyjnych, odpowiednich dla danego procesu i etapu wytwarzania. Pomieszczenia i urządzenia powinny również być tak zaprojektowane, aby zminimalizować ryzyko potencjalnego zanieczyszczenia produktów. Jeżeli dla danego produktu pośredniego lub substancji czynnej istnieją wymagania dotyczące czystości mikrobiologicznej, pomieszczenia powinny być również tak zaprojektowane, aby odpowiednio ograniczyć możliwość zanieczyszczeń mikrobiologicznych.

4.11 Budynki i pomieszczenia powinny mieć odpowiednią wielkość umożliwiającą logiczne i uporządkowane rozmieszczenie urządzeń i materiałów, w sposób zapobiegający pomieszaniu materiałów i zanieczyszczeniom.

4.12 Jeżeli urządzenia produkcyjne zapewniają wystarczającą ochronę materiałów (na przykład systemy zamknięte lub chronione), dopuszcza się możliwość lokalizacji takich urządzeń na zewnątrz budynków.

4.13 Przepływ materiałów i personelu w obrębie budynku lub pomieszczeń powinien być zaplanowany w sposób wykluczający możliwość zanieczyszczeń i pomieszania materiałów.

4.14 Należy wyznaczyć obszary lub zastosować inny system kontrolny do prowadzenia następujących czynności i operacji:

- 1) przyjmowanie, identyfikacja, pobieranie prób i kwarantanna przychodzących materiałów, które oczekują na zwolnienie lub odrzucenie;
- 2) kwarantanna przed zwolnieniem lub odrzuceniem produktów pośrednich i substancji czynnych;
- 3) pobieranie prób produktów pośrednich i substancji czynnych;
- 4) przechowywanie materiałów odrzuconych przed decyzją o ich przeznaczeniu (na przykład zwrócenie, przetworzenie, zniszczenie);
- 5) przechowywanie materiałów zwolnionych do produkcji;
- 6) operacje produkcyjne;
- 7) pakowanie i etykietowanie;
- 8) badania laboratoryjne.

4.15 Pracownicy powinni mieć do dyspozycji odpowiednie, czyste umywalnie i toalety. Sanitariaty powinny być wyposażone w ciepłą i zimną wodę, mydło lub detergent, suszarki lub jednorazowe ręczniki. Umywalnie i toalety powinny być oddzielone od pomieszczeń produkcyjnych, powinny być jednak łatwo dostępne. Powinna być zapewniona możliwość umycia się pod natryskiem lub zmiany ubrania, jeżeli zaistnieje taka potrzeba.

4.16 Pomieszczenia laboratoryjne, w których wykonuje się czynności kontrolne, powinny być oddzielone od pomieszczeń produkcyjnych. Niektóre pomieszczenia laboratoryjne, zwłaszcza wykorzystywane do kontroli procesu, mogą być zlokalizowane w obszarach produkcyjnych pod warunkiem, że czynności produkcyjne nie mają wpływu na dokładność badań laboratoryjnych, a laboratorium i jego działalność nie wpływają niekorzystnie na proces produkcji produktów pośrednich i farmaceutycznych substancji czynnych.

4.2 Instalacje wspomagające

4.20 Wszystkie instalacje wspomagające (pary wodnej, gazów, sprężonego powietrza oraz ogrzewania, wentylacji i klimatyzacji i tym podobne), które mogą mieć wpływ na jakość produktu, powinny być kwalifikowane i odpowiednio monitorowane, a w przypadku przekroczenia ustalonych limitów parametrów powinny być podejmowane odpowiednie działania korygujące. Schematy tych instalacji powinny być dostępne.

4.21 Jeżeli jest to potrzebne ze względu na jakość produktów pośrednich i substancji czynnych, powinny być zapewnione: odpowiednia wentylacja, filtracja powietrza i instalacje wyciągowe. Systemy te powinny być tak zaprojektowane i zbudowane, aby minimalizować ryzyko zanieczyszczeń i zanieczyszczeń krzyżowych, oraz powinny być wyposażone w przyrządy umożliwiające kontrolę ciśnienia powietrza, monitorowanie czystości mikrobiologicznej (jeżeli wymagane) oraz poziomu zanieczyszczeń cząstkami, a także pomiary wilgotności i temperatury, zgodnie z wymaganiami właściwymi dla odpowiedniego etapu produkcji. Szczególną uwagę należy zwrócić na pomieszczenia, w których substancje czynne są ekspozowane w środowisku.

4.22 Jeżeli w pomieszczeniach produkcyjnych stosowana jest recyrkulacja powietrza w obiegu zamkniętym, należy kontrolować ryzyko zanieczyszczeń i zanieczyszczeń krzyżowych.

4.23 Elementy instalacji zamontowane na stałe powinny być jednoznacznie zidentyfikowane. Realizacja powyższego zalecenia polega na oznakowaniu poszczególnych linii, prowadzeniu odpowiedniej dokumentacji, wdrożeniu komputerowych lub alternatywnych systemów kontroli. Elementy instalacji powinny być rozmieszczone w sposób wykluczający ryzyko zanieczyszczenia produktów pośrednich lub substancji czynnych.

4.24 Odpływy kanalizacyjne powinny mieć odpowiednie wymiary i być zaopatrzone w syfony lub inne urządzenia, zabezpieczające przed przepływem wstecznym, jeżeli to właściwe.

4.3 Woda

4.30 Należy wykazać, że woda stosowana do wytwarzania substancji czynnych ma jakość odpowiednią do jej przeznaczenia.

4.31 Jeżeli to nie jest regulowane przez odrębne przepisy, woda stosowana w procesach technologicznych powinna spełniać co najmniej wymagania Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) obowiązujące dla wody pitnej.

4.32 Jeżeli woda pitna nie spełnia wymagań jakościowych, niezbędnych dla zapewnienia właściwej jakości wytwarzanych substancji czynnych, i istnieje potrzeba uzdatniania wody, należy zdefiniować i udokumentować oczekiwane parametry fizykochemiczne i mikrobiologiczne uzdatnionej wody, tj. między innymi całkowitą liczbę drobnoustrojów, organizmy niepożądane, których obecność jest niedopuszczalna, lub wymagania dotyczące dopuszczalnego stężenia endotoksyn w wodzie.

4.33 Jeżeli woda stosowana w procesie produkcji podlega oczyszczeniu i uszlachetnieniu przez wytwórcę w celu uzyskania odpowiedniej jakości, proces oczyszczania powinien być zwalidowany i monitorowany z zastosowaniem odpowiednich limitów alarmowych.

4.34 Jeżeli wytwórca niesterylnej substancji czynnej zamierza deklarovać lub deklaruje, że może być użyta po dalszym przetworzeniu do wyprodukowania jałowego produktu leczniczego, to jakość wody stosowanej do końcowych etapów procesu jej wytwarzania — wydzielania i oczyszczania powinna być monitorowana, a całkowita liczba mikroorganizmów, mikroorganizmów chorobotwórczych i endotoksyn powinna być oznaczana.

4.4 Izolacja od otaczającego środowiska — ochrona

4.40 Do produkcji silnie uczulających substancji czynnych, takich jak penicyliny i cefalosporyny, powinny być przeznaczone instalacje i pomieszczenia dedykowane. Muszą one obejmować pomieszczenia, urządzenia do obróbki powietrza lub urządzenia do prowadzenia procesu.

4.41 Należy brać pod uwagę dedykowane obszary produkcyjne wówczas, kiedy występują materiały o charakterze zakaźnym lub substancje czynne o silnym działaniu farmakologicznym lub toksycznym (np. pewne sterydy lub związki cytotoksyczne, stosowane w terapii nowotworów). Stosowanie dedykowanych pomieszczeń i instalacji do wytwarzania wyżej wymienionych substancji nie jest wymagane, jeżeli zostały wprowadzone i zwalidowane procedury dezaktywacji tych substancji lub procedury czyszczenia.

4.42 Należy opracować i wprowadzić działania systemowe zapobiegające zanieczyszczeniom krzyżowym, wynikającym z przemieszczania się pracowników, materiałów z jednego obszaru dedykowanego do drugiego.

4.43 Żadne czynności produkcyjne (w tym ważenie, mielenie lub pakowanie) materiałów nefarmaceutycznych o wysokiej toksyczności, takich jak herbicydy i pestycydy, nie mogą być prowadzone w tych samych zabudowaniach lub przy użyciu tych samych urządzeń, które są używane do produkcji substancji czynnych. Przechowywanie tych nefarmaceutycznych silnie toksycznych materiałów oraz inne czynności powinny być wykonywane oddzielnie od substancji czynnych.

4.5 Oświetlenie

4.50 We wszystkich pomieszczeniach powinno być zapewnione odpowiednie oświetlenie umożliwiające czyszczenie, konserwację i prowadzenie wymaganych operacji.

4.6 Ścieki i odpady

4.60 Ścieki, odpady i inne pozostałości (stałe, ciekłe lub gazowe produkty uboczne procesu produkcyjnego) powinny być usuwane z zabudowań i ich otoczenia w sposób bezpieczny, bez zwłoki i z zachowaniem przepisów sanitarnych i przepisów ochrony środowiska. Pojemniki lub rurociągi do materiałów odpadowych powinny być czytelnie i jednoznacznie oznakowane.

4.7 Sanityzacja i konserwacja

4.70 Obiekty, w których odbywa się wytwarzanie produktów pośrednich i substancji czynnych, powinny być utrzymywane w czystości, konserwowane i remontowane.

4.71 Należy opracować i wprowadzić pisemne procedury określające odpowiedzialność za sanityzację, opisujące harmonogramy i metody czyszczenia oraz wyposażenie i materiały stosowane do czyszczenia budynków i pomieszczeń.

4.72 Jeżeli jest to konieczne, należy również opracować i wprowadzić pisemne procedury dotyczące stosowania środków do deratyzacji i dezynsekcji, preparatów grzybobójczych, środków stosowanych do odymiania pomieszczeń oraz do czyszczenia i odkażania w celu zapobiegania zanieczyszczeniu elementów wyposażenia, surowców, materiałów opakowaniowych, etykiet, półproduktów i substancji czynnych.

5. Urządzenia procesowe

5.1 Projektowanie i budowa

5.10 Urządzenia stosowane w wytwarzaniu produktów pośrednich i substancji czynnych powinny być odpowiednio zaprojektowane i mieć odpowiednią wielkość. Ich lokalizacja powinna umożliwiać prawidłowe użytkowanie zgodnie z przeznaczeniem, a także czyszczenie, sanityzację (jeżeli jest wymagana) i konserwację.

- 5.11 Urządzenia powinny być skonstruowane w taki sposób, aby powierzchnie mające kontakt z surowcami, produktami pośrednimi lub substancjami czynnymi nie wpływały na jakość produktów pośrednich ani substancji czynnych w stopniu powodującym niespełnienie przez nie wymagań ustalonych specyfikacji.
- 5.12 Urządzenia produkcyjne powinny pracować jedynie w zakresie ustalonych parametrów.
- 5.13 Główne urządzenia (np. reaktory, zbiorniki) i na stałe zainstalowane linie produkcyjne, stosowane podczas produkcji produktów pośrednich lub substancji czynnych, powinny być odpowiednio oznakowane.
- 5.14 Wszystkie materiały pomocnicze związane z działaniem urządzeń, takie jak smary, płyny grzewcze lub chłodnicze, nie powinny mieć kontaktu z produktami pośrednimi lub substancjami czynnymi, tak aby ich stosowanie nie wpływało na jakość produktów pośrednich ani substancji czynnych w stopniu powodującym niespełnienie przez nie wymagań odpowiednich specyfikacji. Wszelkie odchylenia od tego powinny być ocenione w celu sprawdzenia, czy nie wywarły one ujemnego wpływu na jakość produktu pośredniego lub substancji czynnej. Jeżeli to możliwe, należy stosować smary i oleje używane w przemyśle spożywczym.
- 5.15 Należy stosować urządzenia zamknięte lub środki ochrony wszędzie tam, gdzie jest to wymagane. Jeżeli wykorzystywane są urządzenia otwarte lub okresowo otwierane, należy przedsięwziąć odpowiednie środki ostrożności w celu zminimalizowania ryzyka zanieczyszczenia.
- 5.16 Należy przechowywać kompletne i aktualne schematy urządzeń i instalacji krytycznych (np. przyrządy pomiarowe i kontrolne oraz systemy mediów).

5.2 Konserwacja i czyszczenie urządzeń

- 5.20 Należy opracować harmonogramy i wprowadzić udokumentowane procedury (zawierające m.in. określenie zakresu odpowiedzialności) dotyczące konserwacji urządzeń.
- 5.21 Należy opracować i wprowadzić udokumentowane procedury i instrukcje czyszczenia urządzeń oraz ich dopuszczania do produkcji produktów pośrednich i substancji czynnych. Procedury czyszczenia powinny być na tyle szczegółowe, aby umożliwić operatorom czyszczenie każdego typu urządzeń w sposób powtarzalny i skuteczny. Procedury te powinny obejmować:
 - 1) określenie odpowiedzialności za czyszczenie urządzeń;
 - 2) harmonogramy czyszczenia, obejmujące (o ile jest to zasadne) harmonogramy sanizacji;
 - 3) kompletny opis metod i materiałów, w tym stężenie środków czyszczących stosowanych do czyszczenia urządzeń;
 - 4) jeżeli jest to uzasadnione, instrukcje demontażu i ponownego montażu każdego elementu urządzenia w celu umożliwienia skutecznego czyszczenia;
 - 5) instrukcje usuwania lub niszczenia etykiet identyfikacyjnych stosowanych przy produkcji poprzedniej serii;
 - 6) instrukcje zabezpieczenia czystych urządzeń przed zanieczyszczeniem do czasu ich ponownego użycia;
 - 7) sposób kontroli czystości urządzenia bezpośrednio przed użyciem, jeżeli praktyka potwierdza zasadność takiej kontroli;
 - 8) określenie maksymalnego czasu, który może upłynąć pomiędzy zakończeniem procesu a czyszczeniem urządzenia, jeżeli jest to uzasadnione.
- 5.22 Wyposażenie i narzędzia powinny być czyszczone, przechowywane i, jeżeli jest to uzasadnione, sanityzowane lub sterylizowane w celu zabezpieczenia przed zanieczyszczeniem lub skażeniem, co mogłoby obniżyć jakość produktów pośrednich lub substancji czynnych w stopniu powodującym niespełnienie przez nie wymagań ustalonych specyfikacji.
- 5.23 Jeżeli urządzenia są przeznaczone do produkcji prowadzonej w sposób ciągły albo produkcji kampanijnej kolejnych serii tego samego produktu pośredniego lub substancji czynnej, powinny one być czyszczone w odpowiednich odstępach czasu, aby zapobiec nagromadzeniu i przenoszeniu zanieczyszczeń (produktów rozpadu lub zanieczyszczeń mikrobiologicznych).
- 5.24 Wyposażenie wielozadaniowe powinno być czyszczone pomiędzy produkcją różnych materiałów, aby zapobiec zanieczyszczeniom krzyżowym.
- 5.25 Należy określić kryteria akceptacji dotyczące maksymalnej ilości pozostałości. Należy również określić procedury czyszczenia oraz wybrać środki czyszczące i uzasadnić ich wybór.
- 5.26 Wyposażenie powinno być oznakowane w sposób umożliwiający jednoznaczną identyfikację ich zawartości oraz rozróżnienie urządzeń przed i po czyszczeniu.

5.3 Kalibracja

- 5.30 Wyposażenie do kontroli, ważenia, mierzenia, monitorowania i testowania, krytyczne dla jakości produktów pośrednich i farmaceutycznych substancji czynnych, powinno być kalibrowane zgodnie z pisemnymi procedurami i ustalonym harmonogramem.
- 5.31 Kalibracja sprzętu powinna być przeprowadzana przy użyciu wzorców mających odniesienie do wzorców certyfikowanych, jeżeli takie istnieją.
- 5.32 Należy przechowywać zapisy dotyczące przeprowadzonych kalibracji.

- 5.33 Powinien być znany i możliwy do sprawdzenia aktualny status kalibracji wyposażenia krytycznego.
- 5.34 Urządzenia niespełniające kryteriów kalibracji nie powinny być użytkowane.
- 5.35 Odchylenia od zatwierdzonych wzorców kalibracyjnych, dotyczące urządzeń krytycznych, powinny być oceniane w celu stwierdzenia, czy mogły mieć wpływ na jakość produktów pośrednich i substancji czynnych, wyprodukowanych za pomocą tych urządzeń od czasu ostatniej prawidłowej kalibracji.

5.4 Systemy komputerowe

- 5.40 Systemy komputerowe używane w operacjach, w których wymagana jest zgodność z wytycznymi Dobrej Praktyki Wytwarzania, powinny być zwalidowane. Zakres walidacji jest zależny od wielkości, złożoności i stopnia krytyczności aplikacji komputerowych.
- 5.41 Należy wykazać adekwatność sprzętu komputerowego i oprogramowania do przewidzianego przeznaczenia poprzez wykonanie odpowiedniej kwalifikacji instalacyjnej i operacyjnej.
- 5.42 Oprogramowanie dostępne w handlu, które zostało skwalifikowane, nie wymaga pełnego testowania. Jeżeli istniejący system nie był poddany walidacji w czasie zainstalowania, dopuszcza się przeprowadzenie walidacji retrospektywnej, jeżeli dostępna jest odpowiednia dokumentacja.
- 5.43 Systemy komputerowe powinny być w wystarczający sposób zabezpieczone w celu uniemożliwienia osobom nieuprawnionym dostępu do danych lub wprowadzania zmian danych. Powinny istnieć zabezpieczenia uniemożliwiające utratę danych (w przypadku nieprawidłowego wyłączenia systemu). Powinien istnieć zapis wszystkich zmian danych, określający osobę wprowadzającą zmianę, czas dokonania zmiany i poprzednie wejście do systemu.
- 5.44 Należy opracować pisemne procedury opisujące eksploatację i konserwację systemów komputerowych.
- 5.45 W sytuacji, kiedy dane o krytycznym znaczeniu są wprowadzane ręcznie przez operatora, powinien istnieć dodatkowy system sprawdzania ich poprawności. Może być wykonywane poprzez sprawdzenie przez innego operatora lub przez sam system.
- 5.46 Wszystkie zdarzenia związane z działaniem systemów komputerowych, które mogą mieć wpływ na jakość produktów pośrednich lub substancji czynnych oraz na wiarygodność danych, w tym wyników badań, powinny być rejestrowane i prześledzone.
- 5.47 Zmiany w systemie komputerowym powinny być wprowadzane zgodnie z procedurą kontroli zmian. Wszystkie zmiany powinny być formalnie zatwierdzone, udokumentowane i zarejestrowane. Należy prowadzić i przechowywać rejestry dokonanych zmian, w tym modyfikacji i usprawnień wprowadzanych do sprzętu i oprogramowania komputerowego oraz do innych krytycznych elementów systemu. Rejestry te powinny dowodzić, że system jest utrzymywany w stanie zgodnym ze stanem zwalidowanym.
- 5.48 Jeżeli nie można wykluczyć, że awarie lub uszkodzenia systemu mogą spowodować trwałą utratę danych, należy zainstalować system kopiujący, zapewniający trwałą archiwizację danych. Dla wszystkich stosowanych systemów komputerowych należy opracować i wdrożyć procedury zapewniające odpowiednie zabezpieczenie danych.
- 5.49 Dopuszcza się możliwość stosowania niezależnego systemu rejestracji danych, w uzupełnieniu do systemu komputerowego.

6. Dokumentacja i zapisy

6.1 System dokumentacji i specyfikacje

- 6.10 Wszystkie dokumenty odnoszące się do wytwarzania półproduktów lub substancji czynnych powinny być przygotowane, przeglądane, zatwierdzane i dystrybuowane zgodnie z pisemnymi procedurami. Takie dokumenty powinny istnieć w formie papierowej lub elektronicznej.
- 6.11 Wydawanie, przegląd, zastępowanie i wycofywanie dokumentów powinno odbywać się w sposób kontrolowany z zachowaniem historii przeglądu dokumentów.
- 6.12 Powinna zostać ustanowiona procedura przechowywania wszystkich odpowiednich dokumentów (rozwoj zapisów historycznych, raportów powiększania skali, raportów transferów technicznych, raportów walidacji procesów, rejestrów szkoleń, raportów produkcyjnych, raportów kontroli i rejestrów dystrybucji). Okres przechowywania tych dokumentów powinien być zdefiniowany.
- 6.13 Wszystkie raporty produkcji, kontroli i dystrybucji powinny być przechowywane przez co najmniej rok po upływie terminu ważności serii. Dokumentacja dotycząca substancji czynnych z określonym terminem ponownego badania powinna być przechowywana przez co najmniej 3 lata od zakończenia sprzedaży danej serii.
- 6.14 Jeżeli w dokumentach dokonywane są zapisy, powinny one być dokonane w sposób trwały w miejscach, które są do tego przeznaczone bezpośrednio po dokonaniu czynności, i powinny one identyfikować osobę, która dokonała wpisu. Poprawki zapisów powinny być datowane i opatrzone podpisem przy jednoczesnym zachowaniu czytelności oryginalnego zapisu.
- 6.15 W okresie przechowywania danych oryginały lub kopie dokumentów zawierających zapisy powinny być łatwo dostępne w miejscu, w którym czynności opisane w ww. dokumentach miały miejsce. Dopuszcza się inne miejsca przechowywania dokumentacji pod warunkiem, że mogą one być niezwłocznie udostępnione w formie elektronicznej lub w inny sposób.

- 6.16 Specyfikacje, instrukcje, procedury i raporty mogą być przechowywane zarówno jako oryginały, jak też jako kopie w postaci fotokopii, mikrofilmów, mikrozdjęcia lub innych odpowiednich reprodukcji oryginalnych dokumentów. W przypadku stosowania techniki zmniejszania, takich jak mikrofilm, lub gdy stosowany jest zapis elektroniczny, powinien być dostępny odpowiedni sprzęt do odtwarzania czy drukowania.
- 6.17 Należy opracować specyfikacje surowców, produktów pośrednich — jeżeli jest to konieczne, substancji czynnych, materiałów opakowaniowych i etykiet. Specyfikacje powinny mieć formę zatwierdzonych dokumentów. Ponadto może zaistnieć potrzeba opracowania i zatwierdzenia specyfikacji materiałów pomocniczych stosowanych w czasie produkcji półproduktów lub substancji czynnych, na przykład uszczelników, mogących w krytyczny sposób wpływać na jakość produkowanych substancji. Należy ustanowić i udokumentować kryteria akceptacji materiałów pomocniczych, dla celów kontroli procesu.
- 6.18 Stosowanie podpisów elektronicznych wymaga potwierdzenia ich autentyczności oraz zabezpieczenia przed ich nieuprawnionym użyciem.

6.2 Zapisy czyszczenia i użytkowania sprzętu

- 6.20 Zapisy użytkowania głównych urządzeń, czyszczenia, sanityzacji lub sterylizacji i konserwacji powinny zawierać: datę, czas (jeżeli ma zastosowanie), nazwę produktu, numer każdej serii wytwarzanej na tym sprzęcie oraz nazwisko osoby, która czyściła i konserwowała sprzęt.
- 6.21 Jeżeli urządzenie jest dedykowane do wytwarzania określonego produktu pośredniego lub jednej substancji czynnej i jeżeli wytwarzanie serii półproduktu lub substancji czynnej następuje po sobie w odtwarzalnej sekwencji, którą można prześledzić, nie ma konieczności tworzenia indywidualnych rejestrów. W przypadku stosowania sprzętu dedykowanego, zapisy czyszczenia, konserwacji i użytkowania tego sprzętu mogą być częścią raportu serii lub mogą być sporządzane oddzielnie.

6.3 Zapisy dotyczące surowców, produktów pośrednich oraz etykiet i materiałów opakowaniowych dla substancji czynnych

- 6.30 Prowadzone zapisy powinny zawierać:
- 1) nazwę wytwórcy, dane umożliwiające identyfikację i ilość każdej dostawy każdej serii danego surowca, produktów pośrednich lub etykiet i materiałów opakowaniowych dla substancji czynnej, nazwę dostawcy, numer kontrolny dostawcy (jeżeli jest znany) lub inny numer identyfikacyjny, numer oraz datę przyjęcia dostawy;
 - 2) wyniki wszystkich wykonanych testów lub badań oraz wnioski z nich wypływające;
 - 3) rejestry zużycia materiałów;
 - 4) dokumentację kontroli i przeglądu etykiet i materiałów opakowaniowych substancji czynnych na zgodność ze specyfikacjami;
 - 5) decyzję końcową dotyczącą odrzuconych surowców, produktów pośrednich lub etykiet i materiałów opakowaniowych dla substancji czynnych.
- 6.31 Główna (zatwierdzona) etykieta powinna być przechowywana w celu porównania z etykietami wydanymi.

6.4 Główne Instrukcje Technologiczne (Główne Rejestry Produkcji i Kontroli)

- 6.40 W celu zapewnienia jednorodności każdej wytwarzanej serii powinny zostać przygotowane główne instrukcje technologiczne dla każdego produktu pośredniego i substancji czynnej. Instrukcje powinny być opatrzone datą i podpisem jednej osoby oraz powinny być niezależnie sprawdzone, datowane i podpisane przez osobę z działu jakości.
- 6.41 Główne Instrukcje Technologiczne powinny zawierać:
- 1) nazwę wytwarzanego produktu pośredniego lub substancji czynnej i kod referencyjny dokumentu identyfikującego, jeżeli ma to zastosowanie;
 - 2) pełną listę surowców i produktów pośrednich określonych nazwą lub kodem identyfikacyjnym i szczególne cechy jakościowe;
 - 3) określenie dokładnych ilości lub proporcji każdego surowca lub produktu pośredniego, który ma być użyty, z podaniem jednostki miary; jeżeli ilość nie jest ustalona, sposób obliczania powinien być podany dla każdej wielkości serii lub proporcji w produkcji; jeżeli jest to uzasadnione, należy zamieścić dopuszczalne odchylenia od wyznaczonych ilości;
 - 4) lokalizację produkcji oraz ważniejszy używany sprzęt produkcyjny;
 - 5) szczegółowe instrukcje produkcyjne, zawierające:
 - a) etapy postępowania,
 - b) zakresy parametrów procesowych, jakie będą stosowane,
 - c) instrukcje poboru prób i kontroli procesu wraz z kryteriami akceptacji, tam gdzie ma to zastosowanie,
 - d) limity czasowe zakończenia poszczególnych etapów procesu lub całego procesu, tam gdzie ma to zastosowanie,
 - e) zakresy oczekiwanych wydajności dla odpowiednich faz procesu lub odpowiedniego czasu;

- 6) tam gdzie ma to zastosowanie, specjalne oznaczenia lub informacja o konieczności zastosowania środków ostrożności, lub odsyłacze do nich;
- 7) instrukcje przechowywania produktów pośrednich lub substancji czynnych zapewniające ich odpowiednią do użycia jakość, łącznie z materiałami opakowaniowymi, etykietami i specjalnymi warunkami przechowywania uwzględniającymi limity czasowe, tam gdzie ma to zastosowanie.

6.5 Raporty produkcji serii (raporty kontroli i produkcji serii)

- 6.50 Raporty produkcji serii powinny być przygotowane dla każdego produktu pośredniego i substancji czynnej i powinny zawierać pełną informację odnoszącą się do produkcji i kontroli każdej serii. Raport produkcji serii powinien być sprawdzony przed wydaniem w celu zapewnienia, że jest to wersja poprawna, która czytelnie i wiernie odtwarza odpowiednią główną instrukcję produkcyjną. Jeżeli raport produkcji serii jest sporządzony w oparciu o oddzielną część dokumentu głównego, ten dokument powinien zawierać odnośniki do aktualnej głównej instrukcji produkcyjnej, która jest stosowana.
- 6.51 Raporty te powinny być ponumerowane niepowtarzalnym numerem serii lub numerem identyfikacyjnym, datowane i podpisane w chwili wydawania. Podczas produkcji ciągłej kod produktu razem z datą i godziną mogą służyć jako unikalny identyfikator, dopóki nie zostanie nadany końcowy numer.
- 6.52 Dokumentacja dotycząca zakończenia każdego ważnego etapu w raporcie produkcji serii (zapisy produkcji i kontroli serii) powinna zawierać:
 - 1) daty i, jeżeli dotyczy, godziny;
 - 2) dane umożliwiające identyfikację głównego użytego sprzętu (reaktorów, suszarek, młynów);
 - 3) szczegółowe zapisy identyfikujące każdą serię zawierające masę, objętość i numer serii surowców i produktów pośrednich lub każdego materiału przetwarzanego, użytego podczas wytwarzania;
 - 4) rzeczywiste zarejestrowane wartości krytycznych parametrów procesu;
 - 5) każde pobranie prób;
 - 6) podpisy osób wykonujących i bezpośrednio nadzorujących lub sprawdzających każdy krytyczny etap wytwarzania;
 - 7) wyniki testów kontroli procesu i laboratoryjnych;
 - 8) rzeczywistą wydajność i czas trwania danego etapu procesu;
 - 9) opis opakowania lub etykiety dla produktu pośredniego lub substancji czynnej;
 - 10) wzór etykiety zastosowanej do oznakowania substancji czynnej lub produktu pośredniego, jeżeli etykieta będzie umieszczana na opakowaniach handlowych;
 - 11) każde zauważone odchylenie, jego ocenę, przeprowadzone postępowanie wyjaśniające (jeżeli ma to zastosowanie) lub odsyłacz do dokumentacji zawierającej opis postępowania wyjaśniającego, jeżeli jest ona przechowywana oddzielnie;
 - 12) wyniki badań końcowych wykonanych przed zwolnieniem serii.
- 6.53 Powinny być opracowane i przestrzegane pisemne procedury określające tryb postępowania wyjaśniającego prowadzonego w przypadku wystąpienia odchyień krytycznych lub niezgodności serii produktu pośredniego lub substancji czynnej ze specyfikacją. Postępowanie wyjaśniające powinno objąć także inne serie, których może dotyczyć dane odchylenie lub niezgodność.

6.6 Zapisy kontroli laboratoryjnej

- 6.60 Zapisy z kontroli laboratoryjnej powinny zawierać kompletne dane pochodzące ze wszystkich badań przeprowadzonych w celu potwierdzenia zgodności badanych parametrów z ustalonymi specyfikacjami i wzorcami łącznie z badaniem i oceną następujących elementów:
 - 1) opis prób otrzymanych do badania, w tym nazwa lub pochodzenie materiału, numer serii lub inny charakterystyczny kod identyfikacyjny, data pobrania próby i, tam gdzie ma to zastosowanie, wielkość i data otrzymania próby do badania;
 - 2) opis lub odsyłacz do każdej zastosowanej metody badania;
 - 3) deklaracja masy lub objętości próby użytej do każdego badania zgodnie z opisaną metodą; dane dotyczące przygotowania i badania wzorców, odczynników i roztworów wzorcowych lub odsyłacz do tych danych we właściwym piśmiennictwie;
 - 4) kompletny zapis wszystkich surowych danych otrzymanych podczas każdego badania jako uzupełnienie wykresów, schematów i spektrogramów uzyskanych z urządzeń laboratoryjnych, odpowiednio opisanych w sposób zapewniający jednoznaczną identyfikację badanego materiału albo serii;
 - 5) zapis wszystkich obliczeń dokonanych w odniesieniu do każdego badania obejmujących jednostki miary, przeliczniki i współczynniki równoważności;
 - 6) zestawienie wyników badań i ich porównanie z ustalonymi kryteriami akceptacji;
 - 7) podpis osoby wykonującej każde badanie oraz data przeprowadzenia badań;
 - 8) data i podpis drugiej osoby, stanowiące potwierdzenie przeglądu i sprawdzenia oryginalnych zapisów pod względem ich dokładności, kompletności i zgodności z obowiązującymi wzorcami.

- 6.61 Należy również przechowywać kompletne zapisy dotyczące:
- 1) każdej zmiany odnoszącej się do ustalonych metod analitycznych;
 - 2) okresowej kalibracji przyrządów laboratoryjnych, aparatów, przyrządów pomiarowych i urządzeń rejestrujących;
 - 3) wszystkich badań stabilności substancji czynnej;
 - 4) postępowań wyjaśniających przeprowadzanych w związku z otrzymaniem wyników niezgodnych ze specyfikacją (OOS).

6.7 Przegląd raportów produkcji serii

- 6.70 Powinny być ustanowione i wdrożone pisemne procedury przeglądu i zatwierdzenia raportów produkcji serii oraz zapisów kontroli laboratoryjnej, obejmującej pakowanie i etykietowanie w celu określenia zgodności produktów pośrednich lub substancji czynnych z ustalonymi specyfikacjami przed zwolnieniem lub dystrybucją danej serii.
- 6.71 Przed zwolnieniem lub dystrybucją serii substancji czynnej wszystkie znajdujące się w raportach produkcji i kontroli jakości serii zapisy dotyczące krytycznych etapów procesu powinny być sprawdzone i zatwierdzone przez dział jakości. Zapisy dotyczące innych etapów mogą być sprawdzone przez wykwalifikowanych pracowników produkcji lub innych działów, zgodnie z procedurami zatwierdzonymi przez dział jakości.
- 6.72 Wszystkie odchylenia, przeprowadzone postępowania wyjaśniające i raporty z postępowań wyjaśniających przeprowadzanych w związku z otrzymaniem wyników niezgodnych ze specyfikacją (OOS) powinny być sprawdzane podczas przeglądu raportu serii przed jej zwolnieniem.
- 6.73 Dział jakości może delegować odpowiedzialność za zwolnienie produktów pośrednich do działu produkcji, z wyjątkiem tych, które są wysyłane na zewnątrz poza kontrolę ich wytwórcy.

7. Zarządzanie materiałami

7.1 Kontrole ogólne

- 7.10 Powinny istnieć pisemne procedury opisujące przyjmowanie, identyfikację, kwarantannę, magazynowanie, przemieszczanie, pobieranie prób, badanie i zatwierdzanie lub odrzucanie materiałów.
- 7.11 Wytwórcy produktów pośrednich lub substancji czynnych powinni posiadać system oceny dostawców materiałów o znaczeniu krytycznym.
- 7.12 Materiały powinny być kupowane zgodnie z zatwierdzonymi specyfikacjami od dostawcy lub dostawców zatwierdzonych przez dział jakości.
- 7.13 Jeżeli dostawca materiału o znaczeniu krytycznym nie jest producentem tego materiału, wytwórca produktów pośrednich lub substancji czynnych powinien znać nazwę i adres tego producenta.
- 7.14 Zmiana źródła dostawy surowców o znaczeniu krytycznym powinna być traktowana zgodnie z zasadami opisanymi w rozdziale 13.

7.2 Przyjmowanie i kwarantanna

- 7.20 Po przyjęciu materiału, a przed jego akceptacją, każdy pojemnik lub grupa pojemników zawierających dany materiał powinna być poddana kontroli wizualnej obejmującej: napisy na etykietach (w tym obejmujących zależność pomiędzy nazwą używaną przez dostawcę i nazwą używaną przez odbiorcę, jeżeli one się różnią), sprawdzenie, czy nie ma uszkodzenia pojemnika ani zerwania plomby lub śladów wskazujących na zafalszowanie lub zanieczyszczenie materiału.
- Materiały powinny być poddane kwarantannie do czasu pobrania i zbadania prób oraz zwolnienia materiału do użycia.
- 7.21 Zanim nowo przyjęte materiały zostaną zmieszane z materiałami będącymi już w magazynie (na przykład rozpuszczalnikami lub zapasami w silosach), należy sprawdzić ich tożsamość i, jeżeli zostaną zidentyfikowane jako właściwe, poddać je wymaganym badaniom, następnie zwolnić. Powinny istnieć procedury zapobiegające nieprawidłowemu dołączaniu przyjmowanych materiałów do istniejących zapasów.
- 7.22 Jeżeli produkt luzem jest dostarczany w niededykowanych zbiornikach, powinno zostać zapewnione, że nie będzie istniało ryzyko zanieczyszczenia krzyżowego pochodzącego ze zbiornika. Sposoby na zapewnienie powyższego mogą obejmować jeden lub więcej czynników, takich jak:
- 1) świadectwo czyszczenia;
 - 2) badanie zanieczyszczeń śladowych;
 - 3) audyt u dostawcy.
- 7.23 Duże zbiorniki magazynowe i towarzyszące im kolektory, rurociągi doprowadzające i odprowadzające powinny być odpowiednio oznakowane.
- 7.24 Każdy zbiornik lub grupa zbiorników (seria) zawierające materiały powinny być oznakowane i identyfikowane za pomocą niepowtarzalnego kodu, numeru serii lub numeru nadanego przy przyjęciu dostawy. Ten numer powinien być używany w dokumentach obrotu materiałowego danej serii. Powinien istnieć system, który identyfikuje status każdej serii.

7.3 Pobieranie prób i badanie przyjmowanych materiałów produkcyjnych

- 7.30 Należy przeprowadzić co najmniej jedno badanie w celu zweryfikowania tożsamości każdej serii materiału, z wyjątkiem materiałów opisanych w pkt 7.32. Jeżeli producent substancji czynnych ma system oceny dostawców, dopuszcza się możliwość rezygnacji z przeprowadzania innych badań na podstawie świadectwa analitycznego dostarczonego przez dostawcę.
- 7.31 Zatwierdzenie dostawcy powinno obejmować ocenę opartą na wystarczających dowodach (dotychczasowa historia jakości) na to, że wytwórca może stale dostarczać materiał zgodny z wymaganiami specyfikacji. Zanim zredukuje się zakres badań przyjmowanego materiału, należy przeprowadzić pełną analizę przynajmniej trzech serii materiału. Należy jednak w odpowiednich odstępach czasu przeprowadzać pełną analizę materiału, a uzyskane wyniki powinny być porównywane z danymi zawartymi w świadectwie analitycznym. Wiarygodność świadectwa analitycznego powinna być sprawdzana w regularnych odstępach czasu.
- 7.32 Środki pomocnicze, niebezpieczne lub toksyczne oraz inne specjalne materiały lub materiały przekazywane do innego działu tego samego przedsiębiorstwa pod kontrolą wytwórcy nie muszą być badane, jeżeli świadectwo analityczne wytwórcy materiałów pokazuje, że materiały i surowce spełniają wymagania ustalonych specyfikacji. Kontrola wizualna pojemników, etykiet oraz zapisów numerów serii powinna umożliwić ustalanie tożsamości tych materiałów. Niewykonanie badań tych materiałów na miejscu powinno być uzasadnione i udokumentowane.
- 7.33 Pobierane próby powinny być reprezentatywne dla serii materiału, z której zostały pobrane. Metody próbkowania powinny definiować liczbę pojemników, z których będą pobrane próby, określać, z której części pojemnika próba powinna być pobrana, określać ilość materiału, która musi być pobrana z każdego pojemnika. Liczba pojemników, z których pobierane są próby, oraz wielkość próby powinna być określona na podstawie planu pobierania prób, który powinien uwzględniać stopień krytyczności materiału, zmienność dostaw materiału, dotychczasową historię jakości dostaw pochodzących od danego dostawcy i ilość potrzebną do wykonania analizy.
- 7.34 Próbkowanie powinno być prowadzone w wyznaczonych miejscach i zgodnie z procedurami uwzględniającymi zabezpieczenie przed zanieczyszczeniem materiału, którego próby są pobierane, i zanieczyszczeniem innych materiałów.
- 7.35 Pojemniki, z których pobierane są próby, powinny być otwierane ostrożnie i następnie ponownie zamknięte. Powinny one być oznakowane w sposób jednoznacznie wskazujący, że pobrano z nich próbę.

7.4 Magazynowanie

- 7.40 Materiały powinny być przemieszczane i przechowywane w sposób zapobiegający ich rozkładowi, zanieczyszczeniu i zanieczyszczeniu krzyżowemu.
- 7.41 Materiały przechowywane w beczkach, workach lub pudłach nie powinny być składowane na podłodze i, gdzie jest to możliwe, powinny być rozmieszczone w sposób umożliwiający czyszczenie i kontrolę.
- 7.42 Warunki i czas przechowywania materiałów nie powinny wywierać niekorzystnego wpływu na ich jakość. Najstarsze zapasy materiałów muszą być zużywane w pierwszej kolejności.
- 7.43 Niektóre materiały w odpowiednich pojemnikach mogą być przechowywane na zewnątrz pod warunkiem, że etykiety identyfikacyjne pozostają czytelne, a pojemniki będą właściwie czyszczone, zanim zostaną otwarte przed użyciem znajdujących się w nich materiałów.
- 7.44 Odrzucone materiały powinny być jednoznacznie oznakowane i przechowywane pod kontrolą w kwartannie, w celu zapobieżenia ich przypadkowemu użyciu do produkcji.

7.5 Ponowna ocena

- 7.50 Materiały powinny być poddane ponownej ocenie w celu określenia ich przydatności do użycia (po przedłużonym składowaniu lub ekspozycji na działanie temperatury lub wilgotności).

8. Produkcja i kontrola procesu

8.1 Operacje produkcyjne

- 8.10 Surowce do produkcji produktów pośrednich i substancji czynnych powinny być ważone i odmierzane w odpowiednich warunkach, które nie mają wpływu na ich przydatność do użycia. Urządzenia używane do odmierzania i ważenia powinny mieć właściwą dokładność do ich zamierzonego użycia.
- 8.11 Jeżeli materiał jest dzielony do późniejszego użycia w operacjach produkcyjnych, pojemnik, do którego trafia materiał, powinien być odpowiedni i oznakowany w następujący sposób:
- 1) nazwa lub kod materiału;
 - 2) numer dostawy albo numer kontrolny;
 - 3) masa lub objętość materiału w nowym pojemniku;
 - 4) data ponownej oceny lub ponownego badania, jeżeli ma to zastosowanie.
- 8.12 Krytyczne operacje ważenia, odmierzania lub dzielenia materiałów powinny odbywać się w obecności i pod nadzorem drugiej osoby lub powinny być kontrolowane w równoważny sposób. Przed użyciem materiałów personel produkcyjny powinien sprawdzić, czy materiały są zgodne ze specyfikacją wymienioną w raporcie serii dla danego produktu pośredniego lub substancji czynnej.

- 8.13 Wszystkie inne krytyczne czynności powinny przebiegać w obecności i pod nadzorem drugiej osoby lub powinny być nadzorowane w inny, równie skuteczny sposób.
- 8.14 Rzeczywiste wydajności powinny być porównane z wydajnościami oczekiwanymi w danym etapie procesu produkcyjnego. Oczekiwane wydajności wraz z dopuszczalnymi zakresami powinny być ustalone w oparciu o dane uzyskane wcześniej z operacji prowadzonych w skali laboratoryjnej, pilotowej lub produkcyjnej. Odchylenia od oczekiwanych wydajności krytycznych etapów procesu powinny być wyjaśnione w celu oceny ich wpływu bądź potencjalnego wpływu na końcową jakość tych serii.
- 8.15 Każde odchylenie powinno być opisane i wyjaśnione. Dla każdego krytycznego odchylenia powinno być przeprowadzone postępowanie wyjaśniające.
- 8.16 Informacja o użyciu głównych urządzeń w procesie produkcji powinna się znajdować bądź bezpośrednio na tych urządzeniach, bądź w odpowiedniej dokumentacji lub w systemie komputerowym, bądź też powinna być zarejestrowana w inny sposób.
- 8.17 Materiały przeznaczone do ponownego przetworzenia lub przerobu powinny pozostawać pod odpowiednim nadzorem w celu zapobiegania ich przypadkowemu użyciu.

8.2 Limity czasowe

- 8.20 Jeżeli zostały określone limity czasowe w Głównej Instrukcji Technologicznej, o której mowa w pkt 6.41, limity te powinny być przestrzegane w celu zapewnienia jakości półproduktów i substancji czynnych. Odchylenia powinny być opisane i ocenione. Ustalanie i przestrzeganie limitów czasowych może być niemożliwe, jeżeli proces prowadzi się do osiągnięcia zadanej wartości wybranego parametru (na przykład do uzyskania odpowiedniej wartości pH, uwodornienia, suszenia według założonych specyfikacji), ponieważ zakończenie reakcji lub etapów procesu jest określane na podstawie badania prób pobieranych w trakcie procesu.
- 8.21 Produkty pośrednie używane do dalszego przetwarzania powinny być przechowywane w odpowiednich warunkach zapewniających ich przydatność do użycia.

8.3 Pobieranie prób i kontrole procesowe

- 8.30 Powinny być opracowane pisemne procedury nadzoru i kontroli tych etapów procesu, których przebieg może wpływać na jakość wytwarzanych półproduktów i substancji czynnych. Zasady prowadzenia kontroli procesu, w tym kryteria akceptacji, powinny być zdefiniowane na podstawie informacji uzyskanych podczas etapu rozwoju lub w oparciu o dane historyczne.
- 8.31 Kryteria akceptacji, rodzaj i zakres badań może zależeć od charakteru wytwarzanych produktów pośrednich lub substancji czynnych, prowadzonych reakcji lub etapów procesu oraz stopnia, w jakim proces wpływa na zmienność jakości produktu. Mniej intensywne kontrole procesu mogą być właściwe dla wczesnych etapów procesu, podczas gdy etapy późniejsze muszą być kontrolowane bardziej rygorystycznie (etapy wydzielania i oczyszczania).
- 8.32 Krytyczne kontrole procesu (krytyczny monitoring procesu), obejmujące punkty kontroli i metody, powinny zostać określone na piśmie i zatwierdzone przez dział jakości.
- 8.33 Kontrole procesu mogą być przeprowadzane przez wykwalifikowany personel działu produkcji, a parametry procesu mogą być regulowane bez zatwierdzania przez dział kontroli jakości, jeżeli regulacja jest wykonywana w zakresie wcześniej ustalonych granic, zatwierdzonych przez dział kontroli jakości. Wszystkie badania i otrzymane wyniki powinny być w pełni opisane w raporcie serii.
- 8.34 Procedury pisemne powinny opisywać metody pobierania prób przetwarzanych materiałów, produktów pośrednich i substancji czynnych. Procedury i plan poboru prób powinny być oparte o solidne, naukowe praktyki pobierania prób, opracowane na podstawie naukowych danych dotyczących praktyk pobierania prób.
- 8.35 Pobieranie prób w czasie procesu powinno być wykonywane zgodnie z procedurami uwzględniającymi zapobieganie zanieczyszczeniom pobieranego materiału i innych półproduktów oraz substancji czynnych. Procedury powinny być opracowane w sposób gwarantujący zapewnienie integralności pobranych prób.
- 8.36 Przeprowadzanie postępowania wyjaśniającego przyczyny otrzymania wyniku niezgodnego ze specyfikacją nie jest rutynowo wymagane w przypadku badań wykonywanych w celu monitorowania lub regulowania procesu.

8.4 Mieszanie serii produktów pośrednich lub substancji czynnych

- 8.40 W rozumieniu niniejszego załącznika mieszanie jest to proces łączenia materiałów spełniających wymagania tej samej specyfikacji w celu otrzymania jednorodnego produktu pośredniego lub substancji czynnej. Mieszanie frakcji pojedynczych serii w trakcie procesu wytwarzania (na przykład zbieranie kilku załadunków wirówki pochodzących z jednego procesu krystalizacji) lub łączenie frakcji pochodzących z kilku serii w celu dalszego przetwarzania uznaje się za część procesu produkcji, a nie za proces mieszania.
- 8.41 Serie niespełniające wymagań specyfikacji nie mogą być mieszane z innymi seriami w celu osiągnięcia zgodności z daną specyfikacją. Każda seria dodawana do mieszaniny powinna być wyprodukowana zgodnie z zasadami i parametrami ustalonymi dla danego procesu. Przed zmieszaniem każda seria powinna być poddana indywidualnym badaniom na zgodność z wymaganiami odpowiedniej specyfikacji.

- 8.42 Dopuszczalne operacje mieszania obejmują, ale nie ograniczają się do:
- 1) mieszania małych serii w celu zwiększenia wielkości serii końcowej;
 - 2) mieszania resztek (stosunkowo niewielkich ilości wydzielonego materiału) pochodzących z serii tego samego produktu pośredniego lub substancji czynnej w celu utworzenia jednej serii.
- 8.43 Procesy mieszania powinny być odpowiednio kontrolowane i udokumentowane, a seria pochodząca z mieszania powinna być badana na zgodność z wymaganiami odpowiednich specyfikacji, jeżeli ma to zastosowanie.
- 8.44 Raport serii powstałej w wyniku procesu mieszania powinien pozwalać na prześledzenie prowadzące do poszczególnych serii, które zostały zmieszane.
- 8.45 Jeżeli cechy fizyczne danej substancji czynnej mają znaczenie krytyczne (substancje czynne przeznaczone do zastosowania w stałych doustnych postaciach lub zawiesinach), operacje mieszania powinny być zwalidowane w celu wykazania jednorodności otrzymanej serii. Walidacja powinna obejmować badania krytycznych cech (na przykład dystrybucji cząstek o określonej wielkości, gęstości produktu luzem i gęstości nasypowej), na które może wpływać proces mieszania.
- 8.46 Jeżeli mieszanie mogłoby wpłynąć niekorzystnie na stabilność, powinno się przeprowadzić testy stabilności końcowej zmieszanej serii.
- 8.47 Termin ważności albo powtórnego badania serii otrzymanej w wyniku zmieszania kilku serii powinien być ustalony w oparciu o datę produkcji najstarszej serii wchodzącej w skład mieszaniny.

8.5 Kontrola zanieczyszczenia

- 8.50 Pozostałości materiałów mogą być użyte do produkcji kolejnych serii tego samego produktu pośredniego lub substancji czynnej, jeżeli istnieje właściwa kontrola. Przykłady obejmują: pozostałości materiału przylegające do ścian mikronizera, warstwy pozostałości wilgotnych kryształów w bębnach wirówkowych po ich opróżnieniu, niekompletne usunięcie cieczy lub kryształów ze zbiorników procesowych wykorzystywanych do przenoszenia materiału do następnego etapu procesu. Takie przenoszenie nie powinno powodować przenoszenia produktów rozpadu lub zanieczyszczeń mikrobiologicznych, które mogą zmienić ustalony profil zanieczyszczeń substancji czynnej.
- 8.51 Operacje produkcyjne powinny być przeprowadzane w sposób, który będzie zapobiegał zanieczyszczeniu produktów pośrednich lub substancji czynnych przez inne materiały.
- 8.52 Powinny zostać przedsięwzięte środki ostrożności w celu uniknięcia zanieczyszczenia podczas obchodzenia się z oczyszczoną substancją czynną.

9. Pakowanie i oznakowywanie substancji czynnych i produktów pośrednich

9.1 Zasady ogólne

- 9.10 Powinny istnieć pisemne procedury określające przyjmowanie, identyfikacje, kwarantannę, pobieranie prób, badanie lub testowanie oraz zwalnianie, a także postępowanie z materiałami opakowaniowymi i etykietami.
- 9.11 Materiały opakowaniowe i etykiety powinny być zgodne z ustalonymi specyfikacjami. Te materiały i etykiety, które nie są zgodne z takimi specyfikacjami, powinny być odrzucone, aby zapobiec ich użyciu w operacjach, do których nie są odpowiednie.
- 9.12 Należy przechowywać zapisy zawierające informacje dotyczące przyjęcia, badania lub oceny jakościowej oraz zwolnienia lub odrzucenia każdej dostawy etykiet i materiałów opakowaniowych.

9.2 Materiały opakowaniowe

- 9.20 Pojemniki powinny zapewniać odpowiednią ochronę przed zniszczeniem lub zanieczyszczeniem produktów pośrednich lub substancji czynnych, które mogą się zdarzyć podczas transportu oraz zalecanego magazynowania.
- 9.21 Pojemniki powinny być czyste i, tam gdzie wskazuje na to charakter produktów pośrednich lub substancji czynnej, sanityzowane w celu zapewnienia, że są one odpowiednie dla ich zaplanowanego użycia. Pojemniki nie mogą powodować zmiany składu znajdujących się w nich substancji na skutek reakcji absorpcji lub wydzielania jakichkolwiek składników, poza limity określone w specyfikacji.
- 9.22 Jeżeli pojemniki są używane ponownie, przed następnym użyciem powinny być wyczyszczone, zgodnie z obowiązującymi procedurami, a wszystkie używane poprzednio etykiety powinny być usunięte lub zniszczone.

9.3 Wydawanie i kontrola etykiet

- 9.30 Dostęp do obszarów przechowywania etykiet powinny mieć wyłącznie osoby upoważnione.
- 9.31 Należy opracować i wprowadzić procedury rozliczania etykiet. Procedury te powinny umożliwiać stwierdzenie ewentualnych rozbieżności między liczbą wydanych etykiet a liczbą oznakowanych pojemników. W przypadku stwierdzonej rozbieżności powinno być przeprowadzone postępowanie wyjaśniające, które po zakończeniu powinno być zatwierdzone przez dział jakości.

- 9.32 Każdy nadmiar etykiet zawierających numer serii lub inne napisy związane z serią powinien być zniszczony. Etykiety zwrócone powinny być przechowywane w sposób, który zapobiega pomieszaniu i zapewnia właściwą identyfikację.
- 9.33 Zdezaktualizowane i przestarzałe etykiety powinny być zniszczone.
- 9.34 Urządzenia drukujące, służące do drukowania etykiet używanych w operacji pakowania, powinny być kontrolowane w celu zapewnienia zgodności wykonywanego nadruku nadrukiem określonym w raporcie serii.
- 9.35 Etykiety nadrukowane do oznakowania danej serii powinny być uważnie sprawdzone pod względem tożsamości i zgodności z wymaganiami specyfikacji zamieszczonej we wzorze raportu serii. Wyniki sprawdzenia powinny zostać zapisane.
- 9.36 Przykładową zadrukowaną, użytą etykietę należy dołączyć do raportu produkcji serii.

9.4 Operacje pakowania i etykietowania

- 9.40 Powinny istnieć pisemne procedury w celu zapewnienia, że używane są właściwe materiały opakowaniowe i etykiety.
- 9.41 Operacje etykietowania powinny być tak zaprojektowane, aby zapobiec pomieszaniu. Należy zapewnić fizyczne lub przestrzenne rozdzielanie operacji etykietowania różnych produktów pośrednich lub substancji czynnych.
- 9.42 Etykiety używane do oznakowania pojemników zawierających produkty pośrednie lub substancje czynne powinny zawierać nazwę lub kod identyfikacyjny danego materiału, numer serii produktu oraz warunki przechowywania, jeżeli ta informacja jest krytyczna dla zapewnienia jakości produktów pośrednich lub substancji czynnych.
- 9.43 Jeżeli produkt pośredni lub substancja czynna ma być przemieszczana poza zasięg systemu zarządzania materiałami producenta, etykieta powinna także zawierać nazwę i adres producenta, ilość materiału w pojemniku, szczególne warunki transportu oraz adnotacje dotyczące specjalnych wymogów prawnych.
- Dla produktów pośrednich lub substancji czynnych, z określonym terminem ważności, termin ten powinien być zamieszczony na etykiecie i podany w świadectwie analitycznym. W przypadku produktów pośrednich lub substancji czynnych, z ustalonym terminem powtórnego badania, termin ten powinien być zamieszczony na etykiecie lub podany w świadectwie analitycznym.
- 9.44 Pomieszczenia, w których odbywa się pakowanie i etykietowanie, powinny zostać skontrolowane bezpośrednio przed użyciem w celu zapewnienia, że wszystkie materiały niepotrzebne do następnej operacji pakowania zostały usunięte. Ta kontrola powinna być udokumentowana w raporcie produkcji serii, w dzienniku pomieszczenia lub innej dokumentacji systemowej.
- 9.45 Zapakowane i zaetykietowane produkty pośrednie lub substancje czynne powinny być skontrolowane w celu zapewnienia, że wszystkie pojemniki i opakowania zawierające serię zostały oznakowane właściwą etykietą. Kontrola ta powinna być częścią operacji pakowania. Wynik kontroli powinien być zapisany w raportach produkcji lub kontroli serii.
- 9.46 Pojemniki zawierające produkty pośrednie lub substancje czynne, które są transportowane na zewnątrz i pozostają poza kontrolą producenta, powinny być zaplombowane w taki sposób, aby brak lub uszkodzenie plomby były wyraźnie widoczne, stanowiąc dla odbiorcy ostrzeżenie o możliwej niepożądanym zmianie zawartości budzących zastrzeżenia pojemników.

10. Przechowywanie i dystrybucja

10.1 Procedury magazynowania

- 10.10 Należy przeznaczyć odpowiednie pomieszczenia do przechowywania wszystkich materiałów we właściwych warunkach (na przykład kontrolowanie temperatury i wilgotności tam, gdzie jest to niezbędne). Należy przechowywać zapisy z kontroli tych warunków, jeżeli są one krytyczne dla zachowania właściwości materiału.
- 10.11 Jeżeli nie istnieje alternatywny system, zapobiegający pomyłkowemu wykorzystaniu materiałów w czasie kwarantanny, odrzuconych, zwróconych lub wycofanych z rynku, należy wydzielić oddzielne strefy przeznaczone do tymczasowego przechowania tych materiałów, aż do czasu podjęcia decyzji o ich dalszym przeznaczeniu.

10.2 Procedury dystrybucji

- 10.20 Dystrybucja substancji czynnych i produktów pośrednich przeznaczonych dla osób i przedsiębiorstw niezwiązanych z wytwórcą może być dokonana wyłącznie po zwolnieniu przez dział jakości. Substancje czynne i produkty pośrednie będące w kwarantannie mogą być przekazywane do innego działu będącego pod kontrolą producenta tylko wtedy, jeżeli jest to zatwierdzone przez dział jakości i jeżeli w miejscu przeznaczenia prowadzona jest odpowiednia i udokumentowana kontrola materiałów.
- 10.21 Substancje czynne i produkty pośrednie powinny być transportowane w sposób, który nie wpływa niekorzystnie na ich jakość.

- 10.22 Informacje o szczególnych warunkach transportu i przechowywania substancji czynnych i produktów pośrednich powinny być umieszczone na etykiecie.
- 10.23 Wytwórca powinien zapewnić, że zleceniobiorca w zakresie transportu substancji czynnych lub produktów pośrednich zna i przestrzega odpowiednie warunki transportu i przechowywania.
- 10.24 Powinien istnieć system ewidencji informacji o odbiorcach substancji czynnych i produktów pośrednich w sposób umożliwiający wycofanie danej serii z obrotu.

11. Kontrole laboratoryjne

11.1 Kontrole ogólne

- 11.10 Niezależny dział jakości powinien mieć do swojej dyspozycji odpowiednie pomieszczenia laboratoryjne.
- 11.11 Powinny istnieć pisemne procedury opisujące pobieranie prób, badanie, zwalnianie lub odrzucanie materiałów oraz zapisywanie i przechowywanie danych laboratoryjnych. Zapisy laboratoryjne powinny być sporządzone zgodnie z pkt 6.6.
- 11.12 Wszystkie specyfikacje, plany poboru prób oraz procedury badań laboratoryjnych powinny mieć naukowe podstawy oraz zapewniać, że surowce, półprodukty, substancje czynne, etykiety i materiały opakowaniowe spełniają ustalone wymagania odnośnie do ich jakości lub czystości. Specyfikacje i procedury badań laboratoryjnych powinny być zgodne z zamieszczonymi w dokumentacji rejestracyjnej. Dopuszcza się możliwość opracowania i użytkowania dodatkowych specyfikacji, nieuwzględnionych w dokumentach rejestracyjnych. Projekty specyfikacji, planów pobierania prób, procedur badań laboratoryjnych, a także wszelkie zmiany wprowadzane do dokumentów, powinny być opracowane lub wprowadzane przez odpowiedni dział lub jednostkę organizacyjną oraz przeglądane i zatwierdzane przez dział jakości.
- 11.13 Należy ustalić odpowiednie wymagania specyfikacji dla substancji czynnych. Specyfikacje te powinny odpowiadać przyjętym standardom jakości, a wymagania powinny uwzględniać przebieg procesu wytwarzania. Specyfikacje powinny obejmować kontrolę zanieczyszczeń (na przykład zanieczyszczenia organiczne, nieorganiczne oraz pozostałości rozpuszczalników). Jeżeli istnieje specyfikacja danej substancji czynnej określająca czystość mikrobiologiczną, należy ustalić i przestrzegać odpowiednich limitów działania dla całkowitej liczby drobnoustrojów i liczby drobnoustrojów chorobotwórczych. Jeżeli określono wymagania dotyczące zanieczyszczeń danej substancji czynnej endotoksynami, należy ustalić i przestrzegać odpowiednich limitów działania dla ilości endotoksyn.
- 11.14 Procedury badań laboratoryjnych powinny być przestrzegane, a wykonanie badań opisane w czasie wykonywania. Każde odstępstwo od wyżej opisanych procedur powinno być opisane i wyjaśnione.
- 11.15 Należy zbadać i wyjaśnić przyczynę każdego otrzymanego wyniku niezgodnego ze specyfikacją, według obowiązującej procedury. Procedura ta powinna formułować wymagania odnośnie do analizy danych i oceny, czy wystąpił istotny problem, przydzielania zadań w zakresie działań naprawczo-korygujących i przedstawienia wniosków.
- Każde ponowne pobranie prób lub ponowne badanie następujące po otrzymaniu wyniku niezgodnego ze specyfikacją powinno być wykonywane zgodnie z obowiązującą procedurą.
- 11.16 Odczynniki i roztwory wzorcowe powinny być przygotowane i oznakowane zgodnie z pisemnymi procedurami. „Użyć do” daty powinno mieć zastosowanie jako właściwe do odczynników analitycznych lub roztworów wzorcowych.
- 11.17 Należy pozyskać pierwotne wzorce odniesienia odpowiednie do danego procesu wytwarzania substancji czynnych. Źródło pochodzenia każdego pierwotnego wzorca odniesienia powinno być udokumentowane. Powinny być przechowywane zapisy dotyczące zgodnego z zaleceniami dostawcy przechowywania i stosowania każdego pierwotnego wzorca odniesienia. Pierwotne wzorce odniesienia pozyskane z oficjalnie uznanego źródła są zwykle używane z pominięciem badania, jeżeli były przechowywane w warunkach zgodnych z zaleceniami dostawcy.
- 11.18 Jeżeli nie ma możliwości pozyskania pierwotnego wzorca odniesienia z oficjalnie uznanego źródła, należy przygotować własny pierwotny wzorzec odniesienia. Dla dokładnego określenia tożsamości i czystości pierwotnego wzorca odniesienia należy przeprowadzić właściwe badania. Prowadzone badania powinny zostać odpowiednio udokumentowane.
- 11.19 Wzorce robocze powinny być odpowiednio przygotowane, jednoznacznie oznakowane, sprawdzane, zatwierdzane i odpowiednio przechowywane. Przed pierwszym użyciem wzorca roboczego należy porównać go z wzorcem odniesienia w celu wykazania zgodności obu wzorców. Każda seria wzorca roboczego powinna być poddawana okresowemu sprawdzeniu zgodnie z zasadami zamieszczonymi w odpowiednim protokole.

11.2 Badanie produktów pośrednich i substancji czynnych

- 11.20 W celu określenia zgodności ze specyfikacją, dla każdej serii produktów pośrednich i substancji czynnych powinny być przeprowadzone odpowiednie badania laboratoryjne.
- 11.21 Dla każdej substancji czynnej należy ustalić profil zanieczyszczeń, zawierający opis zanieczyszczeń zidentyfikowanych i niezidentyfikowanych obecnych w typowej wyprodukowanej serii w konkretnym, kontrolowanym procesie produkcyjnym. Określenie profilu zanieczyszczeń powinno obejmować określenie tożsamości zanieczyszczenia lub podanie innego opisu zanieczyszczenia (przez podanie czasu retencji),

poziom każdego wykrytego zanieczyszczenia oraz klasyfikację zanieczyszczeń zidentyfikowanych (zanieczyszczenie nieorganiczne, organiczne, rozpuszczalnik). Profil zanieczyszczeń zwykle zależy od rodzaju procesu produkcyjnego i pochodzenia substancji czynnej. Zazwyczaj nie jest konieczne określanie profilu zanieczyszczeń dla substancji czynnej pochodzenia roślinnego lub otrzymanej z tkanek zwierzęcych. Aspekty biotechnologiczne zawarte są w Wytycznych ICH Q6B.

- 11.22 Profil zanieczyszczeń powinien być regularnie badany i porównywany z profilem zanieczyszczeń zadeklarowanym w procesie rejestracyjnym lub powinien być porównywany z odpowiednimi danymi historycznymi w celu określenia zmian jakości substancji czynnej, wynikających z modyfikacji dotyczących surowców, zmian parametrów urządzeń używanych do produkcji lub zmian samego procesu produkcyjnego.
- 11.23 Każda seria produktu pośredniego i substancji czynnej, dla których została określona jakość mikrobiologiczna, powinna być poddana odpowiednim badaniom mikrobiologicznym.

11.3 Walidacja procedur analitycznych – Rozdział 12

11.4 Certyfikaty Analityczne

- 11.40 Na żądanie powinny być wydawane oryginały Certyfikatów Analitycznych każdej serii półproduktu lub substancji czynnej.
- 11.41 W Certyfikacie Analitycznym powinny znajdować się informacje zawierające nazwę produktu pośredniego lub substancji czynnej, stopień czystości lub inne cechy (gdzie ma to zastosowanie), numer serii oraz datę zwolnienia. Dla produktu pośredniego lub substancji czynnej o określonym terminie ważności należy umieścić termin ważności na etykiecie będącej oznakowaniem produktu oraz w Certyfikacie Analitycznym. Dla produktów pośrednich lub substancji czynnych, dla których podaje się termin powtórnego badania, informację o terminie powtórnego badania należy zamieścić na etykiecie będącej oznakowaniem produktu lub w Certyfikacie Analitycznym.
- 11.42 Certyfikat Analityczny powinien zawierać wykaz wszystkich badań przeprowadzonych zgodnie z odpowiednimi wytycznymi farmakopealnymi lub wymaganiami klienta, w tym limity akceptacji, oraz wartości liczbowe uzyskanych wyników (jeżeli wyniki badań można przedstawić w postaci liczbowej).
- 11.43 Certyfikaty Analityczne powinny być opatrzone datą i podpisane przez upoważnionych pracowników działu jakości oraz powinny zawierać nazwę, adres i numer telefonu oryginalnego producenta. W przypadku przeprowadzania badań analitycznych przez podmiot przepakowujący lub przetwarzający, Certyfikat Analityczny powinien zawierać nazwę, adres i numer telefonu tego podmiotu oraz odniesienie do nazwy oryginalnego wytwórcy.
- 11.44 Jeżeli przedsiębiorstwo przepakowujące lub przetwarzające, pośrednik lub broker wydaje nowy Certyfikat Analityczny lub jeżeli nowy Certyfikat Analityczny jest wydawany dla tych przedsiębiorstw, powinien zawierać nazwę, adres i numer telefonu laboratorium, w którym wykonano analizy. Powinien on także zawierać odniesienie do nazwy i adresu oryginalnego wytwórcy oraz do oryginalnego Certyfikatu Analitycznego, którego kopia powinna być dołączona.

11.5 Monitoring stabilności substancji czynnej

- 11.50 W celu monitorowania stabilności substancji czynnych należy opracować w formie dokumentu program ciągłego badania stabilności. Wyniki badań stabilności powinny być używane do potwierdzenia ustalonych warunków przechowywania lub magazynowania oraz do wyznaczania terminów ważności lub terminów powtórnego badania substancji czynnych.
- 11.51 Procedury badań stosowane do badania stabilności powinny być zwalidowane i powinny one umożliwiać uzyskanie wiarygodnych danych na temat stabilności badanych substancji.
- 11.52 Próby do badania stabilności powinny być przechowywane w opakowaniach naśladujących opakowania handlowe. Na przykład, jeżeli substancja czynna jest sprzedawana w workach umieszczonych w bębnoch tekturowych, próby do badań stabilności mogą zostać zapakowane w worki wykonane z tego samego materiału, włożone w bębny o mniejszej pojemności, wykonane z materiału o podobnym lub takim samym składzie co opakowania handlowe.
- 11.53 W celu wyznaczenia terminu ważności lub terminu powtórnego badania substancji czynnej należy w programie badań stabilności uwzględnić wyniki badań stabilności pierwszych trzech serii produkcyjnych tej substancji, przeznaczonych do celów handlowych. Dopuszcza się jednak przeprowadzenie badań stabilności mniej niż trzech serii produkcyjnych substancji czynnej, jeżeli na podstawie danych z poprzednich badań stwierdza się, że oczekiwana stabilność tej substancji wynosi przynajmniej 2 lata.
- 11.54 Następnie przynajmniej jedna seria w roku powinna być objęta programem badań stabilności (chyba że w danym roku ani jedna seria nie została wyprodukowana) i badana co najmniej raz w roku w celu potwierdzenia stabilności.
- 11.55 Dla substancji czynnych z krótkim okresem przydatności do użycia badania powinny być przeprowadzane częściowo. Przykładowo, substancje biotechnologiczne lub biologicznie czynne i inne o terminie przydatności do użycia krótszym niż jeden rok powinny być badane co miesiąc przez pierwsze trzy miesiące, a następnie w odstępach trzymiesięcznych. Jeżeli istnieją dane potwierdzające, że dana substancja czynna jest stabilna, dopuszcza się możliwość pominięcia niektórych analiz (badanie po 9 miesiącach).

11.56 Jeżeli ma to zastosowanie, warunki przechowywania prób przeznaczonych do badań stabilności powinny być zgodne z wytycznymi ICH dotyczącymi stabilności.

11.6 Termin ważności i termin ponownego badania

11.60 Jeżeli produkt pośredni jest przemieszczany poza zasięg kontroli producenta i jeżeli dla danego produktu pośredniego podaje się termin ważności lub termin powtórnego badania, powinny być dostępne odpowiednie dane z badań stabilności (na przykład opublikowane dane, wyniki badań).

11.61 Termin ważności lub termin ponownego badania danej substancji czynnej powinny być ustalone na podstawie danych uzyskanych z badań stabilności. Powszechną praktyką jest podawanie terminu ponownego badania, nie terminu ważności.

11.62 Termin ważności lub termin powtórnego badania substancji czynnej może być wstępnie ustalony w oparciu o serie wytworzone w skali pilotażowej, jeżeli:

- 1) serie pilotażowe wytworzone zostały zgodnie z metodami i procedurami, które symulują proces wytwarzania substancji czynnej przeznaczonej do celów handlowych;
- 2) jakość substancji czynnej odpowiada jakości substancji czynnej przeznaczonej do celów handlowych.

11.63 Powinna zostać pobrana próba reprezentatywna w celu przeprowadzenia ponownego badania.

11.7 Próby archiwalne/rezerwowe

11.70 Pakowanie i przechowywanie prób archiwalnych ma na celu umożliwienie przeprowadzenia oceny jakości serii substancji czynnej w przyszłości, a nie przyszłe badania stabilności.

11.71 Odpowiednio oznakowane próby archiwalne każdej serii każdej substancji czynnej powinny być przechowywane przez okres 1 roku po upływie terminu ważności danej serii, określonego przez wytwórcę, lub przez okres 3 lat od czasu dystrybucji tej serii, w zależności od tego, który z powyższych terminów jest odleglejszy. Dla substancji czynnych z określonym terminem ponownego badania analogiczne próby archiwalne powinny być przechowywane przez trzy lata po całkowitym zakończeniu dystrybucji danej serii przez wytwórcę.

11.72 Próba archiwalna powinna być przechowywana w takim samym opakowaniu, w jakim przechowywana jest substancja czynna, lub w opakowaniu analogicznym lub bardziej chroniącym jak opakowanie używane do celów handlowych. Wielkość próby archiwalnej powinna być wystarczająca do przeprowadzenia przynajmniej dwóch pełnych analiz zgodnych z metodyką podaną w odpowiedniej farmakopei, a jeżeli nie istnieje monografia farmakopealna danej substancji – dwóch pełnych analiz umożliwiających stwierdzenie zgodności tej substancji z odpowiednią specyfikacją.

12. Walidacja

12.1 Polityka walidacji

12.10 Przedsiębiorstwo powinno udokumentować ogólną politykę, zamierzenia i podejście do walidacji, w tym walidacji procesów produkcyjnych, procedur czyszczenia, metod analitycznych, procedur kontroli procesu oraz systemów komputerowych. Należy także wyznaczyć osoby odpowiedzialne za planowanie, przegląd, zatwierdzanie i dokumentację każdej fazy walidacji.

12.11 Na etapie rozwoju lub na podstawie danych historycznych należy zidentyfikować parametry krytyczne oraz zdefiniować zakresy operacyjne. Powinny one obejmować:

- 1) zdefiniowanie własności krytycznych substancji czynnej;
- 2) określenie parametrów procesu, które mogą wpływać na krytyczne własności jakościowe substancji czynnej;
- 3) określenie zakresu każdego krytycznego parametru procesu, który będzie zastosowany podczas rutynowego procesu produkcji i kontroli.

12.12 Walidacja powinna obejmować te operacje, które zostały uznane za krytyczne dla jakości i czystości substancji czynnej.

12.2 Dokumentacja walidacji

12.20 Powinien zostać ustanowiony pisemny protokół walidacji, określający jak ma być prowadzona walidacja poszczególnego procesu. Protokół powinien być oceniony i zatwierdzony przez dział jakości i inny, wyznaczony dział.

12.21 Protokół walidacji powinien określać krytyczne etapy procesu i kryteria akceptacji, jak również rodzaj walidacji, jaka ma być przeprowadzona (retrospektywna, prospektywna, równoczesna), oraz liczbę cykli procesowych.

12.22 Raport walidacji, który odnosi się do danego protokołu walidacji, powinien zawierać podsumowanie uzyskanych wyników, komentarze dotyczące zaobserwowanych odchyleń, sformułowanie odpowiednich wniosków, w tym zmiany zalecane w celu skorygowania niezgodności.

12.23 Każda zmiana lub odchylenie od protokołu walidacji powinny być opisane i odpowiednio uzasadnione.

12.3 Kwalifikacja

- 12.30 Przed rozpoczęciem czynności związanych z walidacją procesu powinna zostać zakończona odpowiednia kwalifikacja krytycznych urządzeń oraz systemów pomocniczych. Kwalifikację zwykle przeprowadza się przez wykonanie, pojedynczo lub razem, następujących czynności:
- 1) kwalifikacja Projektu (DQ): udokumentowane sprawdzenie i potwierdzenie, że projekt pomieszczeń, urządzeń i instalacji jest odpowiedni do realizacji zamierzonych działań;
 - 2) kwalifikacja Instalacyjna (IQ): udokumentowane sprawdzenie i potwierdzenie, że zainstalowane lub zmodyfikowane urządzenia lub instalacje są zgodne z zatwierdzonym projektem, zaleceniami producenta lub wymaganiami użytkownika;
 - 3) kwalifikacja Operacyjna (OQ): udokumentowane sprawdzenie i potwierdzenie, że zainstalowane lub zmodyfikowane urządzenia i instalacje działają poprawnie w całym zakresie zakładanych warunków operacyjnych;
 - 4) kwalifikacja Procesu (działania) (PQ): udokumentowane sprawdzenia i potwierdzenia, że urządzenia i instalacje pomocnicze, połączone w jedną funkcjonalną całość, mogą pracować efektywnie i powtarzalnie zgodnie z zatwierdzoną metodą prowadzenia procesu i specyfikacjami.

12.4 Metodyka walidacji procesu

- 12.40 Walidacja Procesu (PV) jest udokumentowanym dowodem na to, że proces funkcjonujący w zakresie ustalonych wartości parametrów może efektywnie i powtarzalnie produkować produkty pośrednie lub substancje czynne, które spełniają wymagania wcześniej ustalonych specyfikacji i własności jakościowych.
- 12.41 Istnieją trzy rodzaje walidacji. Zalecana jest walidacja prospektywna, ale są wyjątki, w odniesieniu do których dopuszcza się inne rodzaje walidacji podane poniżej.
- 12.42 Walidacja prospektywna powinna zwykle być wykonywana dla wszystkich procesów wytwarzania substancji czynnej, zdefiniowanych w pkt 12.12. Walidacja prospektywna procesu wytwarzania danej substancji czynnej powinna być zakończona przed rozpoczęciem komercyjnej dystrybucji produktu leczniczego wytworzonego z tej substancji.
- 12.43 Walidacja równoczesna może być przeprowadzona wtedy, kiedy dane dotyczące powtarzalności walidowanego procesu nie są dostępne, ze względu na to, że wyprodukowano niewystarczającą liczbę serii danej substancji czynnej lub rzadko produkuje się substancję czynną oraz serie substancji czynnej są produkowane w zwalidowanym procesie, który został zmodyfikowany. Dopuszcza się możliwość zwolnienia i użycia do wytwarzania produktów leczniczych serii substancji czynnych wytworzonych w trakcie walidacji równoczesnej. W takim przypadku podstawą zwolnienia serii do obrotu handlowego powinno być dokładne monitorowanie procesu produkcyjnego oraz badanie jakości substancji czynnej.
- 12.44 Wyjątkowo dopuszcza się możliwość przeprowadzenia walidacji retrospektywnej dla dobrze znanego procesu, który został zastosowany bez znaczących zmian jakości substancji czynnej, będących następstwem zmian surowców, urządzeń, instalacji pomocniczych pomieszczeń, czy zmian w samym procesie produkcyjnym. Walidacja retrospektywna może być przeprowadzona, jeżeli:
- 1) zostały zidentyfikowane krytyczne atrybuty jakości substancji czynnej i krytyczne parametry procesu;
 - 2) zostały ustalone odpowiednie metody kontroli procesu oraz kryteria akceptacji;
 - 3) nie wystąpiły istotne odchylenia od procesu lub od ustalonej jakości produktu, wynikłe z przyczyn innych niż błąd operatora lub awaria urządzeń niezwiązana z odpowiednością urządzeń;
 - 4) profil zanieczyszczeń został ustalony dla istniejącej substancji czynnej.
- 12.45 Serie wybrane do walidacji retrospektywnej powinny być reprezentatywne dla wszystkich serii wyprodukowanych podczas danego okresu, łącznie z wszystkimi seriami, które nie spełniły wymagań specyfikacji, a liczba serii powinna być wystarczająca dla wykazania powtarzalności procesu. Próby archiwalne mogą być poddane badaniom w celu uzyskania danych do retrospektywnej walidacji procesu.

12.5 Program walidacji procesu

- 12.50 Liczba cykli procesu koniecznych do przeprowadzenia walidacji zależy od złożoności procesu lub charakteru planowanych zmian w procesie. Do walidacji prospektywnej i równoczesnej powinny zostać użyte trzy kolejne udane serie produkcyjne jako podstawa, lecz w pewnych sytuacjach może zaistnieć konieczność przeprowadzenia większej liczby cykli dla udowodnienia powtarzalności procesu (wówczas, kiedy walidacji podlegają złożone procesy wytwarzania substancji czynnej lub procesy długotrwałe). W przypadku walidacji retrospektywnej, zazwyczaj dane z dziesięciu do trzydziestu kolejnych serii powinny być poddane badaniu w celu oceny powtarzalności procesu, ale dopuszcza się badanie mniejszej liczby serii, jeżeli jest to uzasadnione.
- 12.51 Krytyczne parametry procesowe powinny być kontrolowane i monitorowane podczas procesu walidacji. Parametry procesu niezwiązane z jakością, takie jak zmienne parametry kontrolowane dla zminimalizowania zużycia energii elektrycznej lub zużycia urządzeń, nie muszą być objęte procesem walidacji.
- 12.52 Walidacja procesu powinna potwierdzić, że profil zanieczyszczeń każdej substancji czynnej mieści się w wymaganych granicach. Profil zanieczyszczeń powinien być porównywalny lub lepszy od danych historycznych lub, tam gdzie ma to zastosowanie, profilu określonego podczas procesu rozwoju lub profilu serii wykorzystywanych w podstawowych badaniach klinicznych lub toksykologicznych.

12.6 Okresowy przegląd systemów zwalidowanych

12.60 Systemy i procesy powinny być poddawane okresowej ocenie w celu sprawdzenia i potwierdzenia, że nadal funkcjonują prawidłowo w sposób, jaki został zwalidowany. Jeżeli nie wprowadzono żadnych znaczących zmian do systemu lub procesu, a przegląd jakości potwierdza, że w wyniku funkcjonowania danego systemu lub procesu niezmiennie powstaje produkt spełniający wymagania odpowiedniej specyfikacji, wtedy zwykle nie ma potrzeby przeprowadzania rewalidacji.

12.7 Walidacja czyszczenia

12.70 Procedury czyszczenia powinny być walidowane. Ogólnie, walidacja czyszczenia powinna być ukierunkowana na sytuacje lub etapy procesu, w których zanieczyszczenie lub przenoszenie materiałów stwarza największe ryzyko dla jakości substancji czynnej. Na przykład, we wczesnej fazie produkcji może nie być konieczne przeprowadzanie walidacji procedur czyszczenia urządzeń, jeżeli pozostałości są usuwane w kolejnych etapach oczyszczania.

12.71 Walidacja procedur czyszczenia powinna odzwierciedlać rzeczywisty sposób użytkowania urządzeń. Jeżeli różne substancje czynne lub półprodukty są produkowane za pomocą tych samych urządzeń i urządzenia są czyszczone według tej samej procedury, do walidacji czyszczenia można wybrać reprezentatywny półprodukt lub substancję czynną. Wybór ten powinien być dokonany z uwzględnieniem danych na temat rozpuszczalności substancji i trudności czyszczenia oraz obliczenia limitów pozostałości, które uwzględniają siłę działania, toksyczność i stabilność substancji.

12.72 Protokół walidacji czyszczenia powinien zawierać opis urządzeń, które mają być czyszczone, a także procedury, materiały, najwyższe dopuszczalne poziomy zanieczyszczeń, parametry, które mają być monitorowane i kontrolowane, a także stosowane metody analityczne. W protokole powinny być również określone rodzaje prób, jakie należy pobrać, oraz sposób ich pobierania i oznakowywania.

12.73 W zależności od sytuacji próby pobiera się przez pobieranie wymazów, płukanie lub innymi metodami (bezpośredniej ekstrakcji), w celu wykrycia zarówno nierozpuszczalnych, jak i rozpuszczalnych pozostałości. Stosowane metody pobierania prób powinny umożliwiać ilościowe oznaczenia pozostałości znajdujących się na powierzchniach urządzeń po czyszczeniu. Pobieranie prób metodą wymazów może być niepraktyczne, jeżeli powierzchnie, z którymi kontaktuje się produkt, są trudno dostępne z powodu budowy urządzenia lub ze względu na ograniczenia wynikające z procesu (wówczas, kiedy próby należy pobrać z wewnętrznych powierzchni przewodów, rur przesyłowych, zbiorników reaktorów z małymi włączkami, lub w których operowano silnie toksycznymi materiałami, a także z małych, skomplikowanych urządzeń, takich jak mikronizery i mikrofluidyzatory).

12.74 Należy stosować zwalidowane metody analityczne o czułości umożliwiającej wykrycie pozostałości lub zanieczyszczeń. Granica wykrywalności każdej stosowanej metody powinna być wystarczająca dla wykrycia pozostałości lub zanieczyszczeń na akceptowalnym ustalonym poziomie. Dla każdej metody należy ustalić osiągnięty poziom odzysku. Limity pozostałości powinny mieć uzasadnienie praktyczne, powinny być osiągalne, weryfikowalne i być wyznaczane na podstawie najbardziej szkodliwych pozostałości. Limity mogą być ustalone na podstawie danych o farmakologicznym, toksykologicznym lub fizjologicznym działaniu substancji czynnej lub jej najbardziej szkodliwego składnika.

12.75 Badania wykonywane w czasie czyszczenia i sanizacji urządzeń powinny obejmować zanieczyszczenia mikrobiologiczne i zanieczyszczenia endotoksynami, w przypadku procesów, w których istnieje konieczność zredukowania całkowitej liczby drobnoustrojów lub endotoksyn w substancji czynnej, lub innych procesów, w których takie zanieczyszczenia stanowiłyby problem (w przypadku wytwarzania niejałowej substancji czynnej, przeznaczonej do wytwarzania jałowych produktów leczniczych).

12.76 Zwalidowane procedury czyszczenia powinny być regularnie kontrolowane w celu zapewnienia, że zachowują wymaganą skuteczność i mogą być stosowane w trakcie rutynowej produkcji. Czystość urządzeń może być monitorowana przy zastosowaniu badań analitycznych i, jeżeli to możliwe, wizualnie. Ocena wizualna powinna umożliwić wykrycie znacznych zanieczyszczeń skoncentrowanych na małych powierzchniach, które mogłyby pozostać niewykryte, jeżeli monitorowanie czystości byłoby ograniczone do pobierania prób lub wykonywania analiz laboratoryjnych.

12.8 Walidacja metod analitycznych

12.80 Metody analityczne powinny być zwalidowane. Odstępstwo od powyższej zasady dopuszczalne jest jedynie wówczas, kiedy stosowane metody są opisane w odpowiedniej farmakopei lub innych uznanych materiałach źródłowych. Niemniej jednak, odpowiedniość wszystkich stosowanych metod badawczych powinna zostać sprawdzona i udokumentowana w rzeczywistych warunkach stosowania.

12.81 Metody powinny być walidowane zgodnie z wytycznymi ICH (International Conference On Harmonisation), dotyczącymi walidacji metod analitycznych. Zakres przeprowadzonej walidacji metody analitycznej powinien odzwierciedlać przeznaczenie tej metody i etap procesu produkcji substancji czynnej, w którym jest stosowana.

12.82 Przed rozpoczęciem walidacji metod analitycznych należy przeprowadzić kwalifikację aparatury laboratoryjnej.

12.83 Powinny być przechowywane kompletne zapisy dotyczące każdej modyfikacji zwalidowanych metod analitycznych. Zapisy te powinny obejmować przyczynę modyfikacji i zawierać dane potwierdzające, że wyniki uzyskane zmienioną metodą są równie dokładne i wiarygodne, jak wyniki otrzymane oryginalną metodą przed wprowadzeniem zmiany.

13. Kontrola zmian

- 13.10 Powinien zostać ustanowiony formalny system kontroli zmian w celu dokonywania oceny wszystkich zmian, które mogą mieć wpływ na produkcję i kontrolę produktów pośrednich lub substancji czynnych.
- 13.11 Należy opracować pisemne procedury dotyczące identyfikacji, dokumentowania, przeglądu i zatwierdzenia zmian surowców, specyfikacji, metod analitycznych, pomieszczeń, systemów wspomagających, urządzeń (w tym sprzętu komputerowego), etapów procesowych, etykietowania i materiałów opakowaniowych oraz oprogramowania.
- 13.12 Wszystkie propozycje zmian dotyczących zagadnień objętych wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania powinny być zaplanowane, ocenione i zatwierdzone przez odpowiednie działy organizacyjne, a następnie ocenione i zatwierdzone przez dział jakości.
- 13.13 Powinien zostać oceniony potencjalny wpływ proponowanych zmian na jakość produktów pośrednich lub substancji czynnych. Procedura klasyfikacji może pomóc w ustaleniu zakresu badań, walidacji i dokumentacji, niezbędnych dla uzasadnienia zmian w zwalidowanym procesie. Zmiany mogą być klasyfikowane (jako drobne lub istotne) w zależności od charakteru i wielkości zmian, a także od wpływu, jaki te zmiany mogą wywrzeć na proces. Decyzja o wykonaniu dodatkowych badań i walidacji, potwierdzających zasadność wprowadzania zmiany w zwalidowanym procesie, powinna wynikać z przesłanek naukowych.
- 13.14 W czasie implementacji zatwierdzonych zmian należy podjąć odpowiednie kroki, aby zapewnić, że wszystkie dokumenty, które powinny być zmodyfikowane ze względu na wprowadzaną zmianę, rzeczywiście są aktualizowane.
- 13.15 Należy dokonać oceny pierwszych serii wyprodukowanych przy zastosowaniu zmienionego procesu lub zbadanych przy zastosowaniu zmienionej metody analitycznej.
- 13.16 Należy ocenić potencjalny wpływ krytycznych zmian na ustalony termin ważności i termin ponownego badania. Jeżeli jest to konieczne, próby produktów pośrednich lub substancji czynnych wyprodukowanych w zmodyfikowanym procesie należy poddać przyspieszonym badaniom stabilności lub dodać je do programu monitoringu stabilności.
- 13.17 Wytwórcy produktów leczniczych powinni być powiadamiani przez producentów substancji czynnych o wprowadzaniu zmian w procesie produkcji i procedurach kontroli procesu, jeżeli zmiany te mogą wpływać na jakość danej substancji czynnej.

14. Odrzucanie i ponowne wykorzystanie materiałów**14.1 Odrzucanie**

- 14.10 Produkty pośrednie i substancje czynne, które nie spełniają wymagań ustalonych specyfikacji, powinny zostać jako takie zidentyfikowane i poddane kwarantannie. Te produkty pośrednie i substancje czynne mogą zostać przetworzone lub przerobione, jak opisano poniżej. Końcowe przeznaczenie odrzuconych materiałów powinno zostać udokumentowane.

14.2 Powtórne przetwarzanie

- 14.20 Zazwyczaj dopuszcza się powtórne wprowadzanie produktu pośredniego lub substancji czynnej, także niespełniających wymagań odpowiedniej specyfikacji, z powrotem do procesu i przetworzenie tej substancji poprzez powtórzenie etapu krystalizacji lub innych operacji o charakterze chemicznym lub fizycznym (destylacji, filtracji, chromatografii, mielenia), będących częścią rutynowego procesu produkcyjnego. Jednakże, jeżeli takie powtórne przetwarzanie jest stosowane w przypadku produkcji większości serii, powinno ono być uznane za część rutynowego procesu produkcyjnego.
- 14.21 Kontynuacja etapu procesu po tym, jak wykonane badania kontroli procesu wykazują, że ten etap jest niezakończony, jest uważana za część normalnego procesu. Nie jest to uważane za powtórne przetwarzanie.
- 14.22 Wprowadzanie nieprzereagowanego materiału z powrotem do procesu i powtarzanie reakcji chemicznej jest uważane za powtórne przetwarzanie, chyba że powtórzenie reakcji jest integralną częścią procesu. Takie powtórne przetwarzanie powinna poprzedzać dokładna ocena w celu zapewnienia, że nie ma ono niekorzystnego wpływu na jakość produktów pośrednich lub substancji czynnych spowodowanego potencjalnym powstaniem produktów ubocznych lub nadmiernie przereagowanych materiałów.

14.3 Przerabianie

- 14.30 Przed podjęciem decyzji o przerobieniu serii niespełniającej wymagań odpowiednich specyfikacji lub ustanowionych standardów należy przeprowadzić postępowanie wyjaśniające w celu określenia przyczyn wystąpienia niezgodności.
- 14.31 Serie, które zostały przerobione, powinny być poddane odpowiedniej ocenie i badaniom, w tym, jeżeli jest to wskazane, także badaniu stabilności, a dokumentacja przerabianego produktu powinna wykazywać, że jakość tego produktu jest równoważna jakości produktu wytworzonego podczas oryginalnego procesu. Walidacja równoczesna jest często właściwą walidacją w stosunku do procedur przerabiania. Pozwala to na zdefiniowanie w protokole walidacyjnym procedury przerobienia serii, opisanie sposobu realizacji tej procedury oraz oczekiwanych wyników. Jeżeli ma być przerobiona tylko jedna seria, po zakończeniu przerabiania i opracowaniu raportu seria ta może być zwolniona, o ile stwierdzono jej zgodność z odpowiednimi wymaganiami.

14.32 Należy opracować procedury porównywania profilu zanieczyszczeń każdej przerobionej serii substancji czynnej z profilem zanieczyszczeń serii wytwarzanej w toku rutynowego procesu. Jeżeli rutynowe metody analityczne są nieodpowiednie do oceny jakości przerobionej serii, należy zastosować metody dodatkowe.

14.4 Odzyskiwanie materiałów i rozpuszczalników

14.40 Dopuszcza się odzyskiwanie (z macierzystych roztworów lub filtratów) substratów, produktów pośrednich lub substancji czynnych, pod warunkiem że istnieją zatwierdzone procedury odzyskiwania, a odzyskany materiał spełnia wymagania specyfikacji odpowiednie do ich zamierzonego użycia.

14.41 Rozpuszczalniki mogą być odzyskiwane i ponownie wykorzystywane w tym samym lub w innych procesach przy założeniu, że procedury odzyskiwania podlegają kontroli i monitorowaniu w celu potwierdzenia, przed ponownym wykorzystaniem lub wymieszaniem rozpuszczalników z innymi zwolnionymi materiałami, że jakość tych rozpuszczalników jest zgodna z odpowiednimi wymaganiami.

14.42 Nowe i odzyskane rozpuszczalniki lub odczynniki mogą być łączone, jeżeli odpowiednie badania wykażą, że są one odpowiednie do wszystkich procesów produkcyjnych, w których mogą być użyte.

14.43 Zastosowanie odzyskanych rozpuszczalników, roztworów macierzystych i innych odzyskanych materiałów powinno być odpowiednio udokumentowane.

14.5 Zwroty

14.50 Zwrócone produkty pośrednie lub substancje czynne powinny zostać odpowiednio oznakowane i poddane kwarantannie.

14.51 Jeżeli istnieją wątpliwości, w jakich warunkach były przechowywane i transportowane zwrócone produkty pośrednie lub substancje czynne, lub jeżeli stan pojemników budzi zastrzeżenia, zwrócone produkty pośrednie i substancje czynne powinny być przetworzone, przerobione lub zniszczone.

14.52 Powinny być prowadzone zapisy dotyczące zwróconych produktów pośrednich lub substancji czynnych. Dokumentacja każdego zwrotu powinna obejmować:

- 1) nazwę i adres zwracającego;
- 2) nazwę produktu pośredniego lub substancji czynnej, numer serii i zwróconą ilość;
- 3) powód zwrotu;
- 4) wszelkie decyzje dotyczące użycia lub zniszczenia zwróconego produktu pośredniego lub substancji czynnej.

15. Reklamacje i wycofania

15.10 Wszystkie reklamacje związane z jakością produktu, zgłoszone ustnie lub pisemnie, powinny być zapisane i poddane postępowaniu wyjaśniającemu, zgodnie z pisemną procedurą.

15.11 Rejestr reklamacji powinien uwzględniać:

- 1) nazwę i adres składającego reklamację;
- 2) nazwisko i numer telefonu osoby składającej reklamację;
- 3) charakter reklamacji (łącznie z nazwą i numerem serii substancji czynnej);
- 4) datę przyjęcia reklamacji;
- 5) opis wstępnie podjętych działań wyjaśniających (w tym terminy i tożsamość osoby podejmującej działania);
- 6) opis wszystkich podjętych kolejnych działań;
- 7) odpowiedź wysłaną przez producenta do składającego reklamację (łącznie z datą wysłania odpowiedzi);
- 8) końcową decyzję dotyczącą serii bądź szarży produktów pośrednich lub substancji czynnej.

15.12 Zapisy dotyczące reklamacji powinny być przechowywane w celu oceny trendów, częstotliwości i wagi reklamacji danego produktu, a także mając na względzie podejmowanie dodatkowych natychmiastowych działań naprawczych, jeżeli jest to konieczne.

15.13 Powinna istnieć pisemna procedura określająca warunki, w których należy rozważyć wycofanie serii produktu pośredniego lub substancji czynnej z obrotu.

15.14 Procedura wycofania serii produktu z obrotu powinna określać, kto powinien uczestniczyć w ocenie informacji o wycofaniu, kto powinien zostać poinformowany o wycofaniu, w jaki sposób inicjuje się proces wycofania i jak należy postępować z wycofanym materiałem.

15.15 W sytuacji poważnej lub potencjalnie zagrażającej życiu pacjentów producent powinien:

- 1) poinformować o zaistniałej sytuacji odpowiednie władze lokalne, krajowe lub międzynarodowe;
- 2) konsultować dalsze postępowanie z władzami określonymi w pkt 1.

16. Wytwórcy kontraktowi (w tym laboratoria)

- 16.10 Wszyscy wytwórcy kontraktowi (łącznie z laboratoriami) powinni spełniać wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania opisane w niniejszym załączniku. Należy zwrócić szczególną uwagę na zapobieganie zanieczyszczeniom krzyżowym oraz na zachowanie odtwarzalności wszystkich prowadzonych działań.
- 16.11 Wytwórcy kontraktowi (łącznie z laboratoriami) powinni być oceniani przez zleceniodawcę w celu uzyskania potwierdzenia zgodności z Dobrą Praktyką Wytwarzania specyficznych operacji prowadzonych przez wytwórcę kontraktowego.
- 16.12 Powinna istnieć pisemna, zatwierdzona umowa pomiędzy zleceniodawcą a zleceniobiorcą, szczegółowo określająca odpowiedzialność obu stron w zakresie przestrzegania zasad Dobrej Praktyki Wytwarzania, obejmująca także zagadnienia kontroli jakości.
- 16.13 Umowa powinna pozwalać zleceniodawcy na przeprowadzenie u zleceniobiorcy audytu pomieszczeń i instalacji, oceniającego zgodność z Dobrą Praktyką Wytwarzania.
- 16.14 Tam gdzie jest dopuszczalne podzlecenie wykonania niektórych operacji, zleceniobiorca nie może, bez zgody zleceniodawcy poprzedzonej oceną i zatwierdzeniem nowych uzgodnień, zlecać podmiotowi trzeciemu pracy zleconej na mocy umowy.
- 16.15 Dokumentacja produkcyjna i laboratoryjna powinna być przechowywana w miejscu, w którym prowadzona jest dana działalność, i powinna być łatwo dostępna.
- 16.16 Nie wolno dokonywać zmian w procesie, sprzęcie, metodach badań, specyfikacjach lub innych wymagań określonych umową bez uprzedniego poinformowania o tym zleceniodawcy i uzyskania od niego zgody.

17. Agenci, brokerzy, handlowcy, dystrybutorzy oraz przedsiębiorstwa świadczące usługi przepakowywania lub ponownego oznakowywania (przeetykietowywania)**17.1 Zastosowanie**

- 17.10 Ten rozdział ma zastosowanie do każdej strony innej niż oryginalny wytwórca, mającej odpowiednie uprawnienia do sprzedaży, przepakowywania, przeetykietowywania, transportowania, dystrybucji i przechowywania substancji czynnych lub produktów pośrednich.
- 17.11 Wszyscy agenci, brokerzy, handlowcy, dystrybutorzy, podmioty przepakowujące i przeetykietowujące powinni spełniać wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania opisane w niniejszym załączniku.

17.2 Odtwarzalność informacji o dystrybucji substancji czynnych i produktów pośrednich

- 17.20 Agenci, brokerzy, handlowcy, dystrybutorzy, przedsiębiorstwa przepakowujące i przeetykietowujące powinni przechowywać pełną dokumentację umożliwiającą prześledzenie historii dystrybucji substancji czynnych i produktów pośrednich. Dokumenty, które powinny być przechowywane i dostępne, obejmują:
- 1) nazwę oryginalnego producenta;
 - 2) adres oryginalnego producenta;
 - 3) dokumenty zamówień;
 - 4) listy przewozowe (dokumenty transportowe);
 - 5) dokumenty przyjęcia;
 - 6) nazwę lub oznaczenie substancji czynnej lub produktu pośredniego;
 - 7) numer serii nadany przez producenta;
 - 8) zapisy dotyczące transportu i dystrybucji;
 - 9) wszystkie autentyczne Certyfikaty Analityczne, łącznie z pochodzącymi od oryginalnego wytwórcy;
 - 10) termin ponownego badania lub termin ważności.

17.3 Zarządzanie jakością

- 17.30 Agenci, brokerzy, handlowcy, dystrybutorzy, przedsiębiorstwa przepakowujące i przeetykietowujące powinni ustanowić, udokumentować i wdrożyć skuteczny system zarządzania jakością, zgodnie z opisem zamieszczonym w rozdziale 2 niniejszego załącznika.

17.4 Przepakowywanie, przeetykietowywanie i przechowywanie substancji czynnych i produktów pośrednich

- 17.40 W celu zapewnienia identyfikowalności i czystości substancji czynnych i produktów pośrednich oraz w celu zapobiegania pomieszaniu materiałów, przepakowywanie, wtórne oznakowywanie etykietami i przechowywanie substancji czynnych i produktów pośrednich powinno być realizowane pod kontrolą prowadzoną zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Wytwarzania, zamieszczonymi w niniejszym załączniku.
- 17.41 Przepakowywanie powinno być prowadzone w odpowiednich warunkach środowiskowych w celu uniknięcia zanieczyszczenia z otoczenia lub zanieczyszczenia krzyżowego.

17.5 Stabilność

- 17.50 Badania stabilności w celu uzasadnienia przyznanego terminu ważności lub terminu ponownego badania powinny być prowadzone, w przypadku gdy substancja czynna lub produkt pośredni jest przepakowany do innego typu pojemnika niż ten stosowany przez producenta substancji czynnej lub produktu pośredniego.

17.6 Przepływ informacji

- 17.60 Agenci, brokerzy, dystrybutorzy, przedsiębiorstwa przepakowujące i przeetykietowujące powinni przekazywać klientowi wszystkie otrzymane od producenta informacje dotyczące jakości substancji czynnej lub produktu pośredniego oraz uregulowań prawnych w tym zakresie, a także informacje od klienta do producenta substancji czynnej lub produktu pośredniego.
- 17.61 Agent, broker, handlowiec, dystrybutor, przedsiębiorca przepakowujący i przeetykietowujący, który dostarcza daną substancję czynną lub produkt pośredni klientowi, powinien udostępnić nazwę oryginalnego producenta substancji czynnej lub produktu pośredniego oraz numer serii będącej przedmiotem dostawy.
- 17.62 Agent powinien także udzielić informacji o tożsamości producenta substancji czynnej lub produktu pośredniego upoważnionym władzom na ich żądanie. Producent może sam udzielić odpowiedzi bezpośrednio odpowiednim władzom lub poprzez autoryzowanych przedstawicieli, w zależności od powiązań prawnych istniejących między autoryzowanymi przedstawicielami a oryginalnym producentem substancji czynnych lub produktów pośrednich (w tym kontekście „autoryzowany” oznacza autoryzowany przez producenta).
- 17.63 Powinny być spełnione szczegółowe wytyczne dotyczące Certyfikatów Analitycznych, zamieszczone w pkt 11.4.

17.7 Postępowanie z reklamacjami i wycofaniami

- 17.70 Agenci, brokerzy, handlowcy, dystrybutorzy, przedsiębiorstwa przepakowujące i przeetykietowujące powinni przechowywać zapisy dotyczące reklamacji oraz wycofywania produktu z rynku, zgodnie z rozdziałem 15 niniejszego załącznika, dla wszystkich produktów, które były przedmiotem zainteresowania danego agenta.
- 17.71 Agenci, brokerzy, handlowcy, dystrybutorzy, przedsiębiorstwa przepakowujące i przeetykietowujące powinni wspólnie z oryginalnym producentem substancji czynnej lub produktu pośredniego dokonać przeglądu reklamacji w celu określenia, czy istnieje konieczność podjęcia dalszych działań, zarówno w stosunku do klientów, którym dostarczono tę substancję czynną lub ten produkt pośredni, jak również w stosunku do odpowiednich władz, albo obu tych podmiotów. Właściwa z zainteresowanych stron (producent lub pośrednik) powinna przeprowadzić i udokumentować przebieg postępowania wyjaśniającego przyczyny reklamacji lub wycofania produktu z rynku. Postępowanie wyjaśniające przyczyny reklamacji lub wycofania powinno być przeprowadzane i dokumentowane przez odpowiednią stronę.
- 17.72 Jeżeli reklamacja odnosi się do oryginalnego wytwórcy substancji czynnej lub produktu pośredniego, zapis dotyczący reklamacji, dokonywany przez agentów, brokerów, handlowców, dystrybutorów, przedsiębiorstwa przepakowujące i przeetykietowujące, powinien zawierać wszelkie odpowiedzi na reklamację, otrzymane od oryginalnego producenta substancji czynnych lub produktów pośrednich (w tym datę i udzielone wyjaśnienia).

17.8 Postępowanie ze zwrotami

- 17.80 Postępowanie w przypadku zwrotów powinno być zgodne z opisem zamieszczonym w pkt 14.52. Agenci, brokerzy, handlowcy, dystrybutorzy, przedsiębiorstwa przepakowujące i przeetykietowujące powinny przechowywać dokumentację o zwróconych substancjach czynnych i produktach pośrednich.

18. Specjalne wytyczne dotyczące substancji czynnych wytwarzanych na drodze hodowli komórkowej/fermentacji

18.1 Zasady ogólne

- 18.10 Rozdział 18 ma na celu omówienie specyficznych metod kontroli nad wytwarzaniem substancji czynnych na drodze hodowli komórkowej lub fermentacji, prowadzonej przy użyciu organizmów naturalnie występujących lub rekombinowanych, w aspektach, które w poprzednich rozdziałach nie zostały omówione w wystarczająco wyczerpujący sposób. Rozdział ten nie powinien być traktowany jako niezależny od pozostałych, lecz jako uzupełnienie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania omówionych w pozostałych rozdziałach niniejszego załącznika. Zasady fermentacji stosowane w „klasycznych” procesach produkcji małych cząsteczek i zasady obowiązujące przy prowadzeniu procesów wykorzystujących rekombinowane i nierekombinowane organizmy do produkcji białek lub polipeptydów są takie same, jednak oba rodzaje procesów różnią się zakresem kontroli. Tam gdzie znajduje to zastosowanie praktyczne, w rozdziale tym będą omówione te różnice. Ogólnie, zakres kontroli procesów biotechnologicznych stosowanych do produkcji białek i polipeptydów jest większy niż dla procesów klasycznej fermentacji.
- 18.11 Określenie „proces biotechnologiczny” (biotech) odnosi się do wykorzystania w produkcji substancji czynnej komórek lub organizmów, które powstały lub zostały zmodyfikowane na drodze rekombinacji DNA, hybrydyzacji DNA lub na drodze innych technologii. Substancje czynne produkowane w toku procesów biotechnologicznych zazwyczaj składają się z substancji o dużej masie cząsteczkowej, takich jak

białka i polipeptydy, dla których specyficzne wytyczne są podane w tym rozdziale. Niektóre substancje czynne o małej masie cząsteczkowej, takie jak antybiotyki, aminokwasy, witaminy i węglowodany, mogą być również produkowane za pomocą technologii wykorzystującej rekombinację DNA. Zakres kontroli dla tych rodzajów substancji czynnych jest podobny do stosowanego w klasycznej fermentacji.

- 18.12 Określenie „klasyczna fermentacja” odnosi się do procesów produkcji substancji czynnych, wykorzystujących mikroorganizmy istniejące w naturze lub modyfikowane metodami konwencjonalnymi (napromienianiem lub mutagenizacją chemiczną). Substancje czynne produkowane za pomocą klasycznej fermentacji są to zazwyczaj produkty o małej masie cząsteczkowej, antybiotyki, aminokwasy, witaminy lub węglowodany.
- 18.13 Produkcja substancji czynnych lub produktów pośrednich na drodze hodowli komórkowej lub fermentacji obejmuje procesy biologiczne, takie jak namnażanie komórek lub ekstrakcja i oczyszczanie materiału pochodzącego z żywych organizmów. Pewne dodatkowe procesy, takie jak modyfikacja fizykochemiczna, mogą być także częścią procesu produkcyjnego. Stosowane surowce (pożywki, składniki roztworów buforowych) mogą umożliwiać wzrost mikroorganizmów będących zanieczyszczeniami mikrobiologicznymi.
- W pewnych przypadkach, ze względu na źródło pochodzenia, metodę przygotowania lub zamierzone zastosowanie danej substancji czynnej lub produktu pośredniego, może istnieć konieczność kontroli zanieczyszczenia drobnoustrojami, wirusami lub endotoksynami w czasie wytwarzania oraz monitorowania stosownych etapów procesu produkcyjnego.
- 18.14 Powinno się ustanowić odpowiednie kontrole na wszystkich etapach wytwarzania w celu zapewnienia wymaganej jakości produktów pośrednich lub substancji czynnej. Pomimo tego że niniejsze wytyczne obejmują zakresem proces od etapu hodowli komórkowej lub fermentacji, należy mieć na uwadze konieczność prowadzenia odpowiedniej kontroli także podczas prowadzenia wcześniejszych etapów produkcji (np. utrzymywania banków komórek). Niniejsze wytyczne odnoszą się do hodowli komórkowej lub fermentacji od momentu, gdy fiolka z banku komórek zostaje wyjęta w celu użycia jej do produkcji.
- 18.15 W celu zminimalizowania ryzyka zanieczyszczenia należy używać odpowiedniego wyposażenia oraz prowadzić kontrolę środowiska. Kryteria akceptacji dotyczące parametrów środowiska i częstotliwości ich monitorowania powinny być wyznaczane z uwzględnieniem etapu produkcji i warunków produkcji (otwartych, zamkniętych albo izolowanych).
- 18.16 W zasadzie kontrola procesu powinna obejmować:
- 1) utrzymywanie roboczego banku komórek (tam gdzie jest to konieczne);
 - 2) prawidłowość inokulacji i wzrostu hodowli;
 - 3) kontrolę krytycznych parametrów prowadzenia procesu fermentacji lub hodowli komórkowej;
 - 4) monitorowanie procesu wzrostu komórek, ich żywotności (dla większości procesów hodowli komórkowej) i produktywności, tam gdzie ma to zastosowanie;
 - 5) procedury zbioru i oczyszczania, których celem jest usunięcie komórek, pozostałości komórkowych i składników pożywek, przy jednoczesnym zabezpieczeniu produktu pośredniego lub substancji czynnej przed zanieczyszczeniem (szczególnie mikrobiologicznym) i przed pogorszeniem jakości;
 - 6) monitorowanie obciążenia biologicznego oraz, tam gdzie jest to konieczne, poziomu endotoksyn na odpowiednich etapach produkcji;
 - 7) sposoby zabezpieczenia przed skażeniem wirusami, zgodnie z wytycznymi ICH Q5A Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin.
- 18.17 Jeżeli jest to uzasadnione, należy udowodnić skuteczność usuwania składników pożywek, białek komórek żywiciela użytego do produkcji, innych zanieczyszczeń związanych z procesem, zanieczyszczeń związanych z produktem i wszelkich innych zanieczyszczeń.

18.2 Utrzymywanie banku komórek i prowadzenie zapisów

- 18.20 Dostęp do banku komórek powinien być ograniczony wyłącznie do upoważnionych pracowników.
- 18.21 Banki komórek powinny być przechowywane w warunkach zapewniających zachowanie żywotności komórek i zapobiegających zanieczyszczeniom.
- 18.22 Należy przechowywać zapisy dotyczące wykorzystania fiolek z banków komórek oraz warunków ich przechowywania.
- 18.23 Tam gdzie ma to zastosowanie, banki komórek powinny być okresowo monitorowane w celu określenia ich przydatności do użycia.
- 18.24 Wyczerpujące omówienie zagadnień związanych z bankiem komórkowym znajduje się w wytycznych ICH Q5D Quality of Biotechnological Products: Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products.

18.3 Hodowla komórkowa/fermentacja

- 18.30 W przypadku konieczności uzupełnienia substratów komórkowych, pożywek, roztworów buforowych lub gazów w warunkach aseptycznych, należy, o ile to możliwe, używać systemów zamkniętych lub izolowanych. Jeżeli inokulacja pierwszego lub kolejnych zbiorników albo operacje uzupełniania pożywek lub roztworów buforowych są prowadzone w otwartych zbiornikach, powinien istnieć system kontroli i odpowiednie procedury, mające na celu minimalizację ryzyka zanieczyszczenia.

- 18.31 Jeżeli jakość substancji czynnej może być zagrożona zanieczyszczeniem mikrobiologicznym, operacje przebiegające w otwartych naczyniach powinny być wykonywane w boksie biologicznie bezpiecznym lub w środowisku podobnie kontrolowanym.
- 18.32 Personel powinien być odpowiednio ubrany i w czasie pracy z hodowlami zachowywać odpowiednie środki ostrożności.
- 18.33 Krytyczne parametry operacyjne (na przykład temperatura, pH, parametry mieszania, dodawanie gazów, ciśnienie) powinny być monitorowane w celu zapewnienia zgodności z ustalonym procesem. Wzrost komórek, ich żywotność (dla większości procesów hodowli komórkowej) i, tam gdzie ma to zastosowanie, także ich produktywność, powinny również być monitorowane. Parametry krytyczne będą różne dla różnych procesów, a w przypadku klasycznej fermentacji niektóre parametry (żywotność komórek) mogą nie być monitorowane.
- 18.34 Urządzenia do prowadzenia hodowli komórkowej powinny być czyszczone i sterylizowane po użyciu. Jeżeli jest to potrzebne, urządzenia do fermentacji powinny być czyszczone i poddawane sanityzacji lub sterylizacji.
- 18.35 Pożywki powinny być sterylizowane przed użyciem, jeżeli jest to konieczne ze względu na zachowanie jakości substancji czynnej.
- 18.36 Powinny istnieć odpowiednie procedury mające na celu wykrywanie zanieczyszczeń i określanie działań naprawczych podejmowanych w przypadku wystąpienia zanieczyszczenia. Procedury te powinny zawierać zasady oceny wpływu zanieczyszczenia na produkt oraz opis czyszczenia urządzeń przed produkcją następných serii. Organizmy obce wykryte podczas procesów fermentacji powinny zostać zidentyfikowane i, jeżeli to konieczne, należy ocenić wpływ ich obecności na jakość produktu. Wyniki takiej oceny powinny być uwzględnione przy podejmowaniu decyzji o dalszym postępowaniu z wytworzonym materiałem.
- 18.37 Powinny być prowadzone zapisy dotyczące stwierdzonych przypadków zanieczyszczenia.
- 18.38 Dla sprzętu używanego w produkcji kampanijnej muszą być opracowane, zwalidowane procedury czyszczenia zapewniające zminimalizowanie ryzyka zanieczyszczenia krzyżowego.

18.4 Zbiór, izolowanie i oczyszczanie

- 18.40 Etapy zbioru, mające na celu zarówno usunięcie komórek lub ich elementów składowych, jak i zebranie elementów składowych komórek, powstałych po rozpadzie komórek, w celu minimalizacji ryzyka zanieczyszczenia powinny być prowadzone w wyznaczonych miejscach i w określonych urządzeniach.
- 18.41 Procedury zbioru i oczyszczania, których celem jest usunięcie lub inaktywacja organizmów stosowanych podczas produkcji oraz eliminacja pozostałości komórkowych i składników pożywek (przy jednoczesnym minimalizowaniu ryzyka rozkładu, zanieczyszczenia i utraty jakości), powinny zapewniać otrzymanie produktu pośredniego lub substancji czynnej o odpowiedniej jakości.
- 18.42 Cały sprzęt po użyciu powinien być odpowiednio wyczyszczony i, jeżeli ma to zastosowanie, sanityzowany. Dopuszcza się wielokrotne prowadzenie produkcji serii z pominięciem etapu czyszczenia, jeżeli nie powoduje to obniżenia jakości danego produktu pośredniego lub substancji czynnej.
- 18.43 Jeżeli używa się otwartych systemów, oczyszczanie powinno być prowadzone w warunkach środowiska odpowiednich dla zachowania jakości produktu.
- 18.44 Jeżeli sprzęt jest używany do różnych produktów, może okazać się właściwe przeprowadzenie dodatkowych czynności kontrolnych, takich jak użycie dedykowanych żywic chromatograficznych lub dodatkowych badań.

18.5 Etapy usuwania/inaktywacji wirusów

- 18.50 W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zapoznać się z wytycznymi ICH Q5A Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin.
- 18.51 W przypadku niektórych procesów, etapy usuwania i inaktywacji wirusów są etapami krytycznymi i powinny być przeprowadzane w zakresie zwalidowanych parametrów.
- 18.52 Powinny zostać podjęte odpowiednie środki ostrożności w celu zabezpieczenia materiału, który został poddany operacji usuwania lub inaktywacji wirusów, przed potencjalnym wirusowym zanieczyszczeniem pochodzącym z materiału znajdującego się we wcześniejszej fazie procesu (poprzedzającej usuwanie lub inaktywację wirusów). W celu zminimalizowania zagrożenia powtórnego zanieczyszczenia wirusami, procesy w otwartych urządzeniach powinny być prowadzone w wyznaczonych miejscach, oddzielonych od miejsc, w których prowadzone są inne czynności produkcyjne, i obsługiwanych przez oddzielne instalacje wentylacyjne.
- 18.53 Ten sam sprzęt zwykle nie jest używany w różnych etapach oczyszczania. Jednakże, jeżeli ma być używany ten sam sprzęt, przed ponownym użyciem należy go poddać odpowiedniemu czyszczeniu i sanityzacji. Należy także podjąć odpowiednie środki ostrożności w celu uniknięcia potencjalnego przeniesienia wirusów z poprzedzających etapów (poprzez sprzęt lub środowisko).

19. Substancje czynne przeznaczone do stosowania w badaniach klinicznych

19.1 Zasady ogólne

- 19.10 Nie wszystkie czynności kontrolne opisane w poprzednich rozdziałach niniejszego załącznika są odpowiednie w przypadku produkcji nowej substancji czynnej do celów badawczych. Rozdział 19 zawiera szczegółowe wytyczne, których zastosowanie ogranicza się do produkcji nowej substancji czynnej.
- 19.11 Czynności kontrolne wykonywane w czasie produkcji substancji czynnych przeznaczonych do użycia w badaniach klinicznych powinny uwzględniać etap rozwoju produktu leczniczego, którego składnikiem jest dana substancja czynna. Procedury prowadzenia procesu oraz procedury badań powinny być na tyle elastyczne, żeby umożliwiały wprowadzanie stosownych zmian wraz z rozwojem wiedzy o procesie oraz z postępowaniem prac nad produktem leczniczym od badań przedklinicznych i do etapów badań klinicznych. Kiedy prace nad rozwojem produktu leczniczego osiągną etap, w którym substancja czynna służy do wyprodukowania produktu leczniczego przeznaczonego do badań klinicznych, wytwórcy powinni zapewnić, że substancja czynna jest wytwarzana w odpowiednich pomieszczeniach, przy użyciu odpowiednich procedur produkcji i kontroli w celu zapewnienia jakości danej substancji czynnej.

19.2 Jakość

- 19.20 Produkcja substancji czynnych przeznaczonych do użycia w badaniach klinicznych powinna przebiegać zgodnie z wytycznymi Dobrej Praktyki Wytwarzania. Powinna istnieć odpowiednia procedura zwalniania każdej serii.
- 19.21 Należy utworzyć niezależny od produkcji dział jakości, do uprawnień którego powinno należeć podejmowanie decyzji o zwalnianiu bądź odrzucaniu każdej serii substancji czynnej, przeznaczonej do stosowania w badaniach klinicznych.
- 19.22 Niektóre związane z badaniami funkcje, powszechnie pełnione przez dział jakości, mogą być realizowane przez inne jednostki organizacyjne.
- 19.23 Powinien istnieć system kontroli jakości surowców, materiałów opakowaniowych, półproduktów i substancji czynnych.
- 19.24 Problemy występujące w trakcie procesu oraz problemy związane z jakością powinny być oceniane.
- 19.25 Oznakowanie substancji czynnej przeznaczonej do stosowania w badaniach klinicznych powinno być odpowiednio kontrolowane i powinno identyfikować materiał jako przeznaczony do celów badawczych.

19.3 Sprzęt i obiekty

- 19.30 We wszystkich fazach badań klinicznych, w tym podczas procesu produkcji substancji czynnej przeznaczonej do użycia w badaniach klinicznych, realizowanego w obiektach o małej skali lub skali laboratoryjnej, powinny istnieć procedury, których celem jest zapewnienie, że sprzęt jest kalibrowany, czysty i odpowiedni do stosowania zgodnie z przeznaczeniem.
- 19.31 Procedury dotyczące używania obiektów powinny zapewniać, że sposób postępowania z materiałami minimalizuje ryzyko zanieczyszczenia lub zanieczyszczenia krzyżowego.

19.4 Kontrola surowców

- 19.40 Surowce stosowane w produkcji substancji czynnych przeznaczonych do stosowania w badaniach klinicznych powinny być poddawane ocenie jakościowej przez przeprowadzenie odpowiednich badań laboratoryjnych. Surowce dostarczane z wynikami analiz, wykonanych przez dostawcę, należy poddać badaniu tożsamości. Jeżeli materiał jest niebezpieczny, można uznać wyniki analiz dostarczone przez dostawcę za wystarczające dane do oceny jakościowej surowca.
- 19.41 W niektórych przypadkach, odpowiedniość surowców może być określana przed użyciem przede wszystkim na podstawie potwierdzenia w reakcji w małej skali (próba technologiczna), a w dalszej kolejności na podstawie wyników badań analitycznych.

19.5 Produkcja

- 19.50 Produkcja substancji czynnych przeznaczonych do stosowania w badaniach klinicznych powinna być udokumentowana w dziennikach laboratoryjnych, raportach serii i w innych odpowiednich dokumentach. Te dokumenty powinny zawierać informacje na temat użycia materiałów produkcyjnych, sprzętu, przebiegu procesu i obserwacji naukowych.
- 19.51 Oczekiwana wydajność procesu może być bardziej zmienna i mniej zdefiniowana niż oczekiwana wydajność wyznaczana dla procesów przemysłowych. Nie wymaga się prowadzenia badań nad zmiennością wydajności procesu.

19.6 Walidacja

- 19.60 Walidacja procesu produkcji substancji czynnej przeznaczonej do stosowania w badaniach klinicznych zwykle nie jest wymagana w przypadku produkcji pojedynczej serii substancji czynnej lub gdy zmiany procesu w trakcie badań rozwojowych nad substancją czynną powodują trudności w powieleniu próby. Łączenie kontroli, kalibracji i, tam gdzie to możliwe, kwalifikacji sprzętu zapewnia jakość substancji czynnej podczas tej fazy rozwoju.

19.61 Walidacja procesu powinna być przeprowadzona zgodnie z rozdziałem 12, wówczas gdy serie są produkowane do użytku komercyjnego, nawet, jeżeli takie serie są produkowane jako pilotowe lub na małą skalę.

19.7 Zmiany

19.70 Podczas etapu badań rozwojowych należy spodziewać się zmian wynikających z rozwoju wiedzy i zwiększenia skali produkcji. Każda zmiana dotycząca procesu produkcji specyfikacji lub metod analitycznych powinna być właściwie udokumentowana.

19.8 Kontrole laboratoryjne

19.80 Metody analityczne stosowane do oceny jakości substancji czynnej przeznaczonej do stosowania w badaniach klinicznych nie muszą być na tym etapie poddane walidacji, powinny jednak być oparte na przesłankach naukowych.

19.81 Powinien istnieć system przechowywania prób rezerwowych wszystkich serii. System ten powinien zapewnić, że przechowywana jest odpowiednio duża próba z każdej serii, przez odpowiednio długi czas po jej zwolnieniu, albo po zakończeniu lub przerwaniu podawania.

19.82 Dla substancji czynnych, przeznaczonych do użycia w badaniach klinicznych, należy przyjąć pojęcia terminu ważności i terminu powtórnego badania, zdefiniowane w pkt 11.6. Rozdział ten nie dotyczy nowo opracowanych substancji czynnych, znajdujących się we wczesnej fazie badań klinicznych.

19.9 Dokumentacja

19.90 Powinien istnieć system zapewniający, że informacje uzyskane w trakcie badań rozwojowych i produkcji substancji czynnych przeznaczonych do stosowania w badaniach klinicznych są udokumentowane i dostępne.

19.91 Badania rozwojowe i wdrażanie metod analitycznych, wykorzystywanych do oceny jakości przeprowadzanej w celu zwolnienia serii substancji czynnej przeznaczonej do stosowania w badaniach klinicznych, powinny być odpowiednio udokumentowane.

19.92 Należy opracować i wdrożyć system przechowywania zapisów i dokumentacji produkcji i kontroli. System ten powinien zapewnić, że dokumenty są przechowywane przez odpowiednio długi czas po zatwierdzeniu albo zakończeniu lub przerwaniu stosowania danej serii substancji czynnej.”.

Załącznik nr 2

„ANEKS 6 WYTWARZANIE GAZÓW MEDYCZNYCH

Reguła

Gazy spełniające definicję produktu leczniczego zgodnie z dyrektywą Parlamentu Europejskiego i Rady 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz. Urz. UE L 311 z 28.11.2001, str. 67; Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne, rozdz. 13, t. 27, str. 69) lub dyrektywą Parlamentu Europejskiego i Rady 2001/82/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do weterynaryjnych produktów leczniczych (Dz. Urz. UE L 311 z 28.11.2001, str. 1; Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne, rozdz. 13, t. 27, str. 3) (gazy medyczne) są przedmiotem wymagań ustalonych w dyrektywach, włącznie z wymaganiami dotyczącymi wytwarzania. Aneks dotyczy wytwarzania substancji czynnych gazów i wytwarzania gazów medycznych.

W dokumentacji opracowywanej w celu uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinna zostać jasno określona produkcja substancji czynnej i produkcja produktu leczniczego. Zazwyczaj produkcja i etapy oczyszczania gazu przebiegają w obszarze wytwarzania substancji czynnych. W obszarze produkcji farmaceutycznej gaz znajduje się od pierwszego przechowywania w celu dalszego użycia jako gaz medyczny.

Wytwarzanie substancji czynnych gazów należy prowadzić zgodnie z „Podstawowymi wymaganiami dla substancji czynnych używanych jako materiały wyjściowe” (Część II) i stosownymi częściami niniejszego Aneksu oraz innymi właściwymi Aneksami.

Wytwarzanie gazów medycznych należy prowadzić zgodnie z „Podstawowymi wymaganiami dla produktów leczniczych” (Część I) i stosownymi częściami niniejszego Aneksu oraz innymi właściwymi Aneksami.

W wyjątkowych przypadkach ciągłych procesów, w których brak jest pośredniego przechowywania gazu między produkcją substancji czynnej gazu a produkcją produktu leczniczego, cały proces (od materiałów wyjściowych substancji czynnej do produktu leczniczego końcowego) powinien być traktowany jak należący do obszaru wytwarzania gazów medycznych. Powinno być to jasno określone w dokumentacji rejestracyjnej pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Niniejszy Aneks nie obejmuje wytwarzania i stosowania gazów medycznych w szpitalach, chyba że zostanie to uznane za wytwarzanie przemysłowe. Jednak odpowiednie przepisy niniejszego Aneksu mogą być wykorzystane jako zasady prowadzenia takiej działalności.

Wytwarzanie substancji czynnych gazów

Substancje czynne gazów mogą być otrzymywane na drodze syntezy chemicznej lub pozyskiwane ze źródeł naturalnych i, jeżeli to konieczne, oczyszczane (stacja separacji powietrza).

1. Procesy odpowiadające tym dwu metodom produkcji substancji czynnych gazów powinny być zgodne z Częścią II „Podstawowe wymagania dla substancji czynnych używanych jako materiały wyjściowe”. Jednak:
 - 1) wymagań dotyczących materiałów wyjściowych do produkcji substancji czynnej (Część II rozdział 7) nie stosuje się do produkcji substancji czynnej gazów z powietrza poprzez separację (jakkolwiek, wytwórca powinien zapewnić, że jakość powietrza otoczenia jest odpowiednia dla ustalonego procesu i wszelkie zmiany jakości powietrza otoczenia pozostaną bez wpływu na jakość substancji czynnej gazu);
 - 2) wymagań dotyczących ciągłego badania stabilności (Część II pkt 11.5), które mają potwierdzić warunki przechowywania i terminy ważności/powtórzonego badania (Część II pkt 11.6), nie stosuje się, w przypadku gdy wstępne badania trwałości zostały zastąpione danymi literaturowymi (Guidance CPMP/QWP/1719/00);
 - 3) wymagań dotyczących przechowywania próbek archiwalnych (Część II pkt 11.7) nie stosuje się do substancji czynnych gazów, chyba że ustalono inaczej.
2. Wytwarzanie substancji czynnych gazów w procesie ciągłym (np. separacja powietrza) powinno być w sposób ciągły monitorowane pod kątem jakości. Wyniki tej kontroli powinny być przechowywane w sposób pozwalający na ocenę trendów.
3. Ponadto:
 - 1) transport i dostawy substancji aktywnych gazów luzem powinny spełniać takie same wymagania, jak wymienione poniżej dla gazów leczniczych (pkt 19—21 niniejszego załącznika);
 - 2) napełnianie butli i przenośnych zbiorników kriogenicznych substancjami czynnymi gazów powinno spełniać takie same wymagania, jak wymienione poniżej dla gazów medycznych (pkt 22—37 niniejszego Aneksu), jak również Część II rozdział 9.

WYTWARZANIE GAZÓW MEDYCZNYCH

Gazy medyczne są zwykle wytwarzane w zamkniętych instalacjach. Dlatego ryzyko zanieczyszczenia produktu z otoczenia jest minimalne. Istnieje natomiast ryzyko zanieczyszczeń krzyżowych innymi gazami szczególnie w związku z ponownym stosowaniem opakowań.

4. Wymagania odnoszące się do butli należy stosować także do wiązki butli (z wyjątkiem składowania i transportu krytego).

Personel

5. Pracownicy zatrudnieni przy wytwarzaniu i dystrybucji gazów medycznych powinni uczestniczyć w odpowiednich szkoleniach z zakresu Dobrej Praktyki Wytwarzania dotyczących tego rodzaju produktów. Powinni oni zdawać sobie sprawę z niezwykle ważnych aspektów i potencjalnych zagrożeń wynikających dla pacjentów stosujących powyższe produkty. Programy szkoleniowe powinny obejmować kierowców cystern.
6. Pracownicy podwykonawców, którzy mogliby mieć wpływ na jakość gazów medycznych (np. pracownicy odpowiedzialni za utrzymanie butli lub zaworów), powinni być odpowiednio przeszkoleni.

Pomieszczenia i urządzenia

Pomieszczenia

7. Butle i przenośne zbiorniki kriogeniczne powinny być sprawdzane, przygotowywane, napełniane i magazynowane w obszarach oddzielonych od obszarów przeznaczonych dla gazów innych niż medyczne, jak również nie powinno dochodzić do wymiany butli lub przenośnych zbiorników kriogenicznych pomiędzy tymi obszarami. Jednak można zaakceptować sprawdzanie, przygotowanie, napełnianie i magazynowanie innych gazów w tych samych obszarach, o ile są one zgodne ze specyfikacjami gazów medycznych i czynności produkcyjne są wykonywane zgodnie z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania.
8. Pomieszczenia przeznaczone do wytwarzania, badania i magazynowania gazów medycznych powinny być wystarczająco duże, aby uniknąć ryzyka pomylenia zbiorników ciśnieniowych.

Pomieszczenia powinny być zaprojektowane tak, aby zapewnić:

- 1) oddzielne, oznakowane obszary dla różnych gazów;
- 2) jednoznaczną identyfikację i rozdzielenie butli gazowych lub przenośnych zbiorników kriogenicznych na różnych etapach procesu technologicznego (np. „przed sprawdzeniem”, „gotowe do napełniania”, „podczas kwarantanny”, „certyfikowane”, „odrzucone”, „kompletacja dostawy”).

Metoda stosowana w celu zapewnienia oddzielenia butli na różnych etapach procesu będzie zależała od istoty, zakresu i stopnia złożoności całej operacji. Powinny być stosowane pola odkładcze oznaczone na podłodze, przepierzenia, barierki, oznakowania lub inne właściwe sposoby.

9. Puste butle lub przenośne zbiorniki kriogeniczne po sortowaniu lub konserwacji oraz napełnione butle lub przenośne zbiorniki kriogeniczne powinny być przechowywane pod zadaszeniem chroniącym przed działaniem niekorzystnych czynników atmosferycznych. Napełnione butle lub przenośne zbiorniki kriogeniczne powinny być przechowywane w sposób, który gwarantuje, że zostaną one dostarczone w stanie czystym, zgodnym ze środowiskiem, w którym będą stosowane.
10. Szczególne warunki magazynowania należy zapewnić zgodnie z wymaganiami określonymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu (np. w przypadku mieszanin gazowych, w których dochodzi do rozdziału faz w warunkach zamrażania).

Urządzenia

11. Urządzenia powinny być zaprojektowane w taki sposób, aby zapewnić napełnianie właściwym gazem odpowiedniego pojemnika. Zwykle nie powinny występować wzajemne połączenia między rurociągami do przesyłania różnych gazów. Jeżeli poprzeczne połączenia są niezbędne (np. napełnianie mieszaniny gazów), należy przeprowadzić kwalifikację, która powinna zapewnić, że nie wystąpi ryzyko zanieczyszczenia krzyżowego pomiędzy różnymi gazami. Ponadto panele rozdzielcze powinny być wyposażone we właściwe złączki, które mogą być zgodne z normami krajowymi lub międzynarodowymi. Stosowanie złązek zgodnych z różnymi normami w tej samej napełnialni powinno być dokładnie kontrolowane, tak jak stosowanie złązek koniecznych w niektórych przypadkach do ominięcia właściwych układów napełniających.
12. Zbiorniki oraz cysterny powinny być przeznaczone do jednego rodzaju gazu o ściśle określonej jakości. Jednak gazy medyczne mogą być przechowywane lub transportowane w tych samych zbiornikach lub pojemnikach używanych do pośredniego przechowywania lub magazynowania, jak takie same gazy inne niż medyczne, pod warunkiem że jakość gazów innych niż medyczne jest co najmniej taka sama, jak jakość gazów medycznych, oraz że zostały spełnione wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania. W takich przypadkach, zarządzanie ryzykiem jakości powinno być wprowadzone i udokumentowane.
13. Wspólny układ dostarczania gazu do medycznego i do niemedycznego panelu rozdzielczego jest akceptowalny jedynie w przypadku zwalidowanej metody zapobiegania przepływowi wstecznemu z linii dostarczających gaz inny niż medyczny do linii gazu medycznego.
14. Panele rozdzielcze powinny być dedykowane do pojedynczego gazu medycznego lub do otrzymywania mieszaniny gazów medycznych. W wyjątkowych przypadkach, napełnianie gazami wykorzystywanymi do innych celów niż medyczne za pomocą paneli rozdzielczych przeznaczonych do gazów medycznych może być dopuszczalne, jeżeli jest uzasadnione i wykonywane pod kontrolą. Wyjątki od tej zasady mogą być zaakceptowane, jeżeli jakość gazu używanego do celów innych niż medyczne jest co najmniej taka sama, jak jakość gazu medycznego, i jeżeli spełnione są wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania. Napełnianie powinno wówczas przebiegać w sposób kampanijny.
15. Naprawa i konserwacja (włączając sprzątanie i czyszczenie) sprzętu nie może negatywnie wpływać na jakość gazu medycznego. W szczególności należy opracować procedury opisujące działania, jakie należy podjąć po naprawie i pracach konserwacyjnych dotyczących naruszenia integralności układu. W szczególności należy, przed dopuszczeniem do użytku, wykazać, że sprzęt jest wolny od wszelkich zanieczyszczeń, które mogą niekorzystnie wpływać na jakość gotowego produktu. Zapisy z tych czynności powinny być przechowywane.
16. Procedura powinna opisywać działania, jakie należy podjąć, w przypadku gdy cysterna jest przeznaczona ponownie do transportu gazu medycznego (po przetransportowaniu niemedycznego gazu w warunkach wymienionych w pkt 12 lub po operacji konserwacji). Działania powinny obejmować badania analityczne.

Dokumentacja

17. Dane zawarte w raporcie wytwarzania każdej serii napełnionych butli gazowych lub przenośnych zbiorników kriogenicznych muszą zapewniać możliwość odtworzenia istotnych okoliczności dotyczących ważnych etapów procesu napełniania każdej butli i każdego zbiornika kriogenicznego. W tym celu należy rejestrować następujące dane:
 - 1) nazwę produktu;
 - 2) numer serii;
 - 3) datę i czas napełniania;
 - 4) inicjały operatora wykonującego wszystkie istotne operacje (np. czyszczenie instalacji, przygotowanie przed napełnieniem, napełnianie itp.);
 - 5) pozostałe serie gazu używanego do napełniania, o których mowa w pkt 22, w tym ich status;
 - 6) dane identyfikacyjne użytych urządzeń (np. panelu rozdzielczego);
 - 7) liczbę butli lub przenośnych zbiorników kriogenicznych, z indywidualnym odnośnikiem identyfikacji i pojemnością;
 - 8) operacje wykonane przed napełnieniem (pkt 30);

- 9) wartości parametrów krytycznych potrzebne do zapewnienia prawidłowego napełnienia butli w normalnie przebiegającym procesie;
 - 10) wyniki odpowiednich testów potwierdzających, że butle lub przenośne zbiorniki kriogeniczne zostały napełnione;
 - 11) wzór etykiety z numerem serii;
 - 12) specyfikację produktu końcowego wraz z wynikami badań kontroli jakości (zawierającymi dane o statusie kalibracji aparatury kontrolnej);
 - 13) liczbę odrzuconych butli lub przenośnych zbiorników kriogenicznych, z indywidualnym odnośnikiem identyfikacji i przyczyną odrzucenia;
 - 14) szczegółowy opis wszystkich problemów i nieoczekiwanych zdarzeń oraz potwierdzoną podpisem akceptację wszystkich odchyłeń od instrukcji napełniania;
 - 15) certyfikację przez osobę wykwalifikowaną z datą i podpisem.
18. Każdej partii gazu przeznaczoną do dostarczania do szpitalnych zbiorników powinny towarzyszyć rejestry, które powinny obejmować odpowiednio (pozycje zawarte w rejestrze mogą się różnić w zależności od prawodawstwa danego kraju):
- 1) nazwę produktu;
 - 2) numer serii;
 - 3) identyfikację zbiornika (cysterny), w którym partia została certyfikowana;
 - 4) datę i czas napełniania;
 - 5) identyfikację osoby prowadzącej napełnianie zbiornika (cysterny);
 - 6) odniesienie do dostarczonej cysterny (zbiornika), odniesienie do źródła gazu;
 - 7) istotne szczegóły dotyczące napełniania;
 - 8) specyfikację produktu gotowego i wyniki badań kontroli jakości (w tym w odniesieniu do statusu kalibracji urządzeń kontrolnych);
 - 9) szczegóły dotyczące wszelkich problemów lub zdarzeń niezwykłych, zatwierdzone wszelkie odchylenia od instrukcji napełniania;
 - 10) datowaną i podpisaną certyfikację serii przez osobę wykwalifikowaną.

Produkcja

Przeładunek i dostawy kriogenicznego i płynnego gazu

19. Przeładunek gazów skroplonych lub kriogenicznych ze zbiornika pierwotnego, w tym kontrola przed przeładunkiem, powinien odbywać się zgodnie z zatwierdzonymi procedurami uwzględniającymi zapobieganie zanieczyszczeniu. Instalacja przeładunkowa powinna być wyposażona w zawór przeciwwrotny lub inne zastępujące go skuteczne rozwiązanie. Szczególną uwagę należy zwrócić na problem przepłukiwania gazem połączeń elastycznych, przewodów łączących i złączy.
20. Węże przeładunkowe użyte do napełnienia zbiorników i cystern powinny być wyposażone w połączenia właściwe dla konkretnych produktów. Wykorzystywane łączniki, nasadki lub adaptery umożliwiające podłączenie zbiorników i cystern, nieprzeznaczone do tych samych gazów, powinny być pod kontrolą.
21. Dostawy gazu mogą być dodawane do zbiorników zawierających gaz o tej samej jakości, pod warunkiem że próba jest badana w celu zapewnienia, że jakość dostarczonego gazu jest właściwa. Próba może być pobrana z gazu, który ma być dostarczony, lub ze zbiornika po otrzymaniu dostawy.

Uwaga: patrz szczegółowe wymagania w pkt 42 dotyczące napełniania zbiorników znajdujących się u odbiorcy.

Napełnianie i etykietowanie butli i przenośnych zbiorników kriogenicznych

22. Przed napełnianiem butli i przenośnych zbiorników kriogenicznych partia gazu powinna być zdefiniowana, zbadana zgodnie ze specyfikacjami i zwolniona do napełniania.
23. W przypadku procesów ciągłych, jak określono w „Regule”, powinna być odpowiednia kontrola międzyoperacyjna w celu zapewnienia, że gaz jest zgodny ze specyfikacją.
24. Butle, przenośne zbiorniki kriogeniczne i zawory powinny być dostosowane do odpowiednich specyfikacji technicznych oraz odpowiednich wymagań pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Powinny one być przeznaczone dla jednego gazu leczniczego lub danej mieszaniny gazów leczniczych. Butle powinny być oznaczone kolorami, zgodnie z odpowiednimi normami. Powinny być wyposażone w zawory ciśnienia resztkowego z mechanizmem przeciwwrotnym w celu zapewnienia odpowiedniej ochrony przed zanieczyszczeniem.

25. Butle, przenośne zbiorniki kriogeniczne i zawory powinny być sprawdzone przed pierwszym użyciem w procesie produkcji i powinny być odpowiednio utrzymywane. Jeżeli oznakowanie CE wyrobów medycznych jest używane, utrzymanie powinno dotyczyć medycznych zaleceń producenta urządzenia.
26. Kontrole i czynności konserwacyjne nie powinny mieć wpływu na jakość i bezpieczeństwo produktu leczniczego. Woda używana do hydraulicznych prób ciśnieniowych powinna mieć co najmniej jakość wody pitnej.
27. W ramach kontroli i czynności konserwacyjnych, butle powinny podlegać wewnętrznej kontroli wizualnej przed zamontowaniem zaworu, celem upewnienia się, że nie są one zanieczyszczone wodą lub innymi zanieczyszczeniami. Należy tego dokonać:
- 1) gdy są one nowe i po raz pierwszy wprowadzone do napełniania gazem leczniczym;
 - 2) po każdym badaniu ciśnienia hydrostatycznego lub równoważnym badaniu, gdy zawór jest usuwany;
 - 3) gdy zawór jest wymieniany.
- Zawór po zamontowaniu do butli powinien znajdować się w pozycji zamkniętej, aby zapobiec przedostaniu się zanieczyszczeń do wnętrza butli. Jeżeli istnieją jakiegokolwiek wątpliwości co do stanu wewnętrznego butli, zawór należy usunąć i dokonać wewnętrznej kontroli butli w celu zapewnienia, że nie zostały zanieczyszczone.
28. Konserwacja i naprawy butli, przenośnych zbiorników kriogenicznych i zaworów są w gestii producenta produktu leczniczego. Jeżeli są w gestii podwykonawców, powinny być przeprowadzane wyłącznie przez zatwierdzonych podwykonawców, a umowy, w tym porozumienia techniczne, powinny zostać zawarte. Podwykonawcy powinni być poddani kontroli w celu zapewnienia, że zachowują odpowiednie standardy.
29. Powinien istnieć system zapewniający identyfikowalność butli, przenośnych zbiorników kriogenicznych i zaworów.
30. Kontrole wykonywane przed napełnianiem powinny obejmować:
- 1) w przypadku butli, kontrolę przeprowadzaną w oparciu o zatwierdzone procedury celem zapewnienia ciśnienia resztkowego w każdej butli:
 - a) jeżeli butla jest wyposażona w zawór zwrotny utrzymujący ciśnienie resztkowe, przy braku sygnału wskazującego, że w butli występuje nadciśnienie, należy sprawdzić prawidłowe funkcjonowanie zaworu, a w przypadku wykazania, że zawór nie funkcjonuje prawidłowo, butla powinna być przekazana do kontroli,
 - b) jeżeli butla nie jest wyposażona w zawór zwrotny utrzymujący ciśnienie resztkowe; butle, w których nie ma ciśnienia resztkowego, należy odstawić na bok w celu przeprowadzenia dodatkowych badań, aby stwierdzić, że nie są zanieczyszczone wodą lub innym zanieczyszczeniem. Jeżeli to potrzebne, należy oczyścić butlę zwalidowaną metodą lub przeprowadzić kontrolę wizualną;
 - 2) sprawdzenie, że wszystkie poprzednie etykiety serii zostały usunięte;
 - 3) sprawdzenie, czy wszystkie nieaktualne i uszkodzone etykiety zostały usunięte;
 - 4) zewnętrzną kontrolę wizualną zbiornika ciśnieniowego i każdego zaworu na obecność wgnieceń, śladów spawania, zgorzeliny, innych uszkodzeń oraz zanieczyszczeń olejem lub smarem; butle powinny być czyszczone, sprawdzane i konserwowane w odpowiedni sposób;
 - 5) kontrolę króćca zaworu każdej butli i każdego pojemnika kriogenicznego, w celu sprawdzenia, czy jest on odpowiedni do rodzaju gazu medycznego;
 - 6) sprawdzenie daty następnego badania na zaworze (w przypadku zaworów, które muszą być okresowo sprawdzane);
 - 7) kontrolę daty badania butli w celu stwierdzenia, czy została wykonana hydrauliczna próba ciśnieniowa lub jej odpowiednik i czy nie upłynął termin ważności dopuszczenia zgodnie z obowiązującymi przepisami;
 - 8) sprawdzenie, czy każdy zbiornik ciśnieniowy jest oznaczony właściwym kolorem, zgodnie z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu (kolory oznaczenia odpowiednie do norm krajowych lub międzynarodowych).
31. Dla operacji napełniania powinna zostać określona seria.
32. Butle, które wróciły do ponownego napełnienia, powinny zostać przygotowane z zachowaniem należytej ostrożności w celu minimalizacji ryzyka zanieczyszczenia zgodnie z procedurami określonymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu. Procedury powinny zawierać próżniowanie lub operacje oczyszczania i powinny zostać zwalidowane.
- Uwaga: W przypadku gazów sprężonych maksymalne teoretyczne zanieczyszczenie nie powinno przekraczać 500 ppm v/v, przy ciśnieniu napełniania równym 200 barów w temperaturze 15 °C (oraz równoważnego mu przy innym ciśnieniu napełniania).*
33. Przenośne zbiorniki kriogeniczne, które wróciły do ponownego napełnienia, powinny zostać przygotowane z zachowaniem należytej ostrożności w celu minimalizacji ryzyka zanieczyszczenia zgodnie z procedurami określonymi w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu. W szczególności, przenośne zbiorniki kriogeniczne bez ciśnienia resztkowego powinny zostać przygotowane do użycia walidowanymi metodami.

34. Powinny być właściwe kontrole celem zapewnienia, że każda butla lub przenośny zbiornik kriogeniczny zostały prawidłowo napełnione.
35. Przed założeniem plomby lub zabezpieczenia ujawniającego próby otwarcia zaworu powinna być sprawdzona, odpowiednią metodą, szczelność każdej napełnionej butli (pkt 36). Metoda badania nie powinna wprowadzać żadnych zanieczyszczeń do gniazda zaworów i, w stosownych przypadkach, powinny być pobrane próby do badań jakościowych.
36. Po napełnieniu, króćce wylotowe zaworów powinny być wyposażone w zabezpieczenia w celu ochrony wylotu przed skażeniem. Butle i przenośne zbiorniki kriogeniczne powinny być wyposażone w plomby lub zabezpieczenia ujawniające próby manipulowania przy zaworach.
37. Każda butla lub przenośny zbiornik kriogeniczny musi mieć etykietę. Numer serii oraz termin ważności mogą znajdować się na odrębnej etykiecie.
38. W przypadku gazów medycznych produkowanych przez zmieszanie dwóch lub więcej różnych gazów (in-line przed napełnieniem lub bezpośrednio w butlach), procesy mieszania powinny być zwalidowane celem zapewnienia, że w każdej butli gazy są właściwie mieszane i że mieszanina jest jednorodna.

Kontrola Jakości

39. Każda seria gazu medycznego (butle, przenośne zbiorniki kriogeniczne, zbiorniki szpitalne) powinna być badana zgodnie z wymaganiami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i certyfikowana.
40. Plan pobierania prób i analizy, jakie należy wykonać, powinny być zgodne w przypadku butli z następującymi wymogami (o ile inne nie są wymagane w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu):
 - 1) w przypadku gdy butle są napełniane jednoskładnikowym gazem medycznym poprzez panel rozdzielczy, umożliwiający jednoczesne napełnianie wielu butli, po każdej wymianie butli w panelu przynajmniej w jednej butli z każdego cyklu napełniania, należy sprawdzić tożsamość i czystość gazu (A);
 - 2) w przypadku napełniania jednoskładnikowym gazem medycznym pojedynczych butli w oddzielnych operacjach napełniania powinna być zbadana tożsamość i czystość gazu w co najmniej jednej butli z każdego nieprzerwanego okresu napełniania; przykładem nieprzerwanego okresu napełniania jest produkcja na jednej zmianie, pod warunkiem że praca wykonywana jest przez tych samych pracowników, na tych samych urządzeniach i butle napełniane są gazem z tej samej serii masowej;
 - 3) w przypadku gazu medycznego produkowanego przez zmieszanie dwóch lub więcej gazów w butli poprzez ten sam panel rozdzielczy, gaz z każdej butli powinien być badany na zawartość i tożsamość każdego składnika gazu; dla gazu dopełniającego skład tej mieszaniny, jeżeli istnieje, badania tożsamości mogą być wykonywane na jednej butli napełnianej poprzez ten sam panel rozdzielczy w cyklu napełniania (lub dla nieprzerwanego cyklu napełniania w przypadku butli napełnianych po jednej na raz); może być badana mniejsza ilość butli w przypadku zwalidowanego systemu napełniania automatycznego;
 - 4) jeżeli gazy mieszane są w instalacji przed napełnieniem butli, wymagana jest ciągła analiza mieszaniny w czasie napełniania; jeżeli brak jest ciągłej analizy mieszaniny w czasie napełniania, gazy powinny spełniać takie same zasady, jak gazy lecznicze produkowane przez zmieszanie gazów w butlach.

Badania zawartości wody powinny być wykonywane, chyba że zostało uzasadnione inaczej.

Możliwe jest inne pobieranie próbek i stosowanie innych procedur badawczych, jeżeli dają co najmniej równoważny poziom zapewnienia jakości.

41. Jeżeli nie jest wymagane inaczej w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu, analizy dla przenośnych zbiorników kriogenicznych powinny obejmować oznaczenie składu i badanie tożsamości dla każdego zbiornika. Analizowanie serii powinno być prowadzone tylko wówczas, gdy wykazano, że krytyczne parametry gazu pozostałego w każdym zbiorniku przed uzupełnianiem zostały utrzymane.
42. Ze zbiorników kriogenicznych znajdujących się u odbiorców (zbiorniki w szpitalu lub domowe zbiorniki kriogeniczne), które są ponownie napełniane na miejscu z dedykowanych cystern, nie muszą być pobrane próbki po napełnieniu, pod warunkiem że świadectwo analizy zawartości cysterny jest dołączone. Jednak należy wykazać, że wymagania specyfikacji gazu w zbiornikach są utrzymane w kolejnych napełnieniach.
43. Przechowywanie prób archiwalnych i referencyjnych nie jest wymagane, chyba że ustalono inaczej.
44. Ciągłe monitorowanie stabilności nie jest wymagane, w przypadku gdy wstępne badania stabilności zostały zastąpione danymi bibliograficznymi (zgodnie z zaleceniem CPMP/QWP/1719/00).

Transport gazów

45. Napełnione butle gazowe i domowe zbiorniki kriogeniczne powinny być chronione podczas transportu w sposób, który gwarantuje, że zostaną one dostarczone do odbiorców w stanie czystym, zgodnym z warunkami środowiska, w którym będą stosowane.”.

„ANEKS 13 WYTWARZANIE BADANYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Reguła

Badane produkty lecznicze powinny być produkowane zgodnie z zasadami oraz szczegółowymi wytycznymi Dobrej Praktyki Wytwarzania dla produktów leczniczych. Pod uwagę powinny być także wzięte przewodniki publikowane przez Komisję Europejską, w przypadkach gdy mają one zastosowanie do poszczególnych etapów rozwoju produktu. Procedury powinny umożliwiać wprowadzanie zmian w miarę wzrostu wiedzy o procesie i w zależności od etapu rozwoju produktu.

W badaniach klinicznych może zaistnieć dodatkowe ryzyko dla uczestników badań w porównaniu z pacjentami leczonymi produktami dopuszczonymi do obrotu.

Zastosowanie Dobrej Praktyki Wytwarzania do wytwarzania badanych produktów leczniczych ma na celu zapewnienie, że uczestnik badania nie będzie narażony na ryzyko i że wyniki badań klinicznych nie będą obciążone negatywnym wpływem nieodpowiedniego bezpieczeństwa, jakości i skuteczności, pochodzącym z niewłaściwego wytwarzania.

Jednocześnie zamiarem jest zapewnienie, że istnieje zgodność pomiędzy seriami tego samego badanego produktu leczniczego, używanego w tych samych albo różnych badaniach klinicznych, oraz że zmiany podczas rozwoju badanego produktu leczniczego są odpowiednio uzasadnione i dokumentowane.

Stopień komplikacji w wytwarzaniu badanych produktów leczniczych jest wyższy w porównaniu z wytwarzaniem produktu leczniczego dopuszczonego do obrotu, ze względu na brak ustalonych sposobów postępowania, różnorodność projektów badań klinicznych, odpowiednich projektów zmieniających się opakowań, potrzeby randomizacji i zaślepiania oraz wzrostu ryzyka zanieczyszczenia krzyżowego i pomieszania produktów. Ponadto może istnieć niepełna wiedza na temat potencji i toksyczności produktu, brak pełnej walidacji procesu bądź produkt posiadający dopuszczenie do obrotu może być przepakowany lub w pewnym stopniu zmodyfikowany.

Te zadania wymagają zaangażowania personelu w pełni rozumiejącego i przeszkolonego w zakresie zastosowania Dobrej Praktyki Wytwarzania w odniesieniu do badanych produktów leczniczych. Wymagana jest współpraca ze sponsorami badań, którzy biorą całkowitą odpowiedzialność za wszystkie aspekty badań klinicznych, włącznie z jakością badanego produktu leczniczego. Wzrost stopnia skomplikowania operacji wytwarzania wymaga wysoce skutecznego systemu Zapewnienia Jakości.

Ten aneks zawiera również wytyczne będące uzupełnieniem i powiązaniem z wymaganiami Dobrej Praktyki Klinicznej, dotyczące zamawiania, dystrybucji, zwrotu dostaw produktów z badań klinicznych.

Uwaga

Inne produkty lecznicze używane w badaniu klinicznym¹⁾

Osobom uczestniczącym w badaniach mogą być podawane produkty inne niż produkt badany lub produkt porównawczy. Produkty takie mogą służyć do leczenia wspomagającego lub doraźnego, ze wskazań profilaktycznych, diagnostycznych i terapeutycznych, lub do zapewnienia uczestnikowi badania odpowiedniej opieki medycznej. Mogą one być również stosowane zgodnie z protokołem badania w celu wywołania pewnej reakcji fizjologicznej. Takie produkty nie są badanymi produktami leczniczymi, mogą jednak być dostarczane przez sponsora lub badacza. Zadaniem sponsora jest zapewnienie zgodności takich produktów z treścią dokumentacji przedstawianej ministrowi właściwemu do spraw zdrowia, przy uwzględnieniu pochodzenia materiału, tego, czy podlega dopuszczeniu do obrotu, oraz tego, czy był przepakowany. Zaleca się, aby przy wykonywaniu takich zadań korzystać z rady i uczestnictwa Osoby Wykwalifikowanej.

Zezwolenie na wytwarzanie i rekonstrukcja

Przedmiotem uzyskiwania zezwolenia na wytwarzanie jest zarówno: całkowite jak i częściowe wytwarzanie badanych produktów leczniczych, jak również różne procesy rozdziału, pakowania lub wyglądu badanego produktu, zgodnie z wymaganiami artykułu 13(1) dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 2001/20/WE w sprawie zbliżenia przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich, odnoszących się do wdrożenia zasady dobrej praktyki klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych, przeznaczonych do stosowania przez człowieka (Dz. Urz. UE L 121 z 01.05.2001, str. 34; Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne, rozdz. 13, t. 26, str. 299) w porównaniu do artykułu 9(1) dyrektywy Komisji 2005/28/WE ustalającej zasady oraz szczegółowe wytyczne dobrej praktyki klinicznej w odniesieniu do badanych produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania u ludzi, a także wymogi zatwierdzania produkcji oraz przywozu takich produktów (Dz. Urz. UE L 91 z 09.04.2005, str. 13). Zezwolenie nie powinno być wymagane dla procesu rekonstrukcji na warunkach opisanych w artykule 9(2) dyrektywy Komisji 2005/28/WE ustalającej zasady oraz szcze-

¹⁾ Dodatkowe informacje można znaleźć w wytycznych Komisji Europejskiej na temat Badanych Produktów Leczniczych (IMPs) oraz Produktów Leczniczych używanych w Badaniach Klinicznych.

główne wytyczne dobrej praktyki klinicznej w odniesieniu do badanych produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania u ludzi, a także wymogi zatwierdzania produkcji oraz przywozu takich produktów (Dz. Urz. UE L 91 z 09.04.2005, str. 13). Dla celów udzielenia zezwolenia na wytwarzanie badanego produktu leczniczego, rekonstytucja powinna być rozumiana jako prosty proces:

- 1) rozpuszczania lub roztwarzania badanego produktu leczniczego w celu podania go uczestnikowi badania lub
- 2) rozcieńczania lub mieszania badanego produktu leczniczego (badanych produktów leczniczych) z inną substancją (innymi substancjami) używaną(y) jako nośnik w celu podania go.

Rekonstytucja nie jest mieszaniem kilku składników, w tym substancji czynnej, w celu wytworzenia badanego produktu leczniczego.

Proces rekonstytucji może być zdefiniowany tylko dla już istniejącego badanego produktu leczniczego.

Rekonstytucja musi zostać przeprowadzona tak szybko, jak jest to wykonywalne przed podaniem.

Proces ten musi być zdefiniowany we wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego (IMP dossier) oraz w protokole badania klinicznego lub powiązonym dokumencie, dostępnym w ośrodku.

Zarządzanie Jakością

1. System Jakości opracowany, ustanowiony i sprawdzony przez wytwórcę lub importera powinien zostać przedstawiony na piśmie w opisach procedur dostępnych dla sponsora, z uwzględnieniem wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania oraz wytycznych odnoszących się do badanych produktów leczniczych.
2. Specyfikacje produktu i instrukcje wytwarzania mogą ulegać zmianom podczas rozwoju, ale powinna być zapewniona pełna kontrola i możliwość odtworzenia historii wprowadzanych zmian.

Personel

3. Wszyscy pracownicy wykonujący prace związane z badanymi produktami leczniczymi powinni być odpowiednio przeszkoleni w zakresie specyficznych wymagań dotyczących tego rodzaju produktów.

Nawet w przypadku gdy ilość zatrudnionego personelu jest mała, każda seria powinna być wytworzona przez niezależny personel odpowiedzialny za produkcję i kontrolę jakości.

4. Osoba Wykwalifikowana powinna się upewnić, że stosowane są systemy, które spełniają wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania, i powinna mieć szeroką wiedzę na temat rozwoju farmaceutycznego i procesów badań klinicznych.

Wytyczne dla Osoby Wykwalifikowanej w odniesieniu do certyfikacji badanych produktów leczniczych zawierają pkt 38–41.

Pomieszczenia i urządzenia

5. Wiedza na temat toksyczności, potencji i ewentualnych właściwości uczulających badanych produktów leczniczych może być niepełna, wymusza to konieczność ograniczenia do minimum ryzyka zanieczyszczenia krzyżowego. Projekt urządzeń i pomieszczeń, kontrole lub metody badań i limity akceptacji stosowane po czyszczeniu powinny odzwierciedlać rodzaj tego ryzyka. Jeśli to zasadne, należy wziąć pod uwagę możliwość prowadzenia kampanii produkcyjnych. Przy wyborze rozpuszczalnika do czyszczenia należy wziąć pod uwagę rozpuszczalność produktu.

DOKUMENTACJA

Specyfikacje i instrukcje

6. Specyfikacje (materiałów wyjściowych, bezpośrednich materiałów opakowaniowych, produktów pośrednich, produktów luzem i produktów końcowych), receptury wytwarzania oraz instrukcje dotyczące przetwarzania i pakowania powinny oddawać aktualny stan wiedzy w sposób wyczerpujący. Dokumenty te powinny być okresowo przeglądane w miarę postępu prac rozwojowych nad produktem i, jeśli to konieczne, aktualizowane. Każda nowa wersja powinna brać pod uwagę najnowsze dane, aktualnie stosowaną technologię, wymogi prawne i farmakopealne oraz powinna odwoływać się do poprzedniej wersji, w celu zapewnienia możliwości porównania z poprzednim dokumentem. Wprowadzanie wszelkich zmian powinno odbywać się zgodnie z pisemnymi procedurami, które powinny uwzględniać każdy możliwy wpływ tych zmian na jakość produktu (na stabilność i biorównoważność).
7. Uzasadnienie wprowadzanych zmian powinno zostać zapisane, a konsekwencje zmian dla jakości produktu i kontynuacji badań klinicznych powinny być wyjaśniane i dokumentowane.²⁾

²⁾ Wytyczne o istotnych zmianach, które wymagają wniosku w zakresie poprawek w IMP dossier i zgłoszenia Organowi Kompetentnemu, są zawarte w przewodniku CHMP (The Committee for Medicinal Products for Human Use) w sprawie wymagań dla chemicznej i farmaceutycznej dokumentacji jakościowej odnośnie do produktów leczniczych w badaniach klinicznych.

Zamówienie

8. Zamówienie na badany produkt powinno zawierać dyspozycję przetworzenia lub zapakowania określonej liczby dawek jednostkowych lub dystrybucji i powinno być złożone wytwórcy przez sponsora lub w jego imieniu. Powinno być to dokonane w formie pisemnej (ale może być przekazane w formie elektronicznej) oraz być na tyle precyzyjne, aby uniknąć wszelkich niejednoznaczności. Powinno być formalnie zatwierdzone i odnosić się odpowiednio do Podstawowej Dokumentacji Produktu i do odpowiednich protokołów badań klinicznych.

Podstawowa dokumentacja produktu

9. Podstawowa Dokumentacja Produktu powinna podlegać ciągłej aktualizacji, w miarę postępu rozwoju produktu, zapewniając możliwość prześledzenia zmian w stosunku do poprzednich wersji. Powinna ona zawierać co najmniej następujące dokumenty lub do nich odsyłać:
- 1) specyfikacje i metody analityczne dotyczące materiałów wyjściowych, materiałów opakowaniowych, produktów pośrednich, produktów luzem i produktów końcowych;
 - 2) metody wytwarzania;
 - 3) badania procesu i metody badania procesu;
 - 4) zatwierdzony wzór etykiety;
 - 5) odpowiednie protokoły badań klinicznych i kody randomizacji, jeśli to zasadne;
 - 6) odpowiednie uzgodnienia techniczne ze zleceńodawcami, jeśli to zasadne;
 - 7) wyniki badań stabilności;
 - 8) warunki przechowywania i transportu.

Wymienione powyżej dokumenty nie stanowią enumeratywnego wyliczenia. Zawartość dokumentacji będzie różna w zależności od produktu i stopnia rozwoju. Informacje zawarte w dokumentacji powinny stanowić podstawę do oceny przez osobę wykwalifikowaną, czy dana seria nadaje się do certyfikacji i zwolnienia i dlatego ta dokumentacja powinna być dla niej dostępna. Jeżeli różne etapy wytwarzania przeprowadzane są w różnych miejscach i różne osoby wykwalifikowane są odpowiedzialne za te etapy, możliwe jest tworzenie oddzielnych dokumentacji produktu, które zawierają informacje ograniczone do odpowiednich działań wykonywanych w tych miejscach.

Receptura i instrukcje przetwarzania

10. Powinny istnieć jasne, odpowiednie instrukcje i pisemne zapisy dla każdej operacji wytwórczej i każdej dostawy. Jeśli dana operacja nie jest powtarzana, tworzenie Receptury i Instrukcji Przetwarzania nie jest konieczne. Zapisy mają szczególne znaczenie dla przygotowania ostatecznej wersji dokumentów, które znajdują zastosowanie w produkcji rutynowej, po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.
11. Informacje zawarte w Podstawowej Dokumentacji Produktu powinny zostać wykorzystane przy tworzeniu szczegółowych instrukcji dotyczących przetwarzania, pakowania, badań kontroli jakości, warunków przechowywania i dystrybucji.

Instrukcje pakowania

12. Badane produkty lecznicze są zwykle pakowane indywidualnie dla każdego uczestnika włączonego do badań klinicznych. Liczba opakowań powinna zostać określona przed rozpoczęciem pakowania, z uwzględnieniem opakowań potrzebnych do wykonania kontroli jakości oraz prób archiwalnych przewidzianych do przechowania. Należy dokonać odpowiednich uzgodnień, aby zapewnić uwzględnienie odpowiedniej ilości każdego z wymaganych produktów na każdym etapie przetwarzania.

Raporty przetwarzania, badania i pakowania serii

13. Raporty serii powinny zawierać informacje na tyle szczegółowe, aby umożliwiły one dokładne odtworzenie przebiegu kolejnych operacji. Raporty powinny zawierać wszelkie istotne uwagi uzasadniające zastosowane procedury i wprowadzone zmiany, które zwiększają wiedzę o produkcie i prowadzą do usprawnienia operacji wytwarzania.
14. Raporty wytwarzania serii powinny być przechowywane przez czas określony w dyrektywie Komisji 2003/94/WE ustanawiającej zasady i wytyczne dobrej praktyki wytwarzania w odniesieniu do produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz produktów leczniczych stosowanych u ludzi, znajdujących się w fazie badań (Dz. Urz. UE L 262 z 14.10.2003, str. 22; Dz. Urz. UE Polskie wydanie specjalne, rozdz. 13, t. 32, str. 424).

PRODUKCJA**Materiały opakowaniowe**

15. Specyfikacje oraz badania w ramach kontroli jakości powinny uwzględniać wymagania zapobiegające nieumyślnym odświeżeniom spowodowanym przez zmiany w wyglądzie poszczególnych serii materiału opakowaniowego.

Operacje wytwarzania

16. W fazie prac badawczo-rozwojowych powinny być określone krytyczne parametry, które mają zastosowanie do kontroli procesu. Na podstawie posiadanych doświadczeń wynikających z wcześniejszych etapów prac rozwojowych mogą być określone tymczasowe wartości parametrów procesu i sposób kontroli procesu. Wymagana jest dokładna analiza procesu przez kluczowy personel, aby opracować niezbędne instrukcje, a następnie ciągła ich aktualizacja zgodnie z doświadczeniem zdobywanym w produkcji. Określenie i kontrolowanie parametrów powinno być uzasadnione na podstawie wiedzy dostępnej w tym czasie.
17. Procesy produkcji badanych produktów leczniczych nie muszą być walidowane w stopniu wymaganym dla produkcji rutynowej, ale skwalifikowane powinny być pomieszczenia i urządzenia. Dla produkcji sterylnej, walidacja procesów sterylizacji powinna być przeprowadzana według takich samych standardów, jakie stosuje się przy walidacji produktów dopuszczonych do obrotu. W celu zapewnienia bezpieczeństwa produktów pochodzenia biotechnologicznego powinna istnieć możliwość udowodnienia, kiedy jest to wymagane, że inaktywacja lub usuwanie wirusów i innych zanieczyszczeń pochodzenia biologicznego została dokonana zgodnie z zasadami naukowymi i technicznymi określonymi w dostępnych przewodnikach w tym zakresie.
18. Walidacja procesów aseptycznych stwarza specyficzne problemy w przypadku małej wielkości serii. W tych przypadkach, liczba napełnionych jednostek może odpowiadać maksymalnej liczbie jednostek napełnianych w czasie produkcji. W celu symulacji danego procesu należy napełnić pożywką większą liczbę jednostek, aby otrzymać wyniki o większej wiarygodności. Napełnianie i zamykanie ręczne lub półautomatyczne stanowią poważne zagrożenie dla sterylności, co należy uwzględnić przy szkoleniu operatorów oraz walidacji techniki pracy aseptycznej poszczególnych operatorów.

Zasady dotyczące produktu porównawczego

19. Jeżeli produkt jest modyfikowany, należy zebrać dane (dotyczące stabilności, dostępności farmaceutycznej i biologicznej) w celu wykazania, że wprowadzone zmiany nie wpływają w istotny sposób na pierwotną charakterystykę produktu.
20. Termin ważności produktu porównawczego, w jego oryginalnym opakowaniu, może nie mieć zastosowania w odniesieniu do tego produktu po przepakowaniu go do innego pojemnika, który może nie zapewniać równoważnej ochrony lub wykazywać niezgodność z danym produktem. Odpowiedni termin przydatności, uwzględniający właściwości produktu, cechy pojemnika oraz warunki przechowywania produktu, powinien zostać ustalony przez sponsora lub w jego imieniu i podany na etykiecie. Taki termin powinien być uzasadniony i nie powinien przekraczać terminu ważności produktu w opakowaniu oryginalnym. Powinna istnieć zgodność terminu ważności z czasem trwania badań klinicznych.

Operacje zaślepienia

21. W badaniu prowadzonym metodą ślepej próby należy stworzyć system zapewniający, że zaślepienie jest prowadzone w sposób odpowiedni i jest utrzymywane, jednocześnie pozwalający na identyfikację zaślepionego badanego produktu leczniczego, jeżeli to konieczne, włączając numer jego serii. Należy zapewnić możliwość szybkiego odślepienia w nagłych wypadkach.

Kod randomizacyjny

22. Tworzenie, zapewnienie bezpieczeństwa, dystrybucja, stosowanie i przechowywanie kodów randomizacyjnych użytych w procesie pakowania oraz ich odkodowanie powinny być opisane w procedurach. Należy prowadzić odpowiednią dokumentację tych procesów.

Pakowanie

23. W czasie pakowania badanych produktów leczniczych może wystąpić konieczność jednoczesnej pracy z innymi produktami na tej samej linii pakującej. Należy zminimalizować ryzyko pomylenia produktów przez zastosowanie odpowiednich procedur lub specjalistycznego wyposażenia, zależnie od potrzeb, oraz przez odpowiednie przeszkolenie pracowników.
24. Proces pakowania i oznakowanie badanych produktów leczniczych jest na ogół bardziej skomplikowany i sprzyja możliwości powstawania błędów (które są także trudniejsze do wykrycia) niż w przypadku produktów dopuszczonych do obrotu, szczególnie wtedy, gdy używane są zaślepienie produkty o podobnym wyglądzie zewnętrznym. Powinny zostać wzmoczone środki ostrożności zapobiegające błędom przy oznakowaniu, takie jak: rozliczanie ilości etykiet, kontrola czystości linii, prowadzenie sprawdzeń podczas kontroli procesu przez odpowiednio wyszkolony personel.
25. Opakowanie musi zapewnić dobry stan badanego produktu leczniczego w czasie transportu i przechowywania w miejscach czasowego składowania. Wszelkie ślady otwierania lub manipulacji opakowaniem zewnętrznym w czasie transportu powinny być wyraźnie widoczne.

Oznakowanie

26. Tabela 1 podsumowuje treść pkt 26–30. Oznakowanie powinno odbywać się zgodnie z wymogami dyrektywy Komisji 2003/94/WE ustanawiającej zasady i wytyczne dobrej praktyki wytwarzania w odniesieniu do produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz produktów leczniczych stosowanych u ludzi, znajdujących się w fazie badań w części dotyczącej badanych produktów leczniczych. Na etykietach powinny być zawarte poniższe informacje, chyba że ich brak jest uzasadniony ze względu na centralny system randomizacji:
- 1) nazwa, adres i numer telefonu sponsora, organizacji prowadzącej badanie na zlecenie lub badacza (główne źródło informacji o produkcie, badaniu klinicznym oraz procedurze odśledzenia w nagłych przypadkach);
 - 2) postać farmaceutyczna, droga podawania, liczba dawek jednostkowych oraz w przypadku badań otwartych nazwa lub identyfikator, a także moc lub potencja;
 - 3) numer serii lub numer kodowy służący do identyfikacji zawartości i operacji pakowania;
 - 4) kod referencyjny badania, pozwalający na identyfikację badania, ośrodka badawczego, badacza oraz sponsora, jeżeli nie podano tych informacji w innym miejscu;
 - 5) numer identyfikacyjny uczestnika badania lub numer schematu leczenia i, tam gdzie ma to zastosowanie, numer wizyty;
 - 6) nazwisko badacza (jeżeli nie zostało zawarte w pkt 1 lub 4);
 - 7) wskazówki dotyczące stosowania (możliwe jest powołanie się na ulotkę lub inny dokument informacyjny adresowany do uczestnika badania lub osoby podającej produkt);
 - 8) ostrzeżenie „Wyłącznie do użytku w badaniach klinicznych” lub zapis podobny;
 - 9) warunki przechowywania;
 - 10) okres stosowania (określony poprzez: zastosować do lub data ważności albo data ponownego badania) określony jako miesiąc i rok i w sposób jednoznaczny;
 - 11) ostrzeżenie „chronić przed dziećmi”, z wyjątkiem przypadków, gdy produkt przeznaczono do wykorzystania w badaniach, w czasie których nie zabiera się go do domu.
27. Adres i numer telefonu głównego źródła informacji o produkcie, badaniu klinicznym oraz procedurze odśledzenia w nagłych przypadkach nie musi być podany na etykiecie, jeżeli uczestnik badania otrzymał ulotkę informacyjną albo kartę zawierającą te informacje oraz został poinformowany o konieczności posiadania tych danych przy sobie.
28. Informacje powinny być podane w języku polskim. Informacje wymienione w pkt 26 powinny być podane na opakowaniu bezpośrednim i opakowaniu zewnętrznym (z wyłączeniem przypadków opisanych w pkt 29 i 30). Wymagania dotyczące treści etykiety na opakowaniu bezpośrednim i zewnętrznym są przedstawione w tabeli 1. Etykieta może także zawierać informacje w innych językach.
29. Jeżeli produkt jest dostarczony uczestnikowi badania lub osobie podającej lek w opakowaniu bezpośrednim razem z opakowaniem zewnętrznym i opakowanie zewnętrzne zawiera informacje wymienione w pkt 26, na etykiecie opakowania bezpośredniego (lub na każdym dołączonym zamkniętym urządzeniu dozującym, które zawiera opakowanie bezpośrednie) powinny być zawarte następujące informacje:
- 1) nazwa sponsora, organizacji prowadzącej badanie na zlecenie lub nazwisko badacza;
 - 2) postać farmaceutyczna, droga podania (w przypadku stałych postaci doustnych informacja ta może być pominięta), liczba dawek jednostkowych oraz, w przypadku otwartych badań, nazwa lub identyfikator i moc lub potencja;
 - 3) numer serii lub numer kodowy służący do identyfikacji zawartości i operacji pakowania;
 - 4) kod referencyjny badania, pozwalający na identyfikację badania, ośrodka badawczego, badacza oraz sponsora, jeżeli nie podano tych informacji w innym miejscu;
 - 5) numer identyfikacyjny uczestnika badania lub numer schematu leczenia i, tam gdzie ma to zastosowanie, numer wizyty.
30. Jeżeli opakowanie bezpośrednio ma postać blistrów lub małych jednostkowych opakowań bezpośrednich, takich jak ampułki, na których nie można zamieścić informacji, o których mowa w pkt 26, powinno być dołączone opakowanie zewnętrzne z etykietą zawierającą te informacje. W takim przypadku opakowanie bezpośrednie powinno zawierać następujące informacje:
- 1) nazwa sponsora, organizacji prowadzącej badanie na zlecenie lub nazwisko badacza;
 - 2) droga podania (nie musi być podana dla doustnych postaci stałych) i, w przypadku otwartych badań, nazwa lub identyfikator i moc lub potencja;
 - 3) numer serii lub numer kodowy służący do identyfikacji zawartości i operacji pakowania;
 - 4) kod referencyjny badania, pozwalający na identyfikację badania, ośrodka badawczego, badacza oraz sponsora, jeżeli nie podano tych informacji w innym miejscu;
 - 5) numer identyfikacyjny uczestnika badania lub numer schematu leczenia i, tam gdzie ma to zastosowanie, numer wizyty.

31. Na opakowaniu zewnętrznym mogą być również umieszczone symbole lub piktogramy służące wyjaśnieniu niektórych informacji, o których mowa wyżej. Mogą być także przedstawione informacje dodatkowe, takie jak odpowiednie ostrzeżenia i instrukcje postępowania.
32. W odniesieniu do badań klinicznych, których charakterystyka jest podana w art. 14 dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 2001/20/WE w sprawie zbliżania przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich, odnoszących się do wdrożenia zasady dobrej praktyki klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych, przeznaczonych do stosowania przez człowieka, następujące informacje powinny być dodane do opakowania oryginalnego, ale nie powinny one zastępować oryginalnej etykiety:
- 1) nazwa sponsora, organizacji prowadzącej badanie na zlecenie lub badacza;
 - 2) kod referencyjny badania, pozwalający na identyfikację ośrodka badawczego, badacza i uczestnika badania.
33. Jeżeli wystąpi konieczność zmiany daty przydatności, należy przytwierdzić dodatkową etykietę do badanego produktu leczniczego, na której należy podać nową datę przydatności i powtórzyć numer serii. Dodatkowa etykieta może przykryć poprzednią datę przydatności, lecz ze względu na kontrolę jakości nie może przykrywać oryginalnego numeru serii. Czynność ta powinna być przeprowadzona w miejscu wytwarzania posiadającym zezwolenie, jeżeli jednak jest to niemożliwe, powinna być wykonana w ośrodku prowadzącym badanie kliniczne przez lub pod nadzorem farmaceuty lub innego pracownika medycznego. Jeżeli nie jest to możliwe, czynność ta może być wykonywana przez osoby monitorujące badania kliniczne po odpowiednim przeszkoleniu. Czynność dodatkowego oznakowania powinna być wykonana zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Wytwarzania, standardowymi i specyficznymi procedurami operacyjnymi i, jeżeli ma to zastosowanie, na podstawie umowy o wytwarzanie oraz powinna być sprawdzona przez drugą osobę. Dodatkowe etykietowanie powinno być odpowiednio opisane w dokumentacji badania i dokumentacji serii.

KONTROLA JAKOŚCI

34. Badania pełnią ważniejszą rolę w zapewnieniu, że każda seria jest zgodna ze specyfikacją, ponieważ procesy mogły nie zostać wystandaryzowane albo w pełni zwalidowane.
35. Kontrola jakości powinna być wykonywana zgodnie z Podstawową Dokumentacją Produktu i zgodnie z informacją podaną w zgłoszeniu badania klinicznego, o którym mowa w art. 9(2) dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 2001/20/WE w sprawie zbliżania przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich, odnoszących się do wdrożenia zasady dobrej praktyki klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych, przeznaczonych do stosowania przez człowieka. Należy prowadzić i dokumentować weryfikację skuteczności zaślepienia.
36. Próby są przechowywane z dwóch powodów: po pierwsze, aby dysponować próbkami potrzebnymi do badań analitycznych, i po drugie, aby dysponować egzemplarzami typowymi produktu końcowego. Tak więc próby mogą być zaliczane do następujących dwóch kategorii:

Próba referencyjna: próba serii materiału wyjściowego, materiału opakowaniowego, produktu zapakowanego w opakowanie bezpośrednie lub produktu końcowego, która jest przechowywana, aby mogła w razie potrzeby zostać poddana analizie. Jeżeli stabilność produktu pozwala, należy przechowywać próby referencyjne pobrane z krytycznych, międzyoperacyjnych etapów wytwarzania (w tych, które wymagają badań analitycznych i zwalniania produktów pośrednich) lub z tych produktów pośrednich, które są transportowane poza kontrolą wytwórcy.

Próba archiwalna: próba zapakowanej jednostki z serii produktu końcowego dla każdego cyklu procesu. Próba ta jest przechowywana w celach identyfikacyjnych. Dotyczyć to może na przykład wyglądu produktu, opakowania, etykietowania, ulotki dla pacjenta, numeru serii czy daty ważności.

W wielu przypadkach próby referencyjne i archiwalne będą wyglądały identycznie, np. jako całkowicie zapakowane jednostki. W takich przypadkach, próby referencyjne i archiwalne mogą być traktowane zamiennie. Próby referencyjne i archiwalne badanego produktu leczniczego, włączając produkt zaślepiiony, powinny być przechowywane przynajmniej przez dwa lata po zakończeniu lub formalnym przerwaniu badania klinicznego, w którym dana seria została użyta, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy.

Zaleca się przechowywanie prób archiwalnych do czasu przygotowania sprawozdania z badań klinicznych, aby umożliwić ostateczną identyfikację produktu oraz jako część dochodzenia w związku z niespójnością wyników badania klinicznego.

37. Miejsce przechowywania prób referencyjnych i archiwalnych powinno być określone w pisemnej umowie między sponsorem a wytwórcą i powinno być dostępne dla Organu Kompetentnego.

Próby referencyjne powinny być przechowywane na terytorium Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA)—stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym lub w kraju trzecim, z którym została zawarta odpowiednia umowa o wzajemnym uznawaniu (MRA) zapewniająca, że wytwórcza badanego produktu leczniczego stosuje wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania przynajmniej równoważne do wymagań obowiązujących w krajach Unii Europejskiej. W wyjątkowych okolicznościach

próbki referencyjne produktu końcowego mogą być przechowywane przez wytwórcę w innym kraju trzecim, ale przypadek taki należy uzasadnić i udokumentować w umowie kontraktowej między sponsorem a importem w Unii Europejskiej oraz wytwórcą w kraju trzecim.

Próby referencyjne powinny być przechowywane w odpowiedniej ilości wystarczającej na przeprowadzenie dwóch pełnych analiz serii, zgodnie z Podstawową Dokumentacją Badanego Produktu Leczniczego złożoną w momencie wnioskowania o udzielenie pozwolenia na badanie kliniczne.

W przypadku prób archiwalnych wystarczająca może być informacja o opakowaniu końcowym produktu w formie opisowej lub elektronicznej, jeżeli opisy te dostarczają dostatecznej informacji. W przypadku zapisów elektronicznych system komputerowy powinien spełniać wymagania Aneksu 11.

ZWOLNIENIE SERII

38. Zwolnienie badanych produktów leczniczych (pkt 43) nie powinno nastąpić przed poświadczeniem przez Osobę Wykwalifikowaną, że zostały spełnione wymagania zawarte w art. 13.3 dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 2001/20/WE w sprawie zbliżania przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich, odnoszących się do wdrożenia zasady dobrej praktyki klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych, przeznaczonych do stosowania przez człowieka (pkt 39). Osoba Wykwalifikowana powinna wziąć pod uwagę elementy wyszczególnione w pkt 40.
39. Obowiązki Osoby Wykwalifikowanej w odniesieniu do badanych produktów leczniczych zależą od różnych okoliczności, o których mowa niżej. Tabela 2 zawiera te czynniki, które powinny być brane pod uwagę w typowych okolicznościach:
- 1) produkt został wytworzony na terytorium Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) — stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym, ale nie jest dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) — stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym: obowiązki zapisane są w art. 13.3(a) dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 2001/20/WE w sprawie zbliżania przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich, odnoszących się do wdrożenia zasady dobrej praktyki klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych, przeznaczonych do stosowania przez człowieka;
 - 2) produkt pozyskany na wolnym rynku na terenie Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) — stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym zgodnie z art. 80(b) dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej, niezależnie od miejsca wytwarzania: obowiązki są takie jak opisane powyżej, jednakże zakres poświadczenia może być ograniczony do zapewnienia, że zarówno produkty, jak i wszelkie dalsze przetwarzanie dla celów zaślepienia, pakowania swoistego dla badania klinicznego oraz oznakowania są zgodne z pozwoleniem na prowadzenie badań klinicznych. Podstawowa Dokumentacja Produktu będzie miała analogicznie ograniczony zakres (pkt 9);
 - 3) produkt importowany bezpośrednio z kraju trzeciego: obowiązki opisane w art. 13.3(b) dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 2001/20/WE w sprawie zbliżania przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich, odnoszących się do wdrożenia zasady dobrej praktyki klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych, przeznaczonych do stosowania przez człowieka; jeżeli produkty do badań są importowane z kraju trzeciego posiadającego umowę o wzajemnym uznawaniu zawartą ze Wspólnotą Europejską (Mutual Recognition Agreement — MRA), podlegają równoważnym przepisom Dobrej Praktyki Wytwarzania z zastrzeżeniem, że każda taka umowa odnosi się do danego produktu; jeżeli nie istnieje MRA, Osoba Wykwalifikowana powinna ustalić po zapoznaniu się z systemem jakości stosowanym u wytwórcy, że obowiązują równoważne przepisy Dobrej Praktyki Wytwarzania; wiedza taka jest zwykle nabywana podczas audytu systemu jakości wytwórcy; w obu przypadkach Osoba Wykwalifikowana może wydać poświadczenie na podstawie dokumentacji dostarczonej przez wytwórcę z kraju trzeciego (pkt 40);
 - 4) w przypadku importowanych produktów porównawczych, w odniesieniu do których nie można uzyskać odpowiedniej pewności, będącej podstawą do wydania poświadczenia stwierdzającego, że każda seria została wytworzona zgodnie z równoważnymi wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania, obowiązki Osoby Wykwalifikowanej określono w art. 13.3(c) dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 2001/20/WE w sprawie zbliżania przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich, odnoszących się do wdrożenia zasady dobrej praktyki klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych, przeznaczonych do stosowania przez człowieka.
40. Ocena każdej serii w celu poświadczenia przed zwolnieniem może obejmować:
- 1) raporty serii, w tym raporty z kontroli jakości, raporty z kontroli procesu oraz raporty zwolnienia serii wykazujące zgodność produktu z podstawową dokumentacją produktu, zamówieniem, protokołem badania i kodem randomizacyjnym; dokumentacja powinna zawierać informacje o wszystkich odstępstwach lub zmianach planowanych oraz wszelkie wynikające z nich dodatkowe kontrole lub badania oraz powinna zostać sporządzona i potwierdzona przez pracownika do tego upoważnionego, zgodnie z systemem jakości;

- 2) warunki produkcji;
- 3) status walidacji, wyposażenia pomieszczeń, procesów i metod;
- 4) badanie gotowych opakowań;
- 5) w razie potrzeby, wyniki wszelkich analiz lub badań wykonanych po dokonaniu importu;
- 6) raporty dotyczące stabilności;
- 7) źródło pochodzenia oraz weryfikacje dotyczące warunków przechowywania i transportu;
- 8) raporty z audytów dotyczących systemu jakości wytwórcy;
- 9) dokumenty poświadczające, że wytwórca posiada zezwolenie odpowiednich władz w kraju eksportera na wytwarzanie badanych produktów leczniczych lub produktów porównawczych przeznaczonych na eksport;
- 10) w razie potrzeby, wymogi prawne dotyczące pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, mogące mieć zastosowanie standardy Dobrej Praktyki Wytwarzania oraz wszystkie oficjalne potwierdzenia przestrzegania przepisów Dobrej Praktyki Wytwarzania w kraju wytwórcy;
- 11) wszystkie inne czynniki znane osobie wykwalifikowanej, mające znaczenie dla jakości serii.

Znaczenie powyższych elementów zależy od kraju pochodzenia produktu, wytwórcy, statusu produktu (posiadający lub nie pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej lub państw członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) — stron umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym lub kraju trzeciego) oraz etapu rozwoju produktu.

Sponsor powinien upewnić się, że dane uwzględnione przez Osobę Wykwalifikowaną w czasie certyfikacji serii są zgodne z informacjami zgłoszonymi, zgodnie z art. 9(2) dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 2001/20/WE w sprawie zbliżania przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich, odnoszących się do wdrożenia zasady dobrej praktyki klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych, przeznaczonych do stosowania przez człowieka (pkt 44).

41. Postępowanie w przypadkach, kiedy badane produkty lecznicze są wytwarzane i pakowane w różnych miejscach wytwarzania pod nadzorem różnych Osób Wykwalifikowanych, powinno być zgodne z Aneks 16 do niniejszego rozporządzenia.
42. Tam gdzie pozwalają na to przepisy odrębne, pakowanie i oznakowanie jest wykonywane w ośrodku prowadzącym badanie kliniczne przez lub pod nadzorem farmaceuty lub innego pracownika medycznego. Zgodnie z tymi przepisami, nie wymaga się od Osoby Wykwalifikowanej certyfikowania tych operacji. Sponsor jest odpowiedzialny za zapewnienie, że te operacje są właściwie udokumentowane i zostały przeprowadzone zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Wytwarzania. Sponsor powinien w tym zakresie korzystać z porad Osoby Wykwalifikowanej.

DYSTRYBUCJA

43. Badane produkty lecznicze powinny pozostawać pod nadzorem sponsora do zakończenia dwustopniowej procedury zwalniania, do której należą: zwolnienie serii po kontroli jakości i certyfikacja przez Osobę Wykwalifikowaną oraz zwolnienie po wypełnieniu wymagań art. 9 dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 2001/20/WE w sprawie zbliżania przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich, odnoszących się do wdrożenia zasady dobrej praktyki klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych, przeznaczonych do stosowania przez człowieka. Obydwa stopnie zwalniania powinny zostać zarejestrowane³⁾ i zachowane w odpowiednich kartotekach badania przechowywanych przez lub w imieniu sponsora. Sponsor powinien zapewnić, że są one zgodne z danymi zgłoszonymi w momencie ubiegania się o udzielenie pozwolenia na badanie kliniczne oraz ze szczegółowymi danymi uwzględnionymi przez Osobę Wykwalifikowaną. Powinny zostać poczynione odpowiednie przygotowania zapewniające tę zgodność. W praktyce można to osiągnąć przez proces kontroli zmian w Podstawowej Dokumentacji Produktu oraz uwzględnienie w umowie kontraktowej między Osobą Wykwalifikowaną a sponsorem.
44. Dystrybucja badanych produktów leczniczych powinna odbywać się zgodnie z instrukcją podaną przez sponsora lub w jego imieniu w zleceniu dystrybucji.
45. Dokumenty służące do odkodowania powinny być dostępne, zanim badane produkty lecznicze zostaną przesłane do ośrodka badawczego.
46. Należy utrzymywać szczegółową dokumentację inwentaryzacyjną dostaw badanego produktu wysłanych przez wytwórcę lub dostawcę. Należy w niej szczególnie uwzględnić dane identyfikujące odbiorców.
47. Przekazywanie badanych produktów leczniczych z jednego ośrodka badawczego do innego powinno odbywać się wyjątkowo. Takie przekazywanie należy uwzględnić w treści standardowych procedur operacyjnych. W ramach oceny przydatności produktu do przekazania, należy dokonać przeglądu historii produktu w czasie, kiedy był on poza kontrolą wytwórcy, na przykład przez sprawdzenie sprawozdań z monitorowa-

³⁾ Zharmonizowany format certyfikatu serii ułatwiający przepływ produktów między państwami członkowskimi Unii Europejskiej został przedstawiony w załączniku nr 3 do niniejszego aneksu.

nia badania oraz zapisów warunków przechowywania w pierwotnym ośrodku badawczym. Należy przy tym zasięgnąć rady Osoby Wykwalifikowanej. Jeżeli jest to konieczne, produkt powinien zostać zwrócony do wytwórcy lub innego autoryzowanego wytwórcy w celu ponownego oznakowania i certyfikacji przez Osobę Wykwalifikowaną. Należy przechowywać dokumentację i zapewnić pełną możliwość śledzenia historii badanego produktu leczniczego.

REKLAMACJE

48. Wnioski z wszelkich postępowań wyjaśniających prowadzonych w związku z reklamacjami dotyczącymi jakości produktu powinny być szczegółowo rozważone przez wytwórcę lub importera i sponsora (jeśli są to różne podmioty), z udziałem osoby wykwalifikowanej oraz osoby odpowiedzialnej za badanie kliniczne, w celu dokonania oceny wszelkich możliwych wpływów przyczyny reklamacji na badanie kliniczne, dalsze prace nad rozwojem produktu oraz na uczestników badania.

WYCOFANIA I ZWROTY

Wycofania

49. Procedury odbioru badanych produktów leczniczych oraz dokumentowanie tego odbioru powinny zostać uzgodnione przez sponsora we współpracy z wytwórcą lub importerem, jeśli są to różne podmioty. Badacz i osoba monitorująca powinny znać swoje obowiązki objęte procedurą odbioru.
50. Sponsor musi zapewnić, że dostawca produktu porównawczego lub innego leku używanego w trakcie badań klinicznych posiada system przekazywania informacji sponsorowi o konieczności wycofania każdego dostarczonego przez siebie produktu.

Zwroty

51. Badane produkty lecznicze powinny podlegać zwrotowi zgodnie z warunkami określonymi przez sponsora, określonymi w pisemnych, zatwierdzonych przez upoważnione osoby procedurach.
52. Zwrócone badane produkty lecznicze powinny być czytelnie oznakowane i przechowywane w specjalnie wyznaczonym, dedykowanym obszarze. Należy przechowywać dokumentację inwentaryzacyjną zwróconych produktów do badań.

NISZCZENIE

53. Sponsor odpowiada za niszczenie niewykorzystanych lub zwróconych badanych produktów leczniczych. Produkty te nie powinny być niszczone bez uprzedniej pisemnej zgody sponsora.
54. Ilości dostarczonego, wykorzystanego oraz zwróconego produktu powinny być dokumentowane, uzgadniane i weryfikowane przez sponsora lub w jego imieniu, w odniesieniu do każdego ośrodka badawczego i każdego okresu badania. Zniszczenie badanych produktów leczniczych, których nie wykorzystano w danym ośrodku badawczym lub danym okresie badania, powinno nastąpić wyłącznie wtedy, kiedy wszelkie niezgodności zostały zbadane i wyjaśnione, a uzgodnienia zostały zaakceptowane. Dokumentowanie operacji niszczenia powinno być prowadzone w sposób pozwalający na rozliczenie wszystkich operacji. Dokumentacja powinna być przechowywana przez sponsora.
55. W przypadku zniszczenia badanych produktów leczniczych, opatrzony datą certyfikat zniszczenia lub dowód zniszczenia powinien zostać dostarczony sponsorowi. Dokumenty powinny jednoznacznie identyfikować lub umożliwiać identyfikację numerów serii lub pacjentów, dla których produkt był przeznaczony, oraz wskazywać rzeczywiste ilości zniszczonego produktu.

TABELA 1. PODSUMOWANIE SZCZEGÓŁÓW DOTYCZĄCYCH OZNAKOWANIA (pkt 26–30)

PRZYPADEK OGÓLNY Zarówno dla opakowania zewnętrznego, jak i bezpośredniego pojemnika (pkt 26)	
a) nazwa, adres i numer telefonu sponsora, organizacji prowadzącej badanie na zlecenie lub nazwisko badacza (wskazanie głównego źródła informacji o produkcie, badaniu klinicznym oraz procedurze odślepiania w nagłych przypadkach), b) postać farmaceutyczna, droga podania, liczba dawek jednostkowych oraz nazwa lub identyfikator produktu, a także w przypadku otwartych badań, nazwisko lub identyfikator i moc lub potencja, c) numer serii lub numer kodowy służący do identyfikacji zawartości i operacji pakowania, d) kod referencyjny badania, pozwalający na identyfikację ośrodka badawczego, badacza oraz sponsora, jeżeli nie podano tych informacji w innym miejscu, e) kod identyfikacyjny uczestnika badania lub kod identyfikacyjny schematu leczenia i, tam gdzie ma to zastosowanie, numer wizyty,	Szczegóły a ¹⁾ do k
OPAKOWANIE BEZPOŚREDNIE Kiedy opakowanie bezpośrednie istnieje razem z opakowaniem zewnętrznym (pkt 29) ⁵⁾	
f) nazwisko badacza (jeżeli nie zostało zawarte w lit. a lub lit. d), g) wskazówki dotyczące stosowania (możliwe jest odwołanie się do ulotki lub innego dokumentu informacyjnego adresowanego do uczestnika badania lub osoby podającej produkt), h) „Wyłącznie do użytku w badaniach klinicznych” lub zapis podobny, i) warunki przechowywania,	a ²⁾ b ³⁾ cde
OPAKOWANIE BEZPOŚREDNIE Blistry albo małe opakowania jednostkowe (pkt 30) ⁵⁾	
j) termin ważności (określony poprzez: zastosować do lub data ważności albo data ponownego badania) określony jako miesiąc i rok i w sposób jednoznaczny, k) ostrzeżenie „chronić przed dziećmi”, z wyjątkiem przypadków, gdy produkt przeznaczono do wykorzystania w badaniach, w czasie których nie zabiera się go do domu.	a ²⁾ b ^{3),4)} cde

¹⁾ Adres i numer telefonu głównej osoby kontaktowej, będącej źródłem informacji o produkcie, badaniu klinicznym oraz procedurze odślepiania w nagłych przypadkach, nie musi widnieć na etykiecie w czasie, gdy uczestnik badania otrzymał ulotkę informacyjną albo kartę zawierającą te informacje oraz został poinformowany o konieczności posiadania tych danych przy sobie (pkt 27).

²⁾ Nie musi być zawarty adres i numer telefonu głównej osoby kontaktowej, będącej źródłem informacji o produkcie, badaniu klinicznym oraz procedurze odślepiania w nagłych przypadkach.

³⁾ Dla stałych doustnych postaci może być pominięta droga podania.

⁴⁾ Postać farmaceutyczna i liczba dawek jednostkowych może być pominięta.

⁵⁾ W przypadku gdy opakowanie zewnętrzne zawiera szczegóły wymienione w pkt 26.

Tabela 2: ZWOLNIENIE SERII PRODUKTU

DANE WYMAGAJĄCE UWZGLĘDNIENIA ³⁾	PRODUKT DOSTĘPNY NA RYNKU UNII EUROPEJSKIEJ		PRODUKT IMPORTOWANY Z KRAJU TRZECIEGO		
	produkt wytwarzany w Unii Europejskiej bez pozwolenia	produkt mający pozwolenie i dostępny na rynku Unii Europejskiej	produkt bez pozwolenia na terenie Unii Europejskiej	produkt mający pozwolenie na terenie Unii Europejskiej	produkt porównawczy, dla którego nie można uzyskać dokumentacji poświadczającej, że każda seria została wytworzona w warunkach przynajmniej równoważnych z zawartymi w dyrektywie 2003/94/WE
PRZED PRZETWORZENIEM DLA POTRZEB BADANIA KLINICZNEGO					
a) warunki dostawy i przechowywania	tak				
b) wszystkie czynniki ¹⁾ wskazujące, że każda seria została wytworzona i zwolniona zgodnie z: dyrektywą 2003/94/WE ustanawiającą zasady i wytyczne dobrej praktyki wytwarzania w odniesieniu do produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz produktów leczniczych stosowanych u ludzi, znajdujących się w fazie badań lub standardami Dobrej Praktyki Wytwarzania przynajmniej równoważnymi z zawartymi w dyrektywie 2003/94/WE	tak		2)		
	—		tak		
c) dokumentacja wskazująca, że każda seria została zwolniona na obszarze Unii Europejskiej, zgodnie z przepisami Dobrej Praktyki Wytwarzania obowiązującymi w Unii Europejskiej (art. 51 dyrektywy 2001/83/WE), lub dokumentacja wykazująca, że produkt jest dostępny na rynku Unii Europejskiej i został dostarczony zgodnie z art. 80(b) dyrektywy 2001/83/WE		tak			

d) dokumentacja wykazująca, że produkt jest dostępny na rynku lokalnym, spełniająca wymogi lokalnego prawa w zakresie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i zwolnienia na rynek lokalny		tak	
e) wyniki wszelkich badań analitycznych, kontroli i sprawdzeń jakości importowanych serii zgodnie z: wymaganiami pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (art. 51b dyrektywy 2001/83/WE) lub Podstawowej Dokumentacji Produktu, Zamówieniem zgłoszenia do odpowiednich władz (art. 9(2) dyrektywy 2001/83/WE). W przypadku gdy te analizy i badania nie są wykonywane w Unii Europejskiej, powinno to być uzasadnione, a osoba wykwalifikowana musi zaświadczyć, że powyższe badania i analizy zostały przeprowadzone zgodnie ze standardami Dobrej Praktyki Wytwarzania co najmniej równoważnymi z zapisanymi w dyrektywie 2003/94/WE	— tak tak	tak — tak	— tak tak
PO PRZETWORZENIU DLA POTRZEB BADANIA KLINICZNEGO			
f) oprócz oceny przed przetworzeniem dla potrzeb badania klinicznego — wszystkie dalsze, mające znaczenie czynniki ¹⁾ z wykazaniem, że każda seria została przetworzona dla celów specyficznego zaślepienia, specyficznego dla danego badania pakowania, oznakowanie i badanie jakości zgodnie z: dyrektywą 2003/94/WE lub standardami Dobrej Praktyki Wytwarzania co najmniej równoważnymi z zapisanymi w dyrektywie 2003/94/WE	tak —	2) tak	

¹⁾ Wymienione czynniki zostały określone w pkt 40.

²⁾ Jeżeli obowiązuje umowa o wzajemnym uznawaniu (MRA) lub podobna, która dotyczy produktów, o których mowa w pytaniach zawartych w powyższej tabeli, stosuje się przepisy równoważne z przepisami Dobrej Praktyki Wytwarzania.

³⁾ We wszystkich przypadkach informacje objęte zgłoszeniem w myśl art. 9(2) dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 2001/20/WE w sprawie zbliżania przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich, odnoszących się do wdrożenia zasady dobrej praktyki klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych, przeznaczonych do stosowania przez człowieka powinny być zgodne z danymi rzeczywiście uwzględnionymi przez osobę wykwalifikowaną, która wydaje certyfikat dla serii przed jej zwolnieniem.

[Nagłówek wytwórcy]

Zawartość Certyfikatu serii

przeniesiona z art. 13.3 dyrektywy 2001/20/WE w sprawie zbliżania przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich, odnoszących się do wdrożenia zasady dobrej praktyki klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych, przeznaczonych do stosowania przez człowieka

- 1) Nazwa produktu lub identyfikator produktu zgodny z wnioskiem o udzielenie pozwolenia na badanie kliniczne, jeśli odpowiedni
- 2) EudraCT No (nr badania w Centralnej Ewidencji Badań Klinicznych) oraz numer protokołu badania klinicznego, gdy jest dostępny
- 3) Moc

Tożsamość (nazwa) ilość w dawce jednorazowej wszystkich substancji czynnych dla każdego badanego produktu leczniczego (włączając placebo). Sposób podania tej informacji nie powinien odślepiać badania
- 4) Postać farmaceutyczna
- 5) Wielkość i typ opakowania (np. fiołki, butelki, blistry)
- 6) Numer serii
- 7) Termin ważności lub ponownego badania
- 8) Nazwa i adres wytwórcy, u którego zatrudniona jest Osoba Wykwalifikowana wydająca Certyfikat
- 9) Numer pozwolenia na badanie kliniczne
- 10) Komentarze lub uwagi
- 11) Inne dodatkowe istotne informacje brane pod uwagę przez Osobę Wykwalifikowaną
- 12) Certyfikacja/Oświadczenie
- 13) „Niniejszym certyfikuję (oświadczam), że ta seria spełnia wymagania zawarte w artykule 13.3 dyrektywy 2001/20/WE w sprawie zbliżania przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich, odnoszących się do wdrożenia zasady dobrej praktyki klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych, przeznaczonych do stosowania przez człowieka.”
- 14) Nazwisko Osoby Wykwalifikowanej podpisującej Certyfikat
- 15) Podpis
- 16) Data złożenia podpisu

Wyjaśnienia

Badane produkty lecznicze nie mogą być użyte w badaniu klinicznym na terenie państw członkowskich Unii Europejskiej, dopóki nie zostanie zakończona dwustopniowa procedura zwalniania opisana w pkt 43 niniejszego aneksu. Pierwszym krokiem jest certyfikacja każdej serii przez Osobę Wykwalifikowaną wytwórcy lub importera, jak przewidziano w artykule 13.3(a), (b) lub (c) dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 2001/20/WE w sprawie zbliżania przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych Państw Członkowskich, odnoszących się do wdrożenia zasady dobrej praktyki klinicznej w prowadzeniu badań klinicznych produktów leczniczych, przeznaczonych do stosowania przez człowieka oraz w artykule 13.4 tej dyrektywy. Zgodnie z dyrektywą 2001/20/WE seria badanego produktu leczniczego nie będzie musiała być ponownie kontrolowana w związku z artykułem 13.3(a), (b) lub (c) tej dyrektywy, gdy będzie się przemieszczała między państwami członkowskimi Unii Europejskiej, jeżeli została poddana certyfikacji przez Osobę Wykwalifikowaną. W celu ułatwienia swobodnego przepływu badanych produktów leczniczych między państwami członkowskimi Unii Europejskiej zawartość certyfikatu powinna być zgodna z powyższym zharmonizowanym formatem. Format ten może również posłużyć do certyfikacji serii przeznaczonej do użycia w państwie członkowskim wytwórcy lub importera.”