



2025/2091

27.10.2025 г.

РЕГЛАМЕНТ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ (ЕС) 2025/2091 НА КОМИСИЯТА

от 17 октомври 2025 година

**за определяне на добра производствена практика за ветеринарни лекарствени продукти в
съответствие с Регламент (ЕС) 2019/6 на Европейския парламент и на Съвета**

(текст от значение за ЕИП)

ЕВРОПЕЙСКАТА КОМИСИЯ,

като взе предвид Договора за функционирането на Европейския съюз,

като взе предвид Регламент (ЕС) 2019/6 на Европейския парламент и на Съвета от 11 декември 2018 г. относно ветеринарните лекарствени продукти и за отмяна на Директива 2001/82/ЕО ⁽¹⁾, и по-специално член 93, параграф 2 от него,

като има предвид, че:

- (1) В съответствие с Регламент (ЕС) 2019/6 притежателите на разрешение за производство („производителите“) са задължени да спазват добра производствена практика. При производството на ветеринарни лекарствени продукти в Съюза, включително при производството на ветеринарни лекарствени продукти, предназначени за износ, както и при вноса на ветеринарни лекарствени продукти в Съюза, се изисква спазване на добра производствена практика.
- (2) Комисията трябва да приеме добра производствена практика за ветеринарни лекарствени продукти, приложима в Съюза. Добрата производствена практика за ветеринарни лекарствени продукти, приложима в Съюза, следва да продължи да се привежда в съответствие с подходящите международни стандарти.
- (3) Производството на определени видове ветеринарни лекарствени продукти е обусловено от специални съображения. При производството на стерилни ветеринарни лекарствени продукти и при асептичното производство следва да се прилагат допълнителни изисквания. Способността на изпитването за стерилност на крайния продукт да открива замърсяване е ограничена. За разлика от това данните, получени от контрола в процеса на производството и чрез наблюдение на съответните параметри на стерилизация, могат да осигурят по-точна и подходяща информация в подкрепа на гарантирането на стерилността на продукта. Следователно за доказването на стерилност не би трябвало да е възможно да се разчита единствено на крайното изпитване.
- (4) При производството на биологични и имунологични ветеринарни лекарствени продукти следва да се прилагат и допълнителни изисквания, включително мерки за защита на работниците и околната среда, както и специфични изисквания по отношение на качеството и възможността за проследяване на използването на материали от биологичен произход. В случаите, когато има непрекъснат процес от набавянето или изолирането на активното вещество от биологичен източник до производството на крайния продукт (например ветеринарни лекарствени продукти, които се състоят от клетки, ваксини на вирусна основа или фаги), изискванията на добрата производствена практика за активни вещества не следва да се прилагат; вместо това изискванията, установени в настоящия регламент, следва да се прилагат за целия производствен процес. Настоящият регламент обаче не следва да се прилага за производството на инактивирани имунологични ветеринарни лекарствени продукти, които са произведени от патогени и антигени, получени от животно или животни в епидемиологична единица, и се използват за лечение на това животно или на тези животни в същата епидемиологична единица или за лечението на животно или животни в единица с потвърдена епидемиологична връзка.
- (5) Производството на растителни ветеринарни лекарствени продукти, ветеринарни лекарствени продукти, предназначени за влагане в медикаментозни фуражи, ветеринарни лекарствени продукти срещу ектопаразити за външно приложение, течни кремове и мехлеми, медицински газове и аерозолни ветеринарни лекарствени продукти под налягане за инхалация изисква специално внимание. Поради това е необходимо да се определят някои корекции на изискванията за добра производствена практика или, когато е уместно, допълнителни изисквания за тези продукти.

⁽¹⁾ ОВ L 4, 7.1.2019 г., стр. 43, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2019/6/oj>.

- (6) Производството на хомеопатични ветеринарни лекарствени продукти, подлежащи на процедура по регистрация съгласно член 86, параграф 1 от Регламент (ЕС) 2019/6, трябва да съответства на добрата производствена практика. Следва да се прилагат определените в настоящия регламент изисквания, адаптирани към факта, че такива продукти нямат разрешение за търговия. Поради това позоваванията на условията на разрешението за търговия за тези продукти следва да се разбират като позовавания на условията на регистрацията.
- (7) В съответствие с Регламент (ЕС) 2019/6 сертификатите за добра производствена практика трябва да се издават, когато се докаже спазване на изискванията, посочени в настоящия регламент. За да се избегне ограничаване на разработването на нови концепции или нови технологии, на производителите следва да се разреши да прилагат алтернативни подходи на посочените в настоящия регламент, само ако са способни да докажат, че алтернативният подход е в състояние да постигне същите цели и че качеството, безопасността и ефикасността на ветеринарния лекарствен продукт, както и съответствието му с условията на разрешението за търговия, са гарантирани.
- (8) Добрата производствена практика следва да се прилага през целия жизнен цикъл на ветеринарния лекарствен продукт, включително трансфера на технологии и до прекратяването на производството.
- (9) За да може производителят да спазва добра производствена практика, е необходимо сътрудничество между него и притежателя на разрешението за търговия. Когато производителят и притежателят на разрешението за търговия са различни юридически лица, задълженията на производителя и на притежателя на разрешението за търговия един спрямо друг следва да бъдат определени в техническо споразумение между тях.
- (10) Производителите следва да гарантират, че продуктите са подходящи за предвидената употреба, отговарят на изискванията на разрешението за търговия и не създават рискове за третираните животни или за ползвателя поради неподходящо качество. За да постигнат тази цел, производителите следва да въведат цялостна фармацевтична система по качеството.
- (11) Чрез прегледите на качеството на продуктите производителите следва да проверяват последователността на съществуващите процеси, целесъобразността на настоящите спецификации, да откриват тенденции и да откриват подобрения на продуктите и процесите. Когато е целесъобразно, резултатите от тези прегледи следва да водят до прилагането на корективни или превантивни мерки. Следва да се провеждат и редовни самоинспекции, за да се проверява ефективността на фармацевтичната система по качеството.
- (12) За да се гарантира качеството на ветеринарните лекарствени продукти, производителите следва да разполагат с достатъчен брой компетентен персонал с ясно определени отговорности. На персонала следва да се осигури първоначално и текущо обучение, свързано с възложените задачи.
- (13) С оглед осигуряване на качеството на ветеринарните лекарствени продукти производителите следва да разполагат с подходящи помещения и оборудване за производството и контрола на ветеринарните лекарствени продукти, както и с подходящи помещения за съхранение на материалите и продуктите. Тези помещения и оборудване следва да се поддържат по подходящ начин. Като основно изискване на добрата производствена практика следва да бъдат установени квалификацията и валидирането на помещенията и оборудването, включително съоръженията за комунални услуги и системите, използвани при производството на ветеринарни лекарствени продукти.
- (14) С цел да се осигури качеството на ветеринарните лекарствени продукти производителите следва да гарантират, че по време на производствения процес се съблюдават подходящи хигиенни стандарти.
- (15) Като ключов компонент на фармацевтичната система по качеството следва да бъде определена всеобхватна система за документиране. Системата за документиране следва да гарантира, че са установени подходящи указания и спецификации, включително съответните процедури за контрол и мониторинг, с оглед осигуряване на качеството на ветеринарните лекарствени продукти и спазване на условията на разрешението за търговия. Освен това системата за документиране следва да гарантира, че всички дейности, които пряко или косвено могат да повлияят на качеството на ветеринарните лекарствени продукти, надлежно се регистрират и че целостта на данните се поддържа по време на съответния срок на съхранение.
- (16) Производителите следва да гарантират чрез валидиране на процеса, че критичните аспекти на производствения процес са надлежно контролирани и че е осигурено еднородно производство в съответствие с изискванията за качество, посочени в разрешението за търговия.

- (17) Следва да се определят изисквания относно обработката на материали и продукти, квалификацията на доставчиците, предотвратяването на кръстосано замърсяване и операциите по опаковане.
- (18) Следва да се въведат процедури за контрол на качеството, за да се гарантира, че материалите не се освобождават за употреба и продуктите не се освобождават за доставка, докато не се провери тяхното качество. В този смисъл контролът на качеството следва да обхваща вземане на проби, осигуряване на спецификации и провеждане на изпитвания, както и организационни мерки, документация и процедури по освобождаване.
- (19) Правилното вземане на проби е от съществено значение за осигуряване на качеството на ветеринарните лекарствени продукти. Следва да се съхраняват референтни проби и музейни мостри като архив на партидата от крайния продукт или на партидите от материали, използвани за производството на ветеринарния лекарствен продукт, както и за оценка в случай на разследвания във връзка с качеството.
- (20) С оглед да се гарантират качеството на ветеринарните лекарствени продукти и съответствието с условията на разрешението за търговия, производителите следва да извършват изпитвания при освобождаване на партидите и контрол в процеса на производството. Следва да се приложи и програма за постоянен контрол на стабилността.
- (21) При определени условия следва да бъдат приемливи изпитванията в реално време и изпитванията за освобождаване въз основа на параметри.
- (22) Следва да се определят подробни сведения за процеса на сертифициране от квалифицираното лице и освобождаването на партиди. В случай на ветеринарни лекарствени продукти, произведени извън Съюза, процесът на сертифициране следва да се разглежда като последната стъпка от производствения процес, която предшества действителното пускане на пазара.
- (23) С цел да се гарантира, че използването на компютризирани системи не увеличава рисковете за качеството на ветеринарните лекарствени продукти, следва да се определят някои изисквания за използването на такива системи.
- (24) Следва да се установят определени изисквания за гарантиране, че възлагането на дейности, свързани с производството и контрола на ветеринарни лекарствени продукти, на външни изпълнители не увеличава рисковете за качеството на продукта. По-специално възлагането на дейности на външни изпълнители следва да се извършва в писмена форма и да има ясно разграничение на отговорностите на всяка от страните.
- (25) Производителите следва да въведат система за регистриране и разследване на предполагаеми дефекти и оплаквания, свързани с качеството, за да се осигурят бързо установяване на проблемите, свързани с качеството, и разрешаването им. Освен това следва да се установят процедури за справяне с изтеглянето на продукти.
- (26) Следва да се установят специфични изисквания за използването на йонизиращо лъчение при производството на ветеринарни лекарствени продукти.
- (27) Въпреки че изискванията за добра производствена практика, определени в настоящия регламент, остават в съответствие с приложимите изисквания по Директива 2001/82/ЕО на Европейския парламент и на Съвета ⁽²⁾, на компетентните органи и на заинтересованите страни следва да се предостави време да се запознаят с разпоредбите на настоящия регламент. Поради това прилагането му следва да бъде отложено.
- (28) Мерките, предвидени в настоящия регламент, са в съответствие със становището на Постоянния комитет по ветеринарните лекарствени продукти,

⁽²⁾ Директива 2001/82/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 6 ноември 2001 година относно кодекса на Общността за ветеринарните лекарствени продукти (ОВ L 311, 28.11.2001 г., стр.1, ELI: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/82/oj>).

ПРИЕ НАСТОЯЩИЯ РЕГЛАМЕНТ:

ГЛАВА I

ОБЩИ РАЗПОРЕДБИ

Член 1

Предмет и приложно поле

1. В настоящия регламент се установяват изискванията за добра производствена практика за ветеринарните лекарствени продукти.
2. Производството на стерилни ветеринарни лекарствени продукти и асептичното производство са в съответствие с допълнителните изисквания, установени в приложение I.
3. Производството на биологични и на имунологични ветеринарни лекарствени продукти е в съответствие с допълнителните изисквания, установени в приложение II. Настоящият регламент обаче не се прилага за инактивирани имунологични ветеринарни лекарствени продукти, които са произведени от патогени и антигени, получени от животно или животни в епидемиологична единица, и се използват за лечение на това животно или на тези животни в същата епидемиологична единица или за лечението на животно или животни в единица с потвърдена епидемиологична връзка.
4. Допълнителните изисквания и специфичните адаптации към изискванията, установени в настоящия регламент, са посочени в приложение III за следните ветеринарни лекарствени продукти:
 - a) растителни ветеринарни лекарствени продукти;
 - b) ветеринарни лекарствени продукти, предназначени за влагане в медикаментозни фуражи;
 - v) ветеринарни лекарствени продукти против ектопаразити за външно приложение;
 - г) течности, кремове и мехлеми;
 - д) медицински газове;
 - е) аерозолни продукти под налягане за дозиращи инхалатори.
5. Въпреки че спазването на изискванията, установени в настоящия регламент, показва съответствие с добрата производствена практика за ветеринарни лекарствени продукти, може да се прилагат и алтернативни подходи на предвидените в настоящия регламент, когато е надлежно обосновано, че с алтернативния подход могат да бъдат постигнати същите цели и че се гарантират качеството, безопасността и ефикасността на съответния ветеринарен лекарствен продукт и спазването на условията на разрешението за търговия.

Член 2

Определения

За целите на настоящия регламент се прилагат следните определения:

- 1) „фармацевтична система по качеството“ означава общата съвкупност от мерки, приложени като част от производствения процес с цел да се гарантира, че качеството на лекарствените продукти е изискуемото за употребата, за която същите са предназначени;
- 2) „управление на риска за качеството“ означава систематичен процес, прилаган както проактивно, така и ретроспективно, за оценка, контрол, предаване на информация и преглед на рисковете за качеството на ветеринарния лекарствен продукт, през жизнения цикъл на продукта;
- 3) „производствен обект“ означава обект, който се занимава с някоя от дейностите, за които се изисква разрешение за производство в съответствие с член 88, параграф 1 от Регламент (ЕС) 2019/6;

- 4) „партида“ означава определено количество материали или продукт, което е преминало един(и) и същ(и) процес(и), така че може да се очаква, че ще бъде хомогенно. По отношение на контрола на крайния продукт партидата от даден ветеринарен лекарствен продукт включва всички единици на фармацевтичната форма, направени от същата начална маса материали и преминали през една серия от производствени операции или една операция по стерилизиране или, в случай на непрекъснат производствен процес, всички единици, произведени за определен период от време. В случай на непрекъснато производство партидата съответства на определена част от продукцията, характеризираща се с предвидената за нея хомогенност;
- 5) „насилен продукт“ означава всеки продукт, който е преминал всички етапи на обработка преди етапа на опаковане на крайния продукт;
- 6) „междинен продукт“ означава частично преработен материал, който трябва да премине през допълнителни производствени етапи, преди да се превърне в насипен продукт;
- 7) „краен продукт“ означава ветеринарен лекарствен продукт, който е преминал през всички етапи на производство, включително опаковане в крайната му опаковка;
- 8) „опаковане“ означава всички операции, включително пълнене (с изключение на стерилно пълнене) и етикетиране, през които трябва да премине даден насипен продукт, за да се превърне в краен продукт;
- 9) „опаковъчен материал“ означава всеки материал, използван за опаковане на ветеринарен лекарствен продукт, с изключение на всяка външна опаковка, използвана за превозване или транспортиране. Опаковъчният материал може да се отнася за вътрешната или външната опаковка;
- 10) „контрол в процеса на производството“ означава проверките, извършвани по време на производството, за да се наблюдава и, ако е необходимо, да се коригира процесът, така че да се гарантира, че продуктът отговаря на изискваните спецификации. Екологичният мониторинг и проверките на оборудването са част от контрола в процеса на производството;
- 11) „квалификация“ означава процесът на доказване, че субектите, помещенията, оборудването, съоръженията за комунални услуги, системите или материалите са подходящи за предвидената задача и могат да доведат до очакваните резултати;
- 12) „валидиране“ означава процесът на доказване, че даден метод или процес е подходящ за своята предвидена употреба;
- 13) „референтна проба“ означава проба от партида материали, използвани в производството на ветеринарен лекарствен продукт или краен продукт, която се съхранява с цел да бъде анализирана, ако възникне необходимост от това по време на срока на годност на съответната партида;
- 14) „музейна мостра“ означава мостра от продукт в крайна опаковка и от партида крайни продукти, която се съхранява за целите на идентификацията;
- 15) „повторна обработка“ означава обработването на всички или на част от продуктите от дадена партида с неприемливо качество от определен етап на производството, така че качеството им да стане приемливо, чрез една или повече допълнителни операции;
- 16) „зона“ означава пространство. Конкретен набор от помещения в сграда, свързани с производството на един или повече продукти, които имат общ въздухообработващ агрегат, се счита за една зона;
- 17) „чиста зона“ означава зона, която е проектирана, поддържана и контролирана така, че да се предотврати замърсяване с частици и микробиологично замърсяване;
- 18) „затворена зона“ означава зона, която е проектирана (включително обработка и филтриране на въздуха), поддържана и контролирана по такъв начин, че да се предотвратява замърсяването на външната околна среда с биологични или други агенти;
- 19) „обособена зона“ означава зона в рамките на производствения обект, която има отделно складово помещение, отделен производствен блок с отделно ОВК (отопление, вентилация и климатизация), специално оборудване, предназначено единствено за производството на един вид продукт със специфичен рисков профил, и ограничения за движението на персонала и оборудването;

- 20) „въздушен шлюз“ означава затворено пространство между блокирани врати, конструирано за поддържане на контрол на въздушното налягане между съседни помещения (обикновено с различни стандарти за чистота на въздуха). Целта на въздушния шлюз е да предотвратява навлизането на замърсяване под формата на частици и микроорганизми от по-малко контролирана зона. „Отвор за преминаване“ има същото значение като „въздушен шлюз“, но обикновено е с по-малки размери;
- 21) „затворена система“ означава система, проектирана и експлоатирана така, че да се избегне излагането на продукта или материала на въздействието на околната среда в помещението. В затворената система може да се въвеждат материали, но добавянето трябва да се извършва по такъв начин, че да се избегне излагането на продукта на въздействието на околната среда в помещението (например чрез стерилни съединителни елементи или системи за смесване). Затворената система може да се наложи да с отвори (например, за да се постави филтър или да се монтира връзка), но тя се връща в затворено състояние чрез стъпка на дезинфекция или стерилизация преди използването на процеса;
- 22) „кръстосано замърсяване“ означава замърсяване на материал или продукт с друг материал или продукт;
- 23) „изолатор“ означава затворено пространство, чиято вътрешна работна зона може да се подлага на възпроизводимо биологично обеззаразяване, отговаря на условия от клас „А“ и осигурява надеждна постоянна изолация на вътрешното пространство от външната среда (например от въздуха в заобикалящата среда на чистото помещение и от персонала). Има два основни типа изолатори:
- а) затворени изолаторни системи, които изключват външно замърсяване на вътрешността на изолатора, като прехвърлянето на материали се осъществява чрез асептична връзка със спомагателно оборудване, а не чрез използване на отвори към заобикалящата среда. Затворените системи остават запечатани по време на работа;
 - б) отворени изолаторни системи, които са конструирани по такъв начин, че да позволяват постоянно или полупостоянно въвеждане или извеждане на материали по време на работа през един или повече отвори. Отворите са конструирани по такъв начин (например чрез използване на постоянно свръхналягане), че да се изключи навлизането на външен замърсител в изолатора;
- 24) „кампанийно производство“ означава производство на последователни серии от партии от един и същ продукт в определен период от време, последвано от строго спазване на предварително установени мерки за контрол, преди преминаването към друг продукт. Използването на едно и също оборудване за различни продукти е възможно при кампанийното производство, при условие че се прилагат подходящи мерки за контрол;
- 25) „асептична подготовка/обработка“ означава дейности по обработка или производство, извършвани при условия, които предотвратяват замърсяване;
- 26) „карантина“ означава изолирането — физически или по друг ефективен начин — на материали, междинни, насипни или крайни продукти, до получаване на решение за тяхното освобождаване или отказване;
- 27) „съгласуване“ означава сравняване на количеството продукт или материали, което теоретично се предполага, че ще се произведе, с действително произведеното или използваното количество продукт или материали, вземайки под внимание приетите отклонения;
- 28) „подход на групиране“ означава подход, при който се изпитват или валидират само крайните стойности на някои предварително определени характеристики. Самата разработка предполага, че изпитванията или валидирането на крайни характеристики са представителни и за валидирането на междинните нива;
- 29) „матричен подход“ означава подход, при който подмножество от общия брой възможни проби за всички комбинации от характеристики се изпитва в определен момент, а друго подмножество от проби се изпитва за всички комбинации от характеристики в последващ момент. Резултатите за всяко подмножество от проби се приемат за представителни за всички проби в даден момент от време.
- 30) „подписан (подпис)“ означава регистриране на физическото лице, което е извършило определено действие или преглед. Това регистриране може да бъде под формата на инициали, пълен саморъчен подпис, личен печат или усъвършенстван електронен подпис съгласно определението в член 3, точка 11 от Регламент (ЕС) № 910/2014 на Европейския парламент и на Съвета ⁽³⁾.

⁽³⁾ Регламент (ЕС) № 910/2014 на Европейския парламент и на Съвета от 23 юли 2014 г. относно електронната идентификация и удостоверителните услуги при електронни трансакции на вътрешния пазар и за отмяна на Директива 1999/93/ЕО (ОВ L 257, 28.8.2014 г., стр. 73, ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2014/910/oj>).

Член 3

Роля на притежателя на разрешението за търговия по отношение на добрата производствена практика

1. Притежателят на разрешението за търговия гарантира, че спецификациите и указанията, предоставени на производителя, са в съответствие с условията на разрешението за търговия. Промените в спецификациите или указанията, които са необходими, за да се отговори на промяна в условията на разрешение за търговия, се съобщават незабавно на производителя.
2. Притежателят на разрешението за търговия съобщава бързо на производителя всяка информация, която е от значение за производствения процес, както и всяка значима информация, която може да окаже въздействие върху качеството, безопасността и ефикасността на ветеринарния лекарствен продукт. На свой ред производителят информира притежателя на разрешението за търговия за всяка информация, която е събрана в контекста на производствените дейности и е от значение за качеството, безопасността или ефикасността на ветеринарния лекарствен продукт.
3. Когато притежателят на разрешението за търговия е различен субект от производителя, той или тя оценява резултата от прегледа на качеството на продукта, посочен в член 6, и преценява дали следва да се въведе някаква подходяща мярка.
4. Задълженията на притежателя на разрешението за търговия към производителя и задълженията на производителя към притежателя на разрешението за търговия се определят в писмен вид.

ГЛАВА II

ФАРМАЦЕВТИЧНА СИСТЕМА ПО КАЧЕСТВОТО

Член 4

Въвеждане на фармацевтична система по качеството

1. Производителите разполагат с въведена цялостна фармацевтична система по качеството, проектирана да гарантира качеството на ветеринарните лекарствени продукти.
2. Съответствието с добрата производствена практика и с условията на разрешението за търговия е съществена част от фармацевтичната система по качеството.

Член 5

Изисквания на фармацевтичната система по качеството

1. Проектирането на фармацевтичната система по качеството почива върху следните принципи на управление на риска:
 - a) оценката на рисковете за качеството се основава на научни познания, опит в процеса и в крайна сметка е свързана със защитата на ползвателя и безопасността на третираните животни;
 - b) равнището на усилията, на формализирането и документирането на процеса на управление на риска за качеството е съизмеримо с равнището на риска.
2. Въпреки че някои аспекти може да бъдат на равнището на дружеството, фармацевтичната система по качеството се разработва и внедрява на равнището на обекта.
3. При разработването на фармацевтична система по качеството или изменението на съществуваща такава система се вземат под внимание размерът на дружеството и сложността на съответните дейности. Висшето ръководство носи крайната отговорност за осигуряване на ефективността на фармацевтичната система по качеството и за тази цел осигурява разпределянето на подходящи ресурси.
4. Фармацевтичната система по качеството се документира надлежно и нейната ефективност се следи.

5. Фармацевтичната система по качеството гарантира, че:
- а) има достатъчен брой персонал с необходимата квалификация и подходящо обучение и ясно разпределение на отговорностите, включително отговорностите на ръководния персонал;
 - б) помещенията и оборудването съответстват на предвиденото за тях приложение и се поддържат по подходящ начин;
 - в) е въведена адекватна система за документиране, с която се гарантира, че са определени подходящи спецификации за материалите, използвани при производството на ветеринарния лекарствен продукт, междинния продукт, насипния продукт и крайния продукт, че процедурите за производство и контрол на качеството са ясно определени и че се води подходяща документация;
 - г) са въведени мерки за подбор и наблюдение на доставчиците;
 - д) производственият процес се преразглежда систематично, за да се гарантира, че той е в състояние постоянно да осигурява продукт с необходимото качество в съответствие със съответните спецификации и условията на разрешението за търговия;
 - е) се извършват подходящ контрол на междинните продукти и всякакъв друг контрол и валидиране в процеса на производството;
 - ж) ветеринарните лекарствени продукти не се продават или доставят, преди квалифицирано лице да е удостоверило, че всяка производствена партида е произведена и контролирана в съответствие с изискванията на разрешението за търговия и в съответствие с добрата производствена практика;
 - з) резултатите от наблюдението на продукта и на процеса се вземат предвид в контекста на освобождаването на партидата и при разследването на отклоненията;
 - и) дефектите в качеството, отклоненията и другите проблеми или необичайни реакции, които могат да окажат влияние върху качеството на ветеринарния лекарствен продукт, се идентифицират възможно най-скоро, причините се разследват и се предприемат подходящи корективни и/или превантивни мерки. Ефективността на тези мерки се следи и се оценява;
 - й) са въведени мерки за прогнозна оценка на планираните промени и тяхното одобрение преди въвеждането им, като се вземат предвид приложимите регулаторни изисквания, както и за оценка на въведените промени (контрол на промените);
 - к) са въведени процеси за осигуряване на адекватно управление на дейностите, възложени на външни изпълнители;
 - л) знанията, свързани с продукта и неговото производство, се управляват надлежно по време на целия жизнен цикъл на ветеринарния лекарствен продукт, и по-специално в контекста на прехвърлянето на дейности и въвеждането на промени в производствения процес или в процедурите за контрол;
 - м) съществува въведен процес на самоинспекция и/или одит на качеството, чрез който редовно се оценява ефективността на фармацевтичната система по качеството.

Член 6

Прегледи на качеството на продукта

1. Прегледите на качеството на продукта се извършват и документират ежегодно за всеки ветеринарен лекарствен продукт, като се вземат предвид предишните прегледи, и включват най-малко преглед на следните елементи:
- а) материали, използвани в производствения процес, особено такива от нови източници;
 - б) възможности за проследяване по веригата на доставките на активните вещества;
 - в) критичен контрол в процеса на производството и резултати по отношение на крайния продукт;
 - г) всички партии, които не са отговаряли на установените спецификации, и тяхното разследване;
 - д) значителни отклонения или несъответствия, тяхното разследване и ефективност на предприетите корективни и превантивни действия;
 - е) внесени промени в производствения процес или в аналитичните методи;
 - ж) промени в условията на разрешението за търговия, засягащи качеството, които са били подадени, разрешени или отказани, както и преглед на задълженията след пускане на пазара, засягащи качеството, включително тези, които се отнасят за ветеринарни лекарствени продукти, предназначени само за износ;

- з) резултатите от програмата за мониторинг на стабилността и всички неблагоприятни тенденции;
 - и) връщания, оплаквания и изтегляния, свързани с качеството, както и проведените по това време разследвания;
 - й) целесъобразност на всички други предишни корективни действия по отношение на продукта, процеса или оборудването;
 - к) квалификационният статус на съответното оборудване и съоръжения за комунални услуги, като например отоплителни, вентилационни и климатични (ОВК) системи, водоснабдяване или подаване на сгъстени газове;
 - л) всички договорни споразумения за дейности, възложени на външни изпълнители, за да се гарантира, че те са актуални.
2. Определят се процедури за провеждане и оценка на прегледите на качеството на продуктите, като ефективността им се проверява по време на самоинспекциите, посочени в член 7. Прегледите на качеството на продуктите могат да бъдат групирани по видове продукти (например твърдо състояние на лекарствените форми, течно състояние на лекарствените форми, стерилни продукти), когато това е научно обосновано.
3. Резултатите от прегледа на качеството на продуктите се оценяват и се преценява дали са необходими корективни и/или превантивни действия или повторно валидиране. Когато е уместно, се разглеждат възможностите за подобряване на качеството.

Член 7

Самоинспекции

1. Извършват се самоинспекции за наблюдение на изпълнението на мерките по отношение на персонала, помещенията, оборудването, документацията, производството, контрола на качеството, освобождаването на партии и мерките за разглеждане на свързани с качеството оплаквания и изтегляния с цел да се провери тяхната пригодност, за да се гарантира, че ветеринарните лекарствени продукти отговарят на изискваните стандарти за качество и на условията на разрешението за търговия, както и на добрата производствена практика.
2. Самоинспекциите се извършват на предварително определени интервали от лица, които не участват в одитираните дейности.
3. Самоинспекциите се документират. Докладите включват направените наблюдения и, когато е приложимо, предложения за корективни мерки. Предприетите впоследствие действия също се документират.

Член 8

Преглед от ръководството

Извършва се периодичен преглед на функционирането на фармацевтичната система по качеството с участието на висшето ръководство, за да се определят възможностите за подобряване на ветеринарните лекарствени продукти, на производствения процес и на самата система.

ГЛАВА III

ПЕРСОНАЛ

Член 9

Общи изисквания към персонала

1. На всеки производствен обект има достатъчен брой персонал с необходимата квалификация и практически опит по отношение на предвидените операции. Индивидуалните отговорности на персонала се определят ясно.
2. Ключовият персонал, включително квалифицираните лица, посочени в член 97 от Регламент (ЕС) 2019/6, ръководителят на производството, ръководителят на отдела по контрол на качеството и, когато е приложимо, ръководителят на отдела по осигуряване на качеството или ръководителят на звеното по качеството, се назначават от висшето ръководство. Те разполагат с достатъчно ресурси, за да изпълняват задълженията си.

3. Задълженията на ключовия персонал се определят ясно в длъжностните характеристики. Йерархичните отношения се определят в органиграма. Не се допускат пропуски или необясними припокривания. Ръководителят на производството поема отговорност за дейностите, посочени в глава VI, както и за обучението на персонала и квалификацията и поддръжката на оборудването и помещенията, използвани за производството. Ръководителят на отдела по контрол на качеството отговаря за дейностите по контрол на качеството, посочени в глава VII, и за обучението на персонала.

4. Ръководителите на производството и на контрола на качеството са независими един от друг. В големите организации може да се наложи някои от задачите им да бъдат делегирани. Това делегиране на задачи обаче не означава делегиране на отговорност. Освен това, в зависимост от размера и организационната структура на дружеството, може да бъде назначен отделен ръководител на отдела по осигуряване на качеството или ръководител на звеното по качеството. В този случай отговорностите на ръководителите на производството и на отдела по контрол на качеството могат да бъдат поделени с ръководителя на отдела по осигуряване на качеството или с ръководителя на звеното по качеството.

5. Консултантите притежават подходящо образование, обучение и опит, за да дават съвети по темата, за която са наети. Води се документация за квалификацията и вида на услугите, предоставяни от консултантите.

Член 10

Обучение

1. Целият персонал преминава първоначално и продължаващо обучение, свързано с възложените му задачи. На персонала, чиито задължения го отвеждат в зоните за производство и съхранение или в контролните лаборатории, както и на друг персонал, чиито дейности може да окажат влияние върху качеството на продукта, се осигурява обучение за работа с фармацевтичната система по качеството и относно добрата производствена практика. Персоналът, работещ в зони, в които замърсяването представлява опасност, като например чисти зони или зони, в които се работи с високоактивни, токсични, инфекциозни или сенсibiliзиращи материали, преминава специално обучение. Обучението включва и програмите за хигиена, посочени в член 11.

2. Практическата ефективност на обучението се оценява периодически. Документацията от обученията се съхранява.

Член 11

Хигиена

1. Създават се подробни програми за хигиена, адаптирани към различните нужди в рамките на производствения обект. Тези програми включват процедури, които се отнасят до здравето, хигиенните практики и облеклото на персонала. Особено внимание се обръща на хигиенните мерки, необходими за производството на стерилни и биологични препарати. Хигиенните процедури се спазват стриктно от всяко лице, което влиза в производствените и контролните зони.

2. На персонала се предлага медицински преглед при назначаването му и последващ здравен контрол, пропорционален на рисковете, произтичащи от специфичните характеристики на произвеждания продукт и задачите на персонала. Персоналът се насърчава да декларира пред производителя здравословното си състояние, което може да има отношение към качеството на продуктите.

3. Доколкото е възможно, не се допуска нито едно лице, засегнато от инфекциозна болест, или с открити лезии по откритата повърхност на тялото, да участва в производството на ветеринарни лекарствени продукти.

4. Всяко лице, влизащо в производствените зони, носи защитно облекло, подходящо за извършваните операции, което се сменя при необходимост. Облеклото и неговото качество са подходящи за процеса и степента на чистота на работната зона. То се носи по такъв начин, че да защитава оператора и продукта от риск от замърсяване.

5. Избягва се пряк контакт между ръцете на оператора и изложения продукт, както и с всяка част от оборудването, която влиза в контакт с продукта.

6. Забраняват се яденето, пиенето, дъвченето на дъвка или пушенето, както и съхраняването на храни, напитки, материали за пушене или лични лекарства в производствените зони и зоните за съхранение. Забранява се също така всяка нехигиенична практика в производствената зона или във всяка друга зона, в която продуктът може да бъде засегнат неблагоприятно.

7. Посетители или необучен персонал по принцип не се допускат в зоните за производство или контрол на качеството. Ако това не може да бъде избегнато, посетителите или необученият персонал получават предварителна информация, особено за личната хигиена и предписаното защитно облекло, и спрямо тях се упражнява строг надзор.

ГЛАВА IV

ПОМЕЩЕНИЯ И ОБОРУДВАНЕ

Член 12

Общи изисквания към помещенията

1. Помещенията, използвани за производство или внос на ветеринарни лекарствени продукти, са подходящи за предвидените операции. По-специално помещенията се проектират или адаптират, оборудват, експлоатират, почистват и поддържат така, че да се сведат до минимум възможността за външно замърсяване, кръстосано замърсяване, рискът от грешки и всяко неблагоприятно въздействие върху качеството на продуктите.
2. Помещенията се проектират и оборудват с цел да се осигури максимална защита срещу проникването на насекоми или други животни. Прилагат се мерки за предотвратяване на влизането на неупълномощени лица.
3. Зоните за производство, съхранение и контрол на качеството не се използват като място за преминаване от персонала, който не работи в тези зони.

Член 13

Производствени зони

1. Кръстосаното замърсяване се предотвратява чрез целесъобразно проектиране и експлоатация на помещенията. Мерките за предотвратяване на кръстосаното замърсяване са съизмерими с рисковете. За оценка и контрол на рисковете се използват принципите на управление на риска за качеството.
2. В зависимост от равнището на риска и въз основа на резултата от оценката на управлението на риска за качеството може да се наложи помещенията и оборудването за производствени или опаковъчни операции да бъдат специално предназначени за конкретен продукт или клас продукти. Специално предназначени помещения се изискват, когато рискът не може да бъде контролиран по подходящ начин чрез оперативни или технически мерки.
3. Разположението на помещенията позволява производството да се извършва в зони, свързани в логична подредба, съответстваща на последователността на операциите и на необходимото равнище на чистота.
4. Разположението на работното и складовото пространство в рамките на производствения процес е подходящо, за да се сведе до минимум рискът от обкръване на различни продукти или техни компоненти, да се избегне кръстосано замърсяване и да се сведе до минимум рискът от пропускане или неправилно прилагане на някоя от производствените или контролните стъпки.
5. Когато материалите, използвани при производството на ветеринарен лекарствен продукт, междинен продукт или насипен продукт, са изложени на въздействието на околната среда, вътрешните повърхности на зоната (стени, подове и тавани) са гладки, без пукнатини и отворени фути, не отделят твърди частици и позволяват лесно и ефективно почистване и, ако е необходимо, дезинфекция.

6. Тръбопроводите, осветителните тела, точките за вентилация и други обслужващи системи се проектират и разполагат така, че да се избегне създаването на вдлъбнатини, които са трудни за почистване. Доколкото е възможно, за целите на поддръжката до тях е осигурен достъп извън производствените зони.
7. Дренажите са с подходящи размери и имат сифони. Когато е възможно, се избягват открити канали, но когато те са необходими, те са плитки, за да се улеснят почистването и дезинфекцията.
8. Производствените зони са ефективно проветривани, като съоръженията за контрол на въздуха (включително на температурата и, когато е необходимо, на влажността и филтрирането) са подходящи за обработваните продукти, за извършваните в тях операции и за външната околна среда.
9. В случаите, когато се отделя прах, като например при операции по вземане на проби, претегляне, смесване и обработка или по опаковане на сухи продукти, се прилагат специални мерки за избягване на кръстосано замърсяване и за улесняване на почистването.

Член 14

Зони за контрол на качеството

1. Зоните за контрол на качеството обикновено са отделени от производствените зони. Лабораториите за контрол на биологични и микробиологични материали и радиоактивни изотопи също са отделени една от друга. Въпреки това контролът в процеса на производството може да се извършва в рамките на производствената зона, при условие че не носи никакъв риск за продуктите.
2. Зоните за контрол на качеството се проектират така, че да са пригодени за операциите, които ще се извършват в тези зони. По време на изпитванията се предоставя достатъчно място, за да се избегнат обърквания и кръстосано замърсяване. Осигурено е на разположение достатъчно място за съхранение на пробите и документацията. Може да се наложи и да се обособят отделни помещения, за да се защитят чувствителните уреди от вибрации, електрически смущения, влажност или други условия, които може да окажат отрицателно въздействие върху работата им.
3. В зоните за контрол на качеството, в които се работи с опасни вещества, като например биологични проби, се вземат специални предпазни мерки.

Член 15

Зони за съхранение

1. Зоните за съхранение са с достатъчен капацитет, за да позволяват организирано съхранение на различните категории материали и продукти, включително продукти под карантина и продукти, които са освободени, отхвърлени, върнати или изтеглени.
2. Помещенията за приемане и експедиция предпазват материалите и продуктите от атмосферни влияния. Приемните зони се проектират и оборудват така, че да позволяват почистване, когато е необходимо, на контейнерите с постъпващи материали, преди да бъдат складирани.
3. Материалите или продуктите, които представляват специфичен риск, се съхраняват в безопасни и сигурни зони.
4. Когато статусът на поставяне под карантина се осигурява чрез съхранение в отделни зони, тези зони се обозначават ясно и достъпът до тях се ограничава до упълномощен персонал. Всяка система, която замества физическата карантина, осигурява равностойна сигурност.
5. Осигуряват се отделни зони за съхранение на отхвърлени, изтеглени или върнати материали или продукти. Когато в зоната за съхранение се извършва вземане на проби, пробите се вземат по такъв начин, че да се предотврати замърсяване или кръстосано замърсяване.

Член 16

Помощни зони

1. Помещенията за почивка и освежаване са отделени от зоните за производство, за съхранение и за контрол на качеството. Тоалетните нямат пряка връзка със зоните за производство, съхранение или контрол на качеството.

2. Работилниците за техническо обслужване са отделени, доколкото е възможно, от производствените зони. Когато частите и инструментите се съхраняват в производствената зона, те се държат в помещения или шкафове, предназначени за тази цел.
3. Животните се отглеждат в отделни помещения с отделен вход и съоръжения за третиране на въздуха.

Член 17

Мерки за контрол на температурата и околната среда

1. Условието по отношение на осветлението, температурата, влажността и вентилацията са подходящи и такива, че да не влияят по неблагоприятен начин, пряко или непряко, на ветеринарните лекарствени продукти по време на производството и съхранението им или на точното функциониране на оборудването. Когато се изискват специални условия (например температура, влажност), те се определят и се контролират.
2. В производствения обект се прилагат подходящи мерки за наблюдение на основните параметри на околната среда.

Член 18

Оборудване

1. Оборудването, използвано при производствените операции или операциите по контрол, е подходящо за предвидената цел и не представлява опасност за продукта. Частите на производственото оборудване, които влизат в контакт с продукта, не трябва да имат нежелани свойства на реактиви, добавъчни, адсорбиращи или абсорбиращи вещества, които може да повлияят на качеството на продукта.
2. Оборудването, което е от решаващо значение за качеството на продуктите, подлежи на подходяща квалификация.
3. Везните и измервателните уреди са с подходящ диапазон и точност, за да се осигури прецизността на операциите по претегляне.
4. Оборудването се експлоатира и поддържа по такъв начин, че да се сведе до минимум рискът от грешка и да се избегне замърсяване, кръстосано замърсяване и като цяло всяко неблагоприятно въздействие върху качеството на продукта.
5. Оборудването се калибрира, инспектира или проверява, според случая, на определени интервали, за да се гарантира адекватното му действие. В случай на компютризирани системи проверките включват оценка на способността на системата да гарантира целостта на данните. За тези проверки се води подходяща документация. Допълнителни изисквания, свързани с използването на компютризирани системи, са посочени в приложение IV.
6. Оборудването се почиства по подходящ начин, за да се избегне рискът от замърсяване на продуктите. Процедурите по почистване или обеззаразяване се излагат подробно в писмен вид, като се гарантира, че почистващото оборудване няма да стане източник на замърсяване. Оборудването се съхранява само в чисто и сухо състояние.
7. Местоположението и монтажът на оборудването са подходящи, така че да се сведат до минимум рисковете от грешки или от замърсяване. Като цяло оборудването, включително лабораторното, не се мести между зони с висок риск. Ако оборудването се мести между зони с висок риск, се прилагат подходящи мерки, за да се избегне рискът от кръстосано замърсяване. Когато е уместно, квалификационният статус на преместеното оборудване също се преразглежда.
8. Фиксираните тръбопроводи са ясно обозначени, за да се посочат съдържанието и, когато е приложимо, посоката на потока.
9. Водата, използвана за фармацевтични цели, и когато е уместно, други водопроводи се дезинфекцират при следване на писмени процедури, в които подробно са указани граничните стойности за действие при микробиологично замърсяване и мерките, които трябва да се предприемат.
10. Дефектното оборудване се отстранява от производствените зони и зоните за контрол на качеството или, ако отстраняването му е невъзможно, то се обозначава ясно като дефектно.

Член 19

Квалификация на помещенията и оборудването

1. Помещенията и оборудването, използвани за производството на ветеринарни лекарствени продукти, включително съоръженията за комунални услуги и системите, се подлагат на квалификация по подходящ начин, за да се гарантира, че са целесъобразни за предвидените операции. Квалификацията се извършва в съответствие с изискванията, предвидени в приложение V.
2. Решенията относно обхвата и степента на квалификацията се основават на оценка на риска, която се документира.
3. Преди да започне производството на нов вид ветеринарен лекарствен продукт в помещения, които вече са били определени като годни, производителят преценява дали е необходима повторна квалификация, като взема предвид специфичните рискове и характеристики на новия производствен процес или новия продукт.
4. Помещенията и оборудването се оценяват отново на подходящи интервали от време, за да се потвърди, че те продължават да бъдат подходящи за предвидените операции.

ГЛАВА V

ДОКУМЕНТИРАНЕ

Член 20

Система за документиране

1. Създава се и се поддържа система за документиране, която е подходяща за постигане на целите на фармацевтичната система по качеството.
2. Системата за документиране обхваща по изчерпателен начин указанията и спецификациите, както и друга документация, свързана с фармацевтичната система по качеството, и гарантира, че се води документация за дейностите, които може пряко или косвено да влияят на качеството на ветеринарните лекарствени продукти.
3. Съдържанието на документите е недвусмислено и се актуализира.
4. Документацията може да се съхранява в различни форми, като изискванията, посочени в настоящата глава, са приложими независимо от формата. Когато се използват електронни, фотографски носители, видеозаписи или други системи за обработка на данни, съответните системи първо се валидират, за да се гарантира, че тези системи са подходящи за правилното съхранение на данните през необходимия период на съхранение.

Член 21

Спецификации и указания

1. Спецификациите и указанията са изложени по подреден начин и са ясно формулирани.
2. Спецификациите за материалите, използвани при производството на ветеринарни лекарствени продукти, и за крайния продукт, както и указанията за производство, са подходящи, за да се гарантират спазването на условията на разрешението за търговия и необходимото равнище на качество. По-специално надлежно се документира следното:
 - a) спецификациите за активните вещества и за другите вещества, използвани при производството на ветеринарния лекарствен продукт, и за материалите за първичната опаковка, включително следното:
 - описанието на използваните активни вещества или други вещества, включително всяка съответна информация, необходима за избягване на риска от грешки (например използване на вътрешни кодове), и идентификацията на одобрения(те) доставчик(ци). Когато е уместно, се предоставя позоваване на съответната монография от Европейската фармакопея;

- качествените и количествените изисквания, както и критериите за приемане, според случая;
 - указанията за вземане на проби и провеждане на изпитвания, ако е необходимо;
 - условията на съхранение и, когато е приложимо, всякакви специални предпазни мерки за работа;
 - максималния период на съхранение;
- б) определянето на спецификации за междинни продукти и насипни продукти, включително критерии за освобождаване и максимален период на съхранение, за критичните етапи, както и посочване кога тези продукти са закупени или изпратени;
- в) спецификациите за крайни продукти, по-специално:
- наименованието или идентификацията на продукта и, когато е приложимо, референтния код;
 - описание на фармацевтичната форма и опаковката;
 - указанията за вземане на проби и провеждане на изпитвания;
 - качествените и количествените изисквания с границите на приемане;
 - условията на съхранение и, когато е приложимо, всякакви специални предпазни мерки за работа;
 - срокът на годност;
- г) указанията за производство (включително описание на основното оборудване, което трябва да се използва) и мерките за контрол в процеса на производството, включително следното:
- наименованието на продукта с референтен код на продукта, свързан с неговата спецификация;
 - описание на фармацевтичната форма, концентрацията на продукта и размера на партидата;
 - списък на всички материали, които ще се използват, и съответните количества от всеки от тях;
 - посочване на очаквания краен добив с допустимите граници и, когато е приложимо, на съответните междинни добиви;
 - посочване на мястото, където следва да се извърши съответната стъпка, и на основното оборудване, което трябва да се използва;
 - посочване или позоваване на методите, които трябва да се използват за подготовка на критичното оборудване (например почистване, сглобяване, калибриране, стерилизиране);
 - подробни поетапни указания, които трябва да се следват (например проверка дали оборудването и работното място са изчистени от предишни продукти, проверки на материалите, на предварителните обработки, на последователността на добавяне на материали, на критичните параметри на процеса като време, температура и др.);
 - указания за мерките за контрол в процеса на производството, заедно с ограниченията, свързани с тях;
 - когато е необходимо, изискванията за съхранение на продуктите в насипно състояние, включително опаковката, етикетите и, когато е приложимо, специалните условия на съхранение;
 - всякакви специални предпазни мерки, които трябва да бъдат следвани;
- д) указания за опаковане за всеки ветеринарен лекарствен продукт и размер на опаковката, включително:
- наименованието на продукта, както и партидният номер на насипния продукт и на крайния продукт;
 - описание на фармацевтичната му форма и концентрацията, когато е приложимо;
 - размера на опаковката, изразен като брой, тегло или обем на продукта в крайната опаковка;
 - пълен списък на всички необходими опаковъчни материали, включително количества, размери и видове, с код или референтен номер, отнасящ се до спецификацията на всеки опаковъчен материал;

- съответните указания с посочване на оборудването, което трябва да се използва, и съответните предпазни мерки, включително необходимостта от внимателен преглед на зоната и на оборудването, за да се установи отстоянието от линията преди започването на операциите;
- информация за мерките за контрол в процеса на производството с указания за вземане на проби и за границите на приемане.

3. Документите, съдържащи спецификации и указания, включително всички промени в тях, се одобряват, подписват и обозначават с дата от упълномощени лица и се определя датата на въвеждането им в употреба. Предприемат се мерки, за да се гарантира, че се използва само актуалната версия на даден документ.

Член 22

Документация

1. Води се подходяща документация, която позволява да се проследи цялата хронология на партидата. Документират се най-малко следните елементи:

а) документация за получаването на всяка доставка на материали, използвани при производството на ветеринарните лекарствени продукти, включително насипни продукти, междинни продукти и опаковъчни материали. Документацията за получаване включва:

- наименованието на материала върху товарителницата и опаковките, както и вътрешнофирмено наименование или вътрешен код, ако е необходимо;
- наименованието на доставчика и на производителя;
- партидния или референтния номер на доставчика;
- общото количество и брой на получените опаковки;
- датата на получаване;
- партидния номер, присвоен след получаването;
- всякакви съответни коментари;

б) документация за обработката на партидата, която съдържа следната информация:

- наименованието на продукта и партидния номер;
- датите и часовете на започване на производството, на критичните междинни етапи от него и на завършване на производството;
- партидния номер или номера на аналитичния контрол и действително претеглените количества от всеки използван материал;
- идентификация (например с инициали или по друга подходяща система) на оператора, който е извършил всяка съществена стъпка, и когато е уместно, на лицето, което е проверило тези операции;
- документиране на контрола в процеса на производството и на инициалите на оператора, който го е извършил;
- сведения за извършените производствени операции и идентификация на използваното основно оборудване;
- количество на продукта, получено на съответните етапи от производството;
- бележки относно всякакви проблеми или необичайни реакции, които може да окажат влияние върху качеството на продукта, включително съответните подробни сведения, с подписано разрешение за всяко отклонение от указанията за производство;
- одобрение на документацията за обработката на партидата от лицето, отговорно за операциите по обработка.

Когато валидираният процес се наблюдава и контролира непрекъснато, документацията за партидата може да се ограничи до автоматично генерирани доклади с резюмета относно съответствието и доклади за данни за изключения или за несъответствие със спецификацията;

- в) документация за опаковането на партидата, която съдържа следната информация:
- наименованието на продукта и партидния номер;
 - датите и часовете на операциите по опаковане;
 - идентификация (например с инициали или по друга подходяща система) на оператора, който е извършил всяка съществена стъпка, и когато е уместно, на лицето, което е проверило тези операции;
 - документация от проверките за съответствие с указанията за опаковане, включително резултатите от контрола в процеса на производството;
 - сведения за извършените операции по опаковане и идентификация на използваното основно оборудване и опаковъчни линии;
 - когато е възможно, образци от използваните печатни опаковъчни материали, включително кодовия номер на партидата, срока на годност и всички надпечатани върху отпечатък допълнителни данни;
 - бележки относно всякакви проблеми или необичайни реакции, които може да окажат влияние върху качеството на продукта, включително подробни сведения, с подписано разрешение за всяко отклонение от указанията за опаковане;
 - количествата и референтния номер или идентификацията на всички печатни опаковъчни материали и насипни продукти, които са изписани, използвани, унищожени или върнати на склад, както и количествата на получения продукт, за да се осигури адекватно съгласуване. Тази информация може да се пропусне, когато са въведени електронни мерки за контрол;
 - одобрение на документацията за опаковането на партидата от лицето, отговорно за операциите по опаковане.
2. Документацията се изготвя или попълва в момента на предприемане на всяко действие и по такъв начин, че всички значими дейности, свързани с производството на ветеринарни лекарствени продукти, да могат да бъдат проследени.
3. Водят се дневници за основните или за критичните аналитични изпитвания, за производственото оборудване и за зоните, в които продуктът е бил обработван. Те се използват, за да се записват в хронологичен ред, според случая, всяко използване на зоната, оборудването или методът, калибрирането, поддръжката, почистването или ремонтите, включително датите и самоличността на хората, които са извършили тези операции.
4. Съответната документация формира основата за оценка на пригодността за сертифициране и освобождаване на конкретната партида.

Член 23

Друга документация

1. Прилаганите политики и процедури за защита на качеството на продукта надлежно се документират, включително следните елементи:
- а) обучение;
 - б) валидиране на производствения процес и на съответните методи за анализ;
 - в) квалификация на помещенията и оборудването (включително съоръженията за комунални услуги и системите);
 - г) процедури или указания за работа с материали и продукти;
 - д) процедури за освобождаване и отхвърляне за материали и продукти;
 - е) процедури за почистване и за валидиране на почистването, които са в съответствие с изискванията, предвидени в приложение V;
 - ж) процедури, свързани с контрола на качеството;
 - з) поддръжка и калибриране на оборудването;

- и) екологичен мониторинг;
 - й) разследвания на отклонения и несъответствия;
 - к) процедури за обработване на оплаквания, свързани с качеството, и изтегляния от пазара или връщане на продукти;
 - л) процедури за обработка на промени в производствения процес (контрол на промените);
 - м) вътрешни одити, както и одити на доставчици и на подизпълнители;
 - н) трансфер на технологии, когато е приложимо.
2. Въвеждат се ясни оперативни процедури за основното производствено оборудване и оборудване за изпитване.
3. За всеки производствен обект, използван за производството на ветеринарни лекарствени продукти, се изготвя основен документ на производствения обект, в който се предоставя подробно описание на помещенията, на дейностите, извършвани в производствения обект, и на въведената система за качество. В приложение VI е предоставен образец.

Член 24

Срокове на съхранение

1. Документацията за партидата се съхранява в продължение на една година след изтичането на срока на годност на партидата, за която се отнася, или на най-малко пет години от сертифицирането на партидата от квалифицираното лице, в зависимост от това кой от двата срока е по-дълъг.
2. Критичната документация, която е в подкрепа на информацията в разрешението за търговия, се съхранява, докато разрешението е в сила, включително съответните необработени данни, като например данни, свързани с валидирането или стабилността. Може да бъде счетено за приемливо оттеглянето на определена документация, например необработени данни в подкрепа на докладите за валидиране или докладите относно стабилността, когато данните са били заменени от пълен набор нови данни. Обосновката за това се документира и се съобразява с изискванията за съхраняване на документацията за партидата. В случай на данни относно валидирането на процеса придружаващите ги необработени данни се съхраняват за период, който е поне толкова дълъг, колкото се съхранява документацията за всички партии, чието освобождаване е било подкрепено въз основа на това валидиране.
3. За други видове документация срокът на съхранение зависи от стопанската дейност, която се подкрепя от тази документация.

Член 25

Цялост на данните

1. Прилагат се подходящи мерки за гарантиране на целостта на данните от момента на генерирането им и през целия срок на съхранението им, включително:
- а) прилагане на мерки за защита на данните срещу случайна загуба или повреда чрез подходящи методи, като например правене на копия или архивиране и прехвърляне в друга система за съхранение;
 - б) прилагане на мерки за защита на данните срещу подправяне или неразрешено манипулиране. В случай на компютризирани системи се въвеждат подходящи механизми за контрол, за да се ограничи достъпът до тях само до упълномощени лица, като например използване на ключове, карти за достъп, лични кодове с пароли, биометрични данни или ограничен достъп до компютърно оборудване и зони за съхранение на данни. Видът на контрола на сигурността се адаптира с оглед на критичната значимост на компютризираната система;
 - в) прилагане на мерки за гарантиране на точността, пълнотата, наличността и четливостта на документите през целия срок на съхранение. Вписванията на ръка се правят по ясен, четлив и незаличим начин.

Прилаганите мерки са съизмерими с рисковете и с критичната значимост на данните.

2. Издаването, преразглеждането, заместването и оттеглянето на всички документи се контролира чрез водене на документация за всички редакции (хронология на редакциите).
3. Всяко извършено изменение във вписване в даден документ се подписва и се посочва датата на извършване. Изменението позволява да се прочете първоначалната информация. Когато е целесъобразно, се документира причината за изменението.

ГЛАВА VI
ПРОИЗВОДСТВО

Член 26

Общи изисквания за производството

1. При производствените операции (включително операциите по опаковане) и контрола се следват ясно определени процедури, предназначени да гарантират качеството на продукта и съответствието с изискванията, определени в съответното разрешение за производство и разрешение за търговия.
2. Производствените етапи, които може да оказват влияние върху качеството или възпроизводимостта на производството, включително съществени промени в тях, се валидират. Изисква се периодично повторно валидиране, за да се гарантира, че с такива производствени процеси продължават да могат да се постигат предвидените резултати. Валидирането на процеса отговаря на изискванията, предвидени в приложение V.
3. Производствените процеси надлежно се документират и редовно се преразглеждат, а когато е уместно, се подобряват. Преди въвеждането на каквито и да било промени се разглежда въздействието на промените в производствения процес върху качеството на крайния продукт и във връзка с необходимостта от осигуряване на производство с постоянно качество. Преди да е получено съответното одобрение от компетентните органи, не се допускат никакви промени в спецификациите и процесите, описани в досието, придружаващо разрешението за търговия, с изключение на промените, за които не се изисква оценка в съответствие с член 61 от Регламент (ЕС) 2019/6.
4. За целите на контрола в процеса на производството се мобилизират подходящи и достатъчни по обем ресурси.
5. Всяко отклонение от указанията или процедурите се избягва, доколкото е възможно. Ако възникне отклонение, то се одобрява писмено от отговорно лице след оценка на въздействието му върху качеството, безопасността и ефикасността с участието, ако е необходимо, на квалифицирано лице. Отклоненията се разследват, за да се установи първопричината и ако е необходимо, да се приложат корективни и превантивни мерки.
6. Производителят докладва на притежателя на разрешението за търговия за всички ограничения в производствените операции, които могат да доведат до необичайно ограничаване на доставките на ветеринарния лекарствен продукт.

Член 27

Работа с материали и продукти

1. Работата с материали и продукти, включително аспектите, свързани с получаването, карантината, вземането на проби, съхранението, етикетването и опаковането, се извършва в съответствие с писмени процедури или указания и се документира по подходящ начин.
2. Всички постъпващи материали се проверяват, за да се гарантира, че пратката съответства на поръчката.
3. Опаковките се почистват, когато е необходимо. Повреди по опаковките и всякакви други проблеми (например доказателства за нарушаване на целостта на печата или целостта на опаковката), които могат да повлияят неблагоприятно върху качеството на материала, се разследват, документират и докладват на отдела, отговарящ за контрола на качеството.
4. Условията за транспортиране на насипни продукти, междинни продукти и проби се проверяват, за да се гарантира спазването на всички определени условия.
5. Постъпващите материали се поставят под физическа или административна карантина непосредствено след получаването, докато освобождаването им бъде разрешено от отговорното лице след проверка на съответствието с приложените спецификации. Ако една доставка на материал се състои от различни партии, всяка партида се разглежда отделно за целите на вземането на проби, изпитването и освобождаването.

6. Всички материали се съхраняват при подходящи условия, за да се гарантира качеството, и по подреден начин, за да се позволят (физическо или електронно) разделяне на партидите и изразходване на наличностите според срока на годност.

7. Контейнерите се етикетират по подходящ начин, включително със следните данни:

- а) обозначеното наименование на продукта и вътрешния референтен код, когато е приложимо;
- б) партидният номер, присвоен при получаването;
- в) когато е уместно, статуса на съдържанието (например под карантина, в процес на изпитване, освободено, отхвърлено);
- г) когато е уместно, срок на годност, след който е необходимо повторно изпитване.

Когато се използват изцяло компютризирани системи за съхранение, не е необходимо цялата информация, посочена в букви а)–г), да фигурира в четлива форма на етикета.

8. По всяко време на производствения процес всички материали, контейнери с насипни продукти, основни елементи от оборудването и, когато е уместно, използваните помещения се етикетират или идентифицират по друг начин с указване на продукта или материала, който се обработва, неговата концентрация (когато е приложимо) и партидният номер. Когато е приложимо, в това указание се посочва и етапът на производство.

9. При работа със сухи материали или продукти се вземат специални предпазни мерки, за да се предотвратят образуването и разпространението на прах, особено при материали с висока активност или със сенсibiliзиращи свойства.

Член 28

Квалификация на доставчиците и съответствие със спецификациите

1. Доставчиците на материали, използвани в производството на ветеринарния лекарствен продукт, се одобряват след проверка на тяхната пригодност. В случай на материали от критично значение се изисква квалификация на доставчиците. Равнището на надзор на доставчиците е пропорционално на рисковете за качеството на продукта, породени от отделните материали.

2. Изискванията (спецификациите) за качество на материалите, използвани при производството на ветеринарни лекарствени продукти, се съгласуват с доставчика и се документират.

3. Съответствието с изискванията, посочени в разрешението за търговия, се проверява чрез подходящи изпитвания. Необходимото равнище на надзор и на допълнителни изпитвания е пропорционално на рисковете. Стратегията за провеждане на изпитвания е обоснована и като минимум се извършва проверка на идентичността на всяка партида чрез изпитване на проби, взети от всички контейнери. Вземането на проби от част от контейнерите е допустимо само когато са въведени валидирани процедури, основани на принципите на управление на риска за качеството, за да се гарантира правилното етиктиране на контейнерите и да се вземат мерки за справяне с потенциалните рискове за качеството, например чрез квалификация на доставчика.

На подходящи с оглед на рисковете интервали от време се извършва пълен анализ на активните вещества и другите материали от критично значение, като резултатите се сравняват със сертификата за анализ на производителя или доставчика, за да се провери надеждността на последния. Провеждането на изпитвания може да бъде възложено на външен изпълнител. Ако при тези изпитвания се установи несъответствие, се провежда разследване и се предприемат подходящи мерки. До прилагането на тези мерки приемането на сертификати за анализ от производителя или доставчика на материала се прекратява.

4. Преди да се съкрати броят на вътрешните изпитвания, се изисква достатъчен опит със съответния доставчик или производител на активни вещества, включително оценка на получените преди това партиди и хронологията на съответствието. Всяка значителна промяна в процесите на производство или изпитване на активните вещества също се счита за съществен фактор.

5. На подходящи интервали от време се провеждат одити на обектите на производителите и разпространителите на активни вещества, като се прилага подход, основан на риска, за да се потвърди, че те спазват добрата производствена практика и добрата практика на разпространение, както и предоставените спецификации. Специално внимание се отделя на потенциалното кръстосано замърсяване от други материали на обекта. Недостатъците се идентифицират по ясен начин и се прилагат подходящи корективни и превантивни действия.

Член 29

Предотвратяване на кръстосано замърсяване

1. Производството на нелекарствени продукти по принцип се избягва в зони и с оборудване, предназначени за производството на ветеринарни лекарствени продукти, освен ако по ефективен начин се прилагат мерки за предотвратяване на кръстосано замърсяване. По-специално производството или съхранението на химични вещества, използвани в биоциди и продукти за растителна защита, се избягва в зони, използвани за производство или съхранение на ветеринарни лекарствени продукти, освен когато същото вещество и неговата степен на чистота се използват и за производство на ветеринарни лекарствени продукти.
2. Когато ветеринарните лекарствени продукти се произвеждат в зона, която се използва и за нелекарствени продукти, в зоната се прилага добра производствена практика за лекарствени продукти.
3. Операции с различни продукти не се извършват едновременно или последователно в едно и също помещение, освен ако не е предотвратена възможността за объркване или кръстосано замърсяване.
4. Преди започване на всяка производствена операция се предприемат стъпки, за да се гарантира, че работната зона и оборудването са чисти и свободни от всякакви материали, продукти, остатъци от продукти или документи, които не са необходими за текущата операция. Възможността за объркването на материали се предотвратява.
5. На всеки етап от производството продуктите и материалите се предпазват от микробно и друго замърсяване. Рискът от кръстосано замърсяване се оценява, като се вземат под внимание характеристиките на продукта и на производствения процес. Оценява се рискът от случайно кръстосано замърсяване в резултат на неконтролирано изпускане на прах, газове, пари, аерозоли, генетичен материал или организми от активни вещества или други материали, използвани в производството, от остатъчни количества върху оборудването и от облеклото на операторите.
6. Въвеждат се мерки за предотвратяване на кръстосаното замърсяване, основани на принципите на управление на риска за качеството. Мерките, които може да се вземат предвид за предотвратяване на кръстосаното замърсяване, включват:
 - а) отделянето на цял производствен обект или на самостоятелна производствена зона за производство на кампаниен принцип (разделяне във времето), последвано от процес на почистване с валидирана ефективност;
 - б) използването на обособени зони;
 - в) използването на затворени системи за обработка и за пренос на материали или продукти;
 - г) използването на въздушни шлюзове и каскадни шлюзове под налягане за ограничаване на потенциалните замърсители във въздуха в рамките на определена зона;
 - д) използването на системи от физически бариери, включително изолатори, като мерки за ограничаване;
 - е) предназначаването на определено оборудване или на определени части от него (например филтри) за даден вид продукт със специфичен рисков профил;
 - ж) използването на технологии за еднократна употреба;
 - з) прилагането на валидирани процедури по почистване или обеззаразяване, съобразени със специфичните характеристики на продукта и на производствения процес. Необходимите процедури по почистване или обеззаразяване, включително тяхната честота, се определят въз основа на оценка на риска;
 - и) други подходящи организационни мерки, като например съхраняване на специално защитно облекло в зоните, където се обработват продукти с висок риск от замърсяване, прилагане на подходящи мерки за боравене с отпадъци, замърсена вода от изплакване и замърсени престилки или налагане на ограничения върху движението на персонала.
7. Стратегията за контрол обхваща всички потенциални рискове, включително мерки на равнище помещения, оборудване и персонал, контрол на материалите, използвани в производството, прилагане на ефективни процедури за стерилизация и дезинфекция, както и адекватни системи за мониторинг. Съкупността от прилаганите мерки гарантира липсата на замърсяване на продуктите, произведени в рамките на производствения обект. Не може да се разчита единствено на изпитвания на крайния процес или на крайния продукт.

8. Ефективността на прилаганите мерки се преразглежда периодично в съответствие с установените процедури. Оценката води, когато е необходимо, до прилагането на корективни или превантивни мерки.

Член 30

Операции по опаковане

1. Наименованието и партидният номер на обработвания продукт се изписват на всяко опаковъчно работно място или линия.
 2. Опаковките за пълнене са чисти, преди да бъдат напълнени. След пълненето и запечатването следва етикетирание във възможно най-кратък срок. Ако това не е възможно, се прилагат подходящи процедури, за да се избегне объркване или неправилно етикетирание.
 3. Правилното изпълнение на операциите по отпечатване (например кодови номера, дати на срок на годност) се проверява и документира. Отпечатаната и релефно щампованата информация върху опаковъчните материали е ясна и устойчива на избледняване или изтриване.
 4. Извършват се проверки, за да се гарантира, че всички електронни четци на кодове, броячи на етикети или подобни устройства работят правилно.
 5. Прилагат се подходящи мерки за избягване на объркването, като например съхраняване и транспортиране на нарязани етикети и други свободни печатни материали в отделни затворени контейнери. Обръща се особено внимание, когато се използват нарязани етикети и когато се извършва надпечатване върху отпечатък офлайн. За избягването на объркване етикетите на ролка обикновено са за предпочитане пред нарязаните етикети.
 6. По време на операциите по опаковане на продукта се извършва контрол върху следните елементи:
 - а) общия изглед на опаковките;
 - б) дали опаковките са пълни;
 - в) дали са използвани правилните продукти и опаковъчни материали;
 - г) дали надпечатването върху отпечатък е правилно;
 - д) правилното функциониране на мониторите на линиите.
- Пробите, взети от опаковъчната линия, не се връщат.
7. Всяко значително или необичайно несъответствие, забелязано по време на съгласуването на количеството на насипния продукт и опаковъчните материали и броя на произведените единици, се разследва и отстранява преди освобождаването на продукта.
 8. Остарелият материал или материалът с изтекъл срок за първична опаковка или напечатан опаковъчен материал се унищожава и това унищожаване се документира. При връщане на печатни материали без поставен код в склада се прилага документирана процедура.

Член 31

Отхвърлени, събрани и върнати материали

1. Отхвърлените материали се обозначават ясно като такива и се съхраняват отделно в зони с ограничен достъп. Те се връщат на доставчиците или, когато е уместно, се преработват или унищожават. Каквото и действие да се предприеме, то се одобрява и документира от упълномощен персонал.
2. Повторната обработка на отхвърлени материали може да бъде приета само по изключение и при условие че качеството на крайния продукт не е засегнато и че са спазени спецификациите, посочени в разрешението за търговия. Събирането на отговарящи на изискваните спецификации материали от отделна партида е възможно само след оценка на рисковете, включително на евентуалното въздействие върху срока на годност. Води се документация.
3. Необходимостта от допълнително изпитване на всеки краен продукт, който е бил преработен или в който е бил вложен преработен материал, се оценява от отдела за контрол на качеството.

4. Върнатите продукти, които са напуснали контрола на производителя, се унищожават, освен ако качеството им не бъде потвърдено от отдела за контрол на качеството. При тази оценка се вземат предвид естеството на продукта, неговото състояние и свързаната с него хронология, всякакви специални условия на съхранение и времето, изминало от изписването му. Когато възникне съмнение относно качеството на продукта, той не се счита за подходящ за повторно изписване или употреба. Всяко предприето действие се документира.

Член 32

Използване на йонизиращо лъчение

Използването на йонизиращо лъчение при производството на ветеринарни лекарствени продукти е в съответствие с допълнителните изисквания, установени в приложение VII.

ГЛАВА VII

КОНТРОЛ НА КАЧЕСТВОТО (КК)

Член 33

Общи изисквания за контрол на качеството

1. Създава се и се поддържа отдел за контрол на качеството, който е независим от другите отдели.
2. На отдела за контрол на качеството се предоставят подходящи ресурси, включително по отношение на персонала, помещенията и оборудването, за да се гарантира, че контролът на качеството може да се извършва ефективно, като се вземат предвид естеството и размерът на производствените операции.
3. Отделът за контрол на качеството гарантира, че се провеждат съответните изпитвания и че материалите не се пускат за употреба, нито продуктите се пускат за продажба или доставка, докато не се установи, че качеството им е задоволително. Отделът за контрол на качеството отговаря най-малко за следното:
 - а) създаване, валидиране и прилагане на процедури за контрол на качеството;
 - б) надзор на контрола на референтните проби и на музейните мостри от материали и продукти, когато е приложимо;
 - в) осигуряване на правилно етикетирание на опаковките с материали и продукти;
 - г) осигуряване на мониторинг на стабилността на продуктите;
 - д) участие в разследването на оплаквания, свързани с качеството на продукта.

Всички дейности, посочени в първа алинея, букви а)—д), се извършват при следване на писмени процедури и когато е необходимо, се документират.

4. Ръководителят на отдела за контрол на качеството контролира всички процедури за контрол на качеството. По-специално той отговаря за следните задачи:
 - а) одобряване на спецификации, указания за вземане на проби, методи за изпитване и други процедури за контрол на качеството;
 - б) осигуряване на провеждането на необходимите изпитвания и на оценка на свързаната с тях документация;
 - в) гарантиране на извършването на подходящите валидации;
 - г) одобряване или отхвърляне на материали, използвани в производството, междинни продукти, насипни продукти и крайни продукти;
 - д) осигуряване на квалификацията и поддръжката на помещенията и оборудването, използвани за контрол на качеството;
 - е) одобряване и наблюдение на всички анализатори на договори.

5. Персоналът, участващ в контрола на качеството, има достъп до производствените зони и до всички документи, необходими за оценка на контрола на качеството, включително:

- а) спецификации;
- б) процедури, описващи вземането на проби и провеждането на изпитвания;
- в) протоколи от изпитвания и сертификати за анализ;
- г) процедури за калибриране и квалификация на инструментите и за поддръжка на оборудването и съответната документация;
- д) документация за валидирането на методите за изпитване, когато е приложимо;
- е) данни от екологичния мониторинг за въздуха, водата и други съоръжения за комунални услуги, когато е необходимо;
- ж) процедури за разследване на резултати, които не отговарят на спецификацията и на тенденциите.

6. Съответните данни от контрола на качеството, като резултати от изпитвания, добиви и данни за околната среда, се оценяват по начин, който позволява оценка на тенденциите. В случай на отклонение от спецификациите или на значителни нетипични тенденции се оценява възможното им въздействие върху партидите на пазара. В случаите, когато след тази оценка се стигне до заключението, че качеството на пуснатия на пазара ветеринарен лекарствен продукт може да бъде засегнато или че може да се очаква недостиг на доставки, компетентните органи се информират за това.

7. Преди крайният ветеринарен лекарствен продукт да бъде освободен за продажба или разпространение, се извършва проверка за контрол на качеството. Тази проверка обхваща всички съответни фактори, включително производствените условия, резултатите от изпитванията в процеса на производството, прегледа на производствената документация (включително опаковката), съответствието със спецификациите на крайния продукт и проверката на окончателната крайна опаковка.

8. Дейностите по контрол на качеството могат да се възлагат на външни изпълнители, при условие че се спазват изискванията, посочени в член 43. Когато изпитванията на материалите, използвани при производството на ветеринарните лекарствени продукти, са възложени на външни изпълнители, одитите се извършват от производителя или чрез трета страна, за да се гарантира спазването на съответните изисквания на добрата производствена практика и на предоставените спецификации или методи.

Член 34

Вземане на проби

1. Изготвя се план за вземане на проби, в който се отчитат рисковете, свързани с качеството на ветеринарния лекарствен продукт, и се разглеждат различните материали, използвани в производствения процес, както и различните етапи на производство.

2. Пробите са представителни за партидата материали или продукти, от която са взети. Вземането на проби се извършва при следване на писмени процедури, в които се посочва най-малко следното:

- а) количеството проба, която трябва да се вземе;
- б) оборудването и съдовете, които трябва да се използват;
- в) предпазните мерки, които трябва да се спазват, за да се предотврати замърсяване;
- г) други предпазни мерки, които трябва да се спазват, по-специално в случай на стерилни или вредни материали;
- д) условията на съхранение на взетите проби;
- е) указанията за почистване на използваното оборудване.

3. Персоналът, отговорен за вземането на проби, получава обучение за следното:

- а) техники и оборудване за вземане на проби;
- б) рисковете от кръстосано замърсяване;
- в) предпазни мерки, които трябва да се вземат по отношение на нестабилни или стерилни вещества;
- г) необходимостта от документиране на всяко неочаквано или необичайно обстоятелство;
- д) други аспекти, свързани с прилагането на процедурите за вземане на проби.

4. На съдовете за съхранение на проби се поставя етикет, на който се посочват съдържанието, партидният номер, датата на вземане на пробите и опаковките, от които са взети пробите. Когато съдовете са твърде малки, може да се обмисли използването на баркодове или други средства, които позволяват достъп до тази информация.

Със съдовете за съхранение на проби се работи и те се съхраняват по начин, който свежда до минимум риска от обръкването им или от разваляне на тяхното съдържание. Прилагат се условията на съхранение, посочени в разрешението за търговия.

5. Пробите се съхраняват на разположение на компетентните органи за следните периоди:

а) Референтните проби и/или музейните мостри от всяка партида от даден краен продукт се съхраняват в продължение на най-малко една година след датата на изтичане на срока на годност. Референтната проба се държи в крайната ѝ първична опаковка.

Въпреки това, в случай на представяне на големи количества, когато не е възможно да се запазят проби от всяка партида в крайната ѝ опаковка, производителят гарантира, че се запазват достатъчен брой представителни проби от всяка партида и че съдът, използван за съхранение, е съставен от същия материал като първичната опаковка, в която продуктът се предлага на пазара;

б) Референтни проби от материалите, използвани при производството на ветеринарни лекарствени продукти, различни от разтворители, газове или вода, се съхраняват в продължение на най-малко две години след пускането на продукта на пазара. Този период може да бъде съкратен, ако периодът на стабилност на материала, посочен в съответната спецификация, е по-кратък.

в) Проби от опаковъчните материали се съхраняват за срока на годност на съответния краен продукт. За тази цел съхранението на печатни материали като част от референтните проби и/или музейните мостри също е приемливо.

При крайните продукти референтните проби и музейните мостри може да се считат за взаимозаменяеми.

6. Референтните проби са с достатъчен размер, за да позволят извършването поне два пъти на пълен аналитичен контрол на партидата в съответствие с разрешението за търговия.

7. В случаите, когато притежателят на разрешението за търговия не е структурата, отговорна за освобождаването на партидата, или когато няколко обекта отговарят за производството или освобождаването на партидата, отговорността за вземането и съхранението на референтните проби и музейните мостри се определя в писмена форма.

8. Осигурява се възможност за провеждане на съответните изпитвания през целия срок на годност на ветеринарния лекарствен продукт.

Член 35

Провеждане на изпитвания

1. Провеждат се изпитвания, за да се гарантира, че всяка партида от крайния продукт отговаря на отнасящите се за нея спецификации и е в съответствие с условията на разрешението за търговия. Изпитванията се извършват на подходящи етапи от производството, за да се контролират условията, които са важни за качеството на продукта. Методите за изпитване се валидират.

2. Във връзка с проведените изпитвания се води следната документация:

а) наименованието на материала или продукта и, когато е приложимо, фармацевтичната форма;

б) партидният номер и, когато е уместно, производителят или доставчикът;

в) позоваване на съответните спецификации и процедури за изпитване;

г) резултати от изпитванията, включително наблюдения и изчисления, както и позоваване на всички сертификати за анализ;

д) дата на изпитване;

е) идентификация на лицата, които са извършили изпитванията;

ж) идентификация на лицата, които са проверили изпитванията и изчисленията, когато е уместно;

- з) ясно изявление за одобрение или отхвърляне (или друго решение за статуса) и подпис с дата на отговорното лице;
 - и) позоваване на използваното оборудване.
3. Референтните стандарти са подходящи за предвидената за тях употреба. Тяхната квалификация или сертификационен статус се документира. Когато съществуват включени в компендиум референтни стандарти от официално признат източник, за предпочитане е те да се използват като първични референтни стандарти, освен ако не е надлежно обосновано друго. Използването на вторични стандарти се документира и възможността за проследяването им до първичните стандарти се доказва. Материали, включени в компендиум, се използват за целите, описани в съответната монография, освен ако съответният компетентен орган не е разрешил друго.
4. Материалите, използвани за изпитвания за контрол на качеството, като реактиви, хранителни среди, стъклария и референтни стандарти, са с подходящо качество и се използват съгласно указанията на производителя, освен ако не е научно обосновано друго. Срокът на годност на реактивите и хранителните среди се посочва върху етикета заедно със специалните условия на съхранение. Когато е необходимо, при получаване или преди употреба се разглежда възможността за проверка или изпитване на идентичността.
5. Когато е уместно, животните, използвани за изпитване на компоненти, материали или продукти, се поставят под карантина преди използването им. Те се поддържат и контролират по начин, който гарантира съответствието им с предвидената за тях употреба. Освен това те се идентифицират и се води подходяща документация, показваща хронологията на тяхното използване.
6. Използваните микробиологични среди и щамове се обеззаразяват в съответствие със стандартна процедура и се обезвреждат по начин, който предотвратява кръстосано замърсяване.

Член 36

Програма за постоянен контрол на стабилността

1. След издаването на разрешението за търговия се прилага програма, за да се провери дали при съответните условия на съхранение, посочени в разрешението за търговия, и в опаковката, предназначена за търговия, ветеринарният лекарствен продукт остава в рамките на спецификациите по време на срока на годност („програма за постоянен контрол на стабилността“).
2. Програмата за постоянен контрол на стабилността се описва в писмен протокол, в който подробно се посочват, наред с другото, броят на партидите, методите за изпитване, които ще се използват, критериите за приемане и интервалите на изпитване. Методиката в програмата за постоянен контрол на стабилността може да се различава от подхода, използван за получаване на данните относно стабилността, представени в заявлението за разрешение за търговия (например различна честота на изпитванията), при условие че това е обосновано.
3. Текущите изследвания на стабилността обикновено се извършват върху крайния продукт, както е пуснат на пазара от производителя, освен ако не е надлежно обоснован различен подход. Когато междинните продукти или насипните продукти се съхраняват за продължителни периоди от време, се обмисля в програмата за постоянен контрол на стабилността да бъдат включени партидите, които са произведени от материали, съхранявани за по-дълги периоди от време. Не е необходимо да се провеждат изследвания за стабилност на възстановения продукт като част от програмата за постоянен контрол на стабилността.
4. Броят на партидите и честотата на изпитванията са достатъчни, за да позволят анализ на тенденциите, и отчитат рисковете, като например значителни промени в производството, значителни отклонения, операции по преработка или по повторна обработка. В програмата за постоянен контрол на стабилността се включва поне една партида от продукта за всяка концентрация и тип опаковка годишно, освен ако през дадена година не е произведена нито една или ако не е обоснована друга честота. По-специално, когато текущият мониторинг на стабилността изисква изпитвания върху животни и няма подходящи алтернативни техники, честотата на изпитванията може да бъде адаптирана. Може да се прилага подход на групиране и матричен подход, ако това е научно обосновано в протокола.
5. Резултатите от текущите изследвания на стабилността подлежат на периодичен преглед и се предоставят на ключовия персонал, и по-специално на квалифицираното лице. Съхранява се обобщение на всички генерирани данни.

Член 37

Техническо прехвърляне на методи за изпитване

1. Преди да прехвърли метод за изпитване, прехвърлящият обект проверява дали методът за изпитване отговаря на условията на разрешението за търговия и на съответните регулаторни изисквания.
2. Прехвърлянето на методи за изпитване от една лаборатория (предаваща лаборатория) в друга лаборатория (приемаща лаборатория) се описва в подробен протокол.
3. Протоколът включва, наред с друго, следните елементи:
 - а) идентифициране на изпитванията, които трябва да бъдат извършени, и на съответния метод за изпитване, който ще се прехвърля;
 - б) установяване на всички специфични изисквания за обучение;
 - в) идентифициране на стандартите и на пробите, които трябва да бъдат изпитани;
 - г) идентифициране на всички специфични условия на транспорт и на съхранение на изпитваните изделия;
 - д) критериите за приемане.
4. Отклоненията от протокола се разследват преди приключването на процеса на техническото прехвърляне. В доклада за техническото прехвърляне се документира съпоставката на резултатите от процеса и се посочват областите, в които е необходимо допълнително потвърждаване на метода за изпитване, ако е приложимо.

ГЛАВА VIII

СЕРТИФИЦИРАНЕ И ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДА

Член 38

Квалифицирано лице

1. Във всеки производствен обект за ветеринарни лекарствени продукти в Съюза има поне едно квалифицирано лице.
2. За да изпълни задължението, посочено в член 97, параграф 6 от Регламент (ЕС) 2019/6, квалифицираното лице проверява най-малко следните аспекти:
 - а) източникът и спецификациите на материалите, използвани при производството на ветеринарни лекарствени продукти и опаковъчни материали, отговарят на условията на разрешението за търговия;
 - б) активните вещества са произведени в съответствие с добрите производствени практики и се разпространяват в съответствие с добрите практики на разпространение;
 - в) когато е приложимо, статусът по отношение на вирусната и микробната безопасност и статусът по отношение на ТСЕ (трансмисивна спонгиформна енцефалопатия) на всички материали, използвани в производството, са в съответствие с условията на разрешението за търговия;
 - г) всички производствени етапи, включително контрол и изпитване, са извършени в съответствие с разрешението за търговия и в производствен обект, който има разрешение за това съгласно разрешението за търговия, както и в съответствие с добрата производствена практика;
 - д) извършени са всички необходими проверки и мерки за контрол в процеса на производството, включително екологичният мониторинг, и съществуват подходящи записи;
 - е) данните от изпитването за контрол на качеството на крайния продукт показват съответствие с приложимите спецификации или, когато е приложимо, с програмата за изпитване за освобождаване в реално време;
 - ж) данните от постоянния контрол на стабилността продължават да са в подкрепа на сертифицирането;
 - з) въздействието на всяко отклонение от производствения процес или от изпитванията е оценено и са извършени всички допълнителни проверки и изпитвания;
 - и) въздействието на всяка промяна в производствения процес или в изпитванията е оценено и са извършени всички допълнителни проверки и изпитвания;

- й) одитите на производствените обекти и обектите, участващи в производството или в изпитванията на активните вещества, са в подкрепа на сертифицирането на партидата;
- к) въведени са мерки, свързани с изпълнението на възложеното на външен изпълнител производство или изпитване, както е предвидено в споразуменията за възлагане на подизпълнители;
- л) всички разследвания по въпроси, които може да повлияят на качеството на сертифицираната партида, са завършени в достатъчна степен, за да се подкрепи сертифицирането на партидата;
- м) програмата за самоинспекции е активна.

Квалифицираното лице, което отговаря за извършването на проверките, посочени в първа алинея, може да делегира тези задачи на подходящо обучен персонал или на трети страни.

3. Квалифицираното лице има достъп до цялата документация, свързана със стъпките, за които то поема отговорност, включително подробности за разрешението за търговия, необходими за оценка дали са спазени съответните изисквания, и съответните данни за целия производствен процес на ветеринарния лекарствен продукт, включително дейностите по вноса, ако има такъв.

4. Когато повече от едно квалифицирано лице участва в оценката на една партида ветеринарен лекарствен продукт, разпределението на отговорностите между лицата, включително подробностите относно отговорността за оценка на отклоненията, се определя ясно в писмена форма.

5. Квалифицираното лице може да разчита на одити, проведени от трети страни, които удостоверяват спазването на добрата производствена практика в конкретни производствени обекти. В такива случаи се прилагат изискванията по член 43. Квалифицираното лице има достъп до всяка документация, която е от значение за прегледа на резултатите от одита.

За целите на одобряването на одитния доклад квалифицираното лице взема предвид следното:

- а) дали в одитния доклад с достатъчна степен на подробност са разгледани общите изисквания на добрата производствена практика, като например системата за управление на качеството и процедурите за производство и за контрол на качеството, свързани с доставения продукт, за да се направи заключението, че съответните дейности, обхванати от одита, са в съответствие с разрешението за търговия и с добрата производствена практика;
- б) в случай на дейности, възложени на външни изпълнители — дали е била извършена проверка на съответствието с разрешението за търговия и с добрата производствена практика.

Член 39

Сертифициране и освобождаване на партида

1. Партидите от ветеринарни лекарствени продукти могат да бъдат пуснати за продажба или доставка на пазара само след като квалифицирано лице удостовери — чрез доклад за извършения контрол — че всяка партида от даден ветеринарен лекарствен продукт е произведена и изпитвана в съответствие с изискванията на разрешението за търговия и на добрата производствена практика. Сертифицирането може да се извършва само от квалифицираното лице на производителя, описано в разрешението за търговия. В приложение VIII е предоставен образец на сертификат за освобождаване на партида.

2. Квалифицираното лице може да се позовава на изпитването за освобождаване в реално време или на параметричното освобождаване само ако са изпълнени условията и изискванията, посочени в приложение IX.

3. Квалифицираното лице вписва доказателствата за сертифицирането, посочено в параграф 1, в регистър или еквивалентен документ, предвиден за тази цел. Този регистър или еквивалентен документ се поддържа актуален и остава на разположение на компетентния орган в продължение на една година след изтичането на срока на годност на партидата, за която се отнася, или на най-малко пет години след сертифицирането на партидата от квалифицираното лице, в зависимост от това кой от двата срока е по-дълъг.

4. Квалифицираното лице, което извършва сертифицирането на партидата от даден ветеринарен лекарствен продукт, може да поеме пълна отговорност за всички етапи на производство на партидата или да сподели тази отговорност с други квалифицирани лица, които са потвърдили съответствието на определени етапи от производството и контрола на партидата.

Ако даден производствен обект извършва само частични производствени операции, квалифицираното лице на този обект потвърждава най-малкото, че операциите, предприети на този производствен обект, са извършени в съответствие с добрата производствена практика и с условията на писменото споразумение, в което подробно са описани операциите, за които отговаря производственият обект. Частичното производство се извършва само в производствен обект, който има разрешение за това в съответствие с условията на разрешението за търговия. В приложение VIII е предоставен образец на формуляр за потвърждение на частично производство.

5. Когато различни партии краен продукт произхождат от една и съща партида насипен продукт, сертифицирането на различните партии краен продукт може да се основава на изпитванията за контрол на качеството на предишна сертифицирана партида, при условие че това е оправдано въз основа на принципите на управление на риска за качеството. Квалифицираното лице проверява най-малко следните елементи:

- а) че са спазени съответните изисквания за съхранение на насипния продукт преди опаковане;
- б) че партидата краен продукт е била съхранявана и, когато е приложимо, транспортирана при необходимите условия;
- в) че пратката е останала сигурна и няма доказателства за нарушения на целостта по време на съхранението или транспортирането;
- г) че идентификацията на продукта е установена;
- д) че изпитваните проби са представителни за всички партии краен продукт, получени от партидата насипен продукт.

6. Когато квалифицираното лице сертифицира партида от даден ветеринарен лекарствен продукт в съответствие с параграф 1, то присвоява статус на освобождаване на тази партида чрез официално и недвусмислено уведомление до производствения обект, който освобождава продукта.

7. До присвояването на статуса на освобождаване, посочен в параграф 6, партидата остава в производствения обект или се изпраща под карантина в друг производствен обект, който има разрешение за тази цел. Въвеждат се предпазни мерки, за да се гарантира, че не се освобождават несертифицирани партии. Тези предпазни мерки може да бъдат физически (чрез отделяне и етикетирание) или електронни (чрез използване на валидирани компютризиранни системи). Когато несертифицирани партии се преместват от един производствен обект, разполагащ с разрешение, на друг, предпазните мерки за предотвратяване на преждевременното освобождаване се запазват.

Член 40

Допълнителни съображения във връзка с вноса на ветеринарни лекарствени продукти

1. За да се изпълни задължението, предвидено в член 97, параграф 7 от Регламент (ЕС) 2019/6, сертифицирането от квалифицираното лице може да се извърши само след като е осъществен физически внос. На обекта, където е осъществен физическият внос, и на обекта на квалифицираното лице, отговарящо за сертифицирането/потвърждаването, се издава разрешение в съответствие с член 88, параграф 1 от Регламент (ЕС) 2019/6.

2. Вземането на проби от внесен продукт е напълно представително за партидата. Пробите, необходими за изпитването на внесената партида, както и референтните проби и/или музейните мостри, могат да бъдат взети или след пристигането им в Съюза, или в производствения обект в третата държава при следване на документирана процедура. Отговорностите във връзка с вземането на проби се определят в писмено споразумение между производствените обекти. Всички проби, взети извън Съюза, се транспортират при условия на транспортиране, равностойни на тези, при които се транспортира партидата, която те представляват.

3. Когато вземането на проби се извършва в производствен обект в трета държава, документираната процедура, посочена в параграф 2, се обосновава в съответствие с принципите на управление на риска за качеството и включва най-малко следните елементи:

- а) одити на производствените дейности, включително вземането на проби, на производствения обект в третата държава и оценка на последващите етапи на транспортиране на партидата и пробите, за да се гарантира, че пробите са представителни за внесената партида;

- б) изчерпателен анализ в подкрепа на заключението, че взетите в третата държава проби са представителни за партидата след вноса, включващ най-малко следното:
- описание на процеса на вземане на проби;
 - описание на условията на транспортиране на пробата и на внесената партида; всички разлики се обосновават;
 - сравнителен анализ на пробите, взети в третата държава, и на пробите, взети след вноса. В случай на несъответствия или отклонения от тенденциите те се документират и разследват;
 - отчитане на времеви интервал между вземането на пробите и внасянето на партидата и генерирането на данни, които са в подкрепа на съответните определени граници;
- в) периодичен анализ на случаен принцип на пробите, взети след вноса, за да се обоснове продължаващата надеждност на пробите, взети в трета държава;
- г) условията на съхранение и транспортиране на крайния продукт и на пробите се проверяват преди сертифицирането на всяка партида;
- д) документацията за партидата, предоставена от производствения обект в третата държава, е във формат и на език, разбираем за вносителя;
- е) съответната документация за поръчка и доставка е на разположение за проверка в производствения обект, отговорен за сертифицирането;
- ж) когато партидите са разделени на части и частичните количества се внасят отделно, съгласуването на количествата се проверява и документира. Всяко несъответствие се разследва под контрола на квалифицираното лице, което отговаря за сертифицирането на партидата;
- з) производственият обект, отговорен за сертифицирането, гарантира, че е въведена програма за постоянен контрол на стабилността и че са взети референтни проби и музейни мостри. Програмата за постоянен контрол на стабилността може да се провежда в производствен обект в трета държава.
4. Производственият обект, отговорен за сертифицирането, провежда квалификация на производителя от трета държава и извършва периодичен мониторинг, включително чрез одити на място, за да гарантира съответствието с добрата производствена практика и с условията на разрешението за търговия.

Член 41

Операции по преупаковане

Квалифицираното лице към производствен обект, който участва само в операциите по преупаковане, издава сертификат, че преупаковането е извършено в съответствие с приложимите изисквания на добрата производствена практика.

Член 42

Обработване на непланирани отклонения

Когато е възникнало непланирано отклонение, свързано с производствения процес или с методите за аналитичен контрол, квалифицирано лице може да потвърди съответствието или да издаде сертификат на партидата само ако са изпълнени следните условия:

- а) спецификациите за активните вещества, помощните вещества, опаковъчните материали и крайния продукт са спазени;
- б) има задълбочена оценка на въздействието на отклонението, която подкрепя заключението, че появата на отклонението няма отрицателно въздействие върху качеството, безопасността или ефикасността на продукта;
- в) когато е уместно, се оценява необходимостта от включване на засегнатата(ите) партида/партиди в програмата за постоянен контрол на стабилността.

ГЛАВА IX

ДЕЙНОСТИ, ВЪЗЛОЖЕНИ НА ВЪНШНИ ИЗПЪЛНИТЕЛИ

Член 43

Изисквания за дейностите, възложени на външни изпълнители

1. Възлагането на дейности, свързани с производството или контрола на ветеринарни лекарствени продукти, на външни изпълнители се извършва чрез писмен договор, в който се предвижда ясно разграничаване на отговорностите на всяка от страните.
2. Производителят („възложителят по договора“) оценява годността на изпълнителя („изпълнителя по договора“) да извършва възложените дейности.
3. Възложителят по договора гарантира, че на изпълнителя по договора се предава подходяща информация за изпълнението на възложените дейности и че изпълнителят по договора е запознат с всички проблеми, свързани с продукта или работата, които могат да представляват опасност за помещението, оборудването, персонала, други материали или други продукти.
4. В договора се вземат предвид следните допълнителни аспекти:
 - а) изпълнителят по договора спазва добрата производствена практика;
 - б) изпълнителят по договора разрешава одити или проверки от възложителя по договора и компетентните органи във връзка с дейностите, възложени на външни изпълнители;
 - в) цялата документация, свързана с възложените на външен изпълнител дейности, както и референтните проби, се предават на възложителя по договора или, като друга възможност, на възложителя по договора се предоставя достъп до тях;
 - г) изпълнителят по договора не възлага на подизпълнители нито една от дейностите, които са му възложени с договора, без да е получил писмено разрешение от възложителя по договора.
5. Възложителят по договора преглежда и оценява документацията и резултатите, свързани с възложените на външни изпълнители дейности, и предприема съответните мерки, когато е необходимо.

ГЛАВА X

ДЕФЕКТИ В КАЧЕСТВОТО И ИЗТЕГЛЯНЕ НА ПРОДУКТИ ОТ ПАЗАРА

Член 44

Дефекти в качеството

1. Въвежда се система, която да гарантира, че всички свързани с качеството оплаквания, независимо дали са получени устно или писмено, се документират и задълбочено се разследват и че когато е необходимо, се предприемат подходящи действия, включително изтегляне на ветеринарни лекарствени продукти от пазара.
2. Персоналът, отговорен за управлението на оплакванията, свързани с качеството, и за разследването на дефекти в качеството, е независим от отделите за маркетинг и продажби, освен ако не е обосновано друго. Ако квалифицираното лице, занимаващо се със сертифицирането на засегнатите партии, не участва в разследването, то се информира своевременно.
3. Разработват се оперативни процедури, в които се описват действията, които трябва да се предприемат при получаване на оплакване, свързано с качеството. С тези оперативни процедури се разглежда най-малко следното:
 - а) определянето на степента на дефекта в качеството;
 - б) оценката на рисковете, породени от дефекта в качеството;
 - в) установяването на потенциалните първопричини за дефекта в качеството или, когато такава първопричина не може да бъде установена, на най-вероятната причина;
 - г) необходимостта от подходящи мерки за свеждане на риска до минимум;

- д) необходимостта от корективни или превантивни мерки;
 - е) оценката на въздействието, което всяко действие по изтегляне от пазара може да окаже върху наличността на ветеринарния лекарствен продукт;
 - ж) вътрешните и външните комуникации, които трябва да бъдат осъществени.
4. Ако разглеждането на оплаквания, свързани с качеството, и на съмнения за дефекти в качеството се управлява централизирано в рамките на дадена организация, съответните роли и отговорности на заинтересованите страни се документират.
5. Ако ветеринарният лекарствен продукт е произведен от субект, който не е притежателят на разрешението за търговия, ролята и отговорностите на производителя, притежателя на разрешението за търговия и всяка друга съответна трета страна се определят в писмена форма.
6. Когато в дадена партида се открие или има съмнение за дефект в качеството, се преценява дали е необходимо да се проверят други партии или, според случая, други продукти, за да се определи дали и те са засегнати. Партии, които може да съдържат части от дефектната партида или компоненти, се разследват.
7. Разследването на дефекти в качеството включва преглед на предишни доклади за дефекти в качеството или всяка друга съответна информация, която е показателна за конкретни или повтарящи се проблеми.
8. Приоритет по време на разследване е да се осигури предприемането на подходящи мерки за свеждане на риска до минимум. Всички приети решения и мерки отразяват нивото на риск и се документират. Ефективността на предприетите корективни и превантивни мерки се наблюдава.
9. Дефектите в качеството се съобщават своевременно на притежателя на разрешението за търговия. Компетентните органи се уведомяват също така в случай на потвърден дефект в качеството, който може да доведе до изтегляне на продукта или до необичайно ограничаване на доставките. Не е необходимо да се уведомява за непланираните отклонения, описани в член 42.
10. Мерките за отстраняване на дефектите в качеството са пропорционални на рисковете, като приоритет са защитата на третираните животни и безопасността на ползвателите. Когато е възможно, действията, които трябва да се предприемат, се обсъждат предварително със засегнатите компетентни органи.

Член 45

Изтегляния на продукти

1. Установяват се процедури за изтегляне на продукти от пазара, които включват начина на предприемане на изтегляне от пазара, страните, които трябва да бъдат информирани в случай на изтегляне (включително съответните органи), и начина, по който трябва да се третира изтегленият материал. Съответната роля и задачи на производителя и притежателя на разрешението за търговия по отношение на предприемането и организирането на изтегляния са ясно определени.
2. Гарантира се, че операциите по изтегляне могат да бъдат предприемани незабавно и по всяко време. В определени случаи, както и с оглед защитата на здравето на потребителите или животните може да се наложи изтегляне на продукти от пазара, преди да се установи първопричината или пълната степен на дефекта в качеството.
3. Ефективността на процедурата за изтегляне, включително в работно и извънработно време, се оценява периодично. Разглежда се възможността за провеждане на учения по изтегляне от пазара, като резултатът от тази оценка се документира.
4. Изтеглените продукти се идентифицират и се съхраняват отделно в сигурна зона, докато се изчаква решението как да се процедира с тях. Напредъкът по изпълнението на действията по изтегляне се документира до приключване на процедурата по изтегляне и издаването на окончателен доклад, включително съгласуването на доставените и събраните количества от съответните продукти или партии.
5. Всички заинтересовани компетентни органи се информират преди започването на изтеглянето, освен ако не се налагат спешни действия за защита на здравето на потребителите или животните. Компетентните органи се информират и в случаите, в които не се предлага изтегляне от пазара на дефектна партида във връзка с изтичането на срока ѝ на годност.
6. Освен изтеглянето от пазара съществуват и други действия за намаляване на риска, които може да бъдат обмислени с цел управление на рисковете, свързани с дефекти в качеството, като например предаване на подходяща информация на медицинските специалисти. Този начин на действие се обсъжда с компетентните органи и се съгласува с тях.

ГЛАВА XI
ЗАКЛЮЧИТЕЛНИ РАЗПОРЕДБИ

Член 46

Влизане в сила и прилагане

Настоящият регламент влиза в сила на двадесетия ден след деня на публикуването му в *Официален вестник на Европейския съюз*.

Той се прилага от 16 юли 2026 година.

Настоящият регламент е задължителен в своята цялост и се прилага пряко във всички държави членки.

Съставено в Брюксел на 17 октомври 2025 година.

За Комисията
Председател
Ursula VON DER LEYEN

ПРИЛОЖЕНИЕ I

СТЕРИЛНИ ПРОДУКТИ И АСЕПТИЧНО ПРОИЗВОДСТВО

РАЗДЕЛ I

ОБХВАТ

Допълнителните изисквания, изложени в настоящото приложение, се прилагат за производството на стерилни продукти и продукти, при които се изисква асептично производство.

РАЗДЕЛ II

ОБЩИ ПРИНЦИПИ

- II.1. Производството на стерилни продукти подлежи на специални изисквания, за да се сведат до минимум рисковете от микробно замърсяване, замърсяване с частици и с ендотоксини/пирогени. По-специално се вземат предвид следните аспекти:
- а) помещенията, оборудването и процесите са подходящо проектирани, квалифицирани и/или валидирани и, когато е приложимо, подложени на текуща проверка. Обмисля се използването на целесъобразни технологии (например бариерни системи за ограничаване на достъпа, изолатори, роботизирани системи, бързи/алтернативни методи и системи за непрекъснат мониторинг), за да се повиши защитата на продукта от потенциални външни източници на частици на ендотоксини/пирогени, замърсяване с частици и микробно замърсяване и за да се подпомогне бързото откриване на потенциални замърсители в околната среда и в продукта;
 - б) персоналът има подходяща квалификация, опит и обучение със специален акцент върху принципите, свързани със защитата на стерилни продукти;
 - в) процесите и системите за мониторинг за производството на стерилни продукти се проектират, пускат в експлоатация, квалифицират, наблюдават и редовно се преглеждат от персонал с подходящи познания (включително по аспекти, свързани с процеса, и съответните инженерни и микробиологични познания);
 - г) суровините и опаковъчните материали се контролират и изпитват по подходящ начин, за да се гарантира, че нивото на микробен товар и това на ендотоксини/пирогени са подходящи за предвидената употреба;
 - д) процесите, свързани с довършването и съхранението на стерилни продукти, не трябва да нарушават стерилността на продукта. Аспектите, на които да се обръща внимание в това отношение, включват целостта на опаковката и поддържането на подходящи условия за съхранение;
 - е) всякакви несъответствия като например неуспешно изпитване за стерилност, отклонения при мониторинга на околната среда или отклонения от установените процедури се разследват подобаващо преди сертифициране/освобождаване на партидата. При разследването се определя потенциалното въздействие върху качеството на процеса и продукта и дали има вероятност потенциално да са засегнати и други процеси или партии. Основанието за включване или изключване на даден продукт или партида от обхвата на разследването ясно се обосновава и се посочва писмено.
- II.2. Процесите, оборудването, помещенията и производствените дейности се управляват в съответствие с принципите за управление на риска за качеството, така че проактивно да се идентифицират, оценяват и управляват потенциалните рискове за качеството. Не следва да се счита, че мониторингът или изпитването сами по себе дават гаранции за стерилност.
- II.3. Производителят разработва стратегия за контрол на замърсяването (СКЗ), която се прилага на обекта. Стратегията за контрол на замърсяването има за цел избягване на замърсяването чрез определяне на всички критични контролни точки и оценка на ефективността на всички мерки за контрол (проектни, процедурни, технически и организационни) и мерки за мониторинг, прилагани за управление на рисковете. Ефективността на стратегията за контрол на замърсяването се преразглежда периодично и, когато е целесъобразно, се актуализира, а също така стимулира непрекъснатото усъвършенстване на методите за производство и контрол.

- II.4. Въпреки че стратегията за контрол на замърсяването включва поредица от взаимосвързани мерки, които обикновено се оценяват, контролират и наблюдават поотделно, ефективността на прилаганите мерки се оценява в съвкупност.
- II.5. За разработването на стратегия за контрол на замърсяването се изискват задълбочени технически познания и такива, свързани с процесите. Потенциалните източници на замърсяване са свързани с микробни и клетъчни остатъци (например пирогени, ендотоксини), както и с частици (например стъклени и други видими частици и такива, невидими с невъоръжено око). Елементите, които трябва да се разгледат в рамките на стратегия за контрол на замърсяването, включват (но не се ограничават до):
- проектиране на производствената база и на самите процеси, включително на приложимата документация;
 - помещения и оборудване;
 - персонал;
 - съоръжения за комунални услуги;
 - мерки за контрол на суровините — включително мерки за контрол в процеса на производството;
 - опаковки за продукти и запушалки за тях;
 - одобряване на доставчици на основни компоненти, и доставчици на услуги от съществено значение;
 - управление на дейностите, възложени на външни изпълнители, и достъпност/прехвърляне на критична информация между страните;
 - валидиране на процесите, включително валидиране на процеси по стерилизация;
 - превантивна поддръжка: поддържане на оборудването, съоръженията за комунални услуги и помещенията (планирана и непланирана поддръжка) до стандарт, при който се свежда до минимум рискът от замърсяване;
 - почистване и дезинфекция;
 - системи за мониторинг, включително оценка на това доколко е осъществимо въвеждането на научно обосновани алтернативни методи, чрез които се оптимизира установяването на замърсяване в средата;
 - превантивни механизми: анализ на тенденциите, детайлна проверка, установяване на първопричината, предприемане на коригиращи и превантивни действия, както и необходимост от комплексни инструменти за разследване;
 - постоянни подобрения въз основа на информация, получена при изпълнение на горните действия.
- II.6. Промените по вече внедрените системи преди и след извършването си се подлагат на оценка за установяване на евентуално въздействие върху стратегията за контрол на замърсяването.
- II.7. Производителят предприема всички действия и превантивни мерки, необходими, за да се гарантира стерилността на произведените в неговата производствена база продукти. Не може да се разчита единствено на изпитвания на крайния процес или на крайния продукт.

РАЗДЕЛ III

ПОМЕЩЕНИЯ

III.1. Общи изисквания

- III.1.1. Производството на стерилни продукти се извършва в подходящи чисти помещения, входът към които да бъде през съблекални, които служат като въздушни шлюзове за персонала и въздушни шлюзове за оборудване и материали.
- III.1.2. Чистите помещения и съблекалните се поддържат при спазване на подходящ стандарт за чистота и се снабдяват с въздух, който да е преминал през достатъчно ефективни филтри. Средствата за контрол и мониторинг са научно обосновани и с тях ефективно се оценява състоянието на околната среда в чистите помещения, въздушните шлюзове и отворите за преминаване.

- III.1.3. Различните операции по подготовка на компоненти, подготовка на продукти и пълнене се изпълняват с прилагане на подходящи технически и оперативни мерки за отделяне на територията на чистите помещения или на производствената база с цел предотвратяване на смесването и замърсяването.
- III.1.4. Прилагането на бариерни системи за ограничаване на достъпа ⁽¹⁾ или изолатори може да сведе до минимум микробното замърсяване, свързано с пряката човешка намеса в критичната зона ⁽²⁾. Следователно в стратегията за контрол на замърсяването следва да се обърне внимание на използването на такива; в случай че се използват алтернативни подходи, то въпросите се обосновават.
- III.1.5. Използват се следните класове чисти помещения/зони:
- a) Клас А: за високорискови операции като например линия за асептична подготовка, зона за пълнене, купи за запушалки, отворени първични опаковки или осъществяване на асептични връзки в условията на защита от първи въздух ⁽³⁾.
Условията, отговарящи на клас А, обикновено се осигуряват от локална защита на въздушния поток, като например работни станции с еднопосочен въздушен поток ⁽⁴⁾ в рамките на бариерни системи за ограничаване на достъпа или изолатори. Поддържането на еднопосочен въздушен поток се доказва и квалифицира в цялата зона от клас А. Директната намеса от операторите (например без бариерна защита и защитен порт с ръкавици) в зоната от клас А се свежда до минимум.
 - б) Клас В: това е фоновата среда за зона клас А за асептична подготовка и пълнене (освен за изолатор). Разликите във въздушното налягане се следят постоянно. Допустимо е да се обмисли използване на чисти помещения от клас, по нисък от В, в случай че е налице изолаторна технология (вж. раздел III.3.3 от настоящото приложение).
 - в) Класове С и D: използвани за извършване на по-малко критични етапи от производството на асептично напълнени стерилни продукти или като фоновая среда за изолатори. Може да се използват и за приготвяне/пълнене на крайно стерилизирани продукти.
- III.1.6. Всички открити повърхности в чистите помещения и критичните зони са гладки, непромокаеми и без пукнатини, за да се сведе до минимум отделянето или натрупването на частици или микроорганизми.
- III.1.7. За да се намали натрупването на прах и да се улесни почистването, е необходимо да няма места, ефективното почистване на които да е трудно. Поради това издадените первази, рафтове, шкафове и съоръжения са сведени до минимум. Вратите са така проектирани, че да не се образуват места, където почистването да е невъзможно. Поради това по правило не е желателно да се използват плъзгащи се врати.
- III.1.8. Материалите, вложени както в изграждането на чистите помещения, така и в използваните в тях предмети, се подбират така, че да се свежда до минимум образуването на частици и да е възможно многократното прилагане на почистващи, дезинфекциращи и спороцидни агенти, когато се използват такива.
- III.1.9. Таваните са така проектирани и уплътнени, че да предпазват от замърсяване от пространството над тях.
- III.1.10. В зоните от класове А и В трябва да бъде забранено наличието на мивки и канали. В помещенията от другите класове между машината или мивката и каналите се поставят въздушни отвори. Сифоните на пода на чистите помещения от по-нисък клас имат уловители или водни уплътнения, които предотвратяват обратен поток и редовно се почистват, дезинфекцират и поддържат.

⁽¹⁾ За целите на настоящото приложение „бариерни системи за ограничаване на достъпа“ (БСОД) означава система, която осигурява затворена, но не изцяло херметична среда, която отговаря на определени условия за качество на въздуха и използва ограждения под формата на солидни стени и интегрирани ръкавици с цел отделяне на вътрешността ѝ от заобикалящата я среда на чистото помещение. Вътрешните повърхности в бариерните системи за ограничаване на достъпа се дезинфекцират и обеззаразяват със спороциден агент. Операторите използват ръкавици, работни костюми от две части, системи/портове за бърз пренос и други интегрирани портове за пренос, за да извършват манипулации или да пренасят материали към вътрешността на бариерните системи за ограничаване на достъпа. В зависимост от начина на проектиране вратите се отварят рядко и само при строго определени условия, които са зададени предварително.

⁽²⁾ За целите на настоящото приложение „критична зона“ означава място в зоната за асептична подготовка, в което продуктът и критичните повърхности са изложени на околната среда.

⁽³⁾ За целите на настоящото приложение „първи въздух“ означава филтрираният въздух, който не е бил прекъсван преди да влезе в контакт с незащитен продукт и с повърхности, които влизат в контакт с продукта.

⁽⁴⁾ За целите на настоящото приложение „въздушен поток“ означава въздушен поток, който се движи само в една посока по стабилен и еднороден начин и с достатъчна скорост, така че по възпроизводим начин да премахва частици от критичната зона за обработка или изпитване.

- III.1.11. При всички работни условия в чистите помещения се подава приток на филтриран въздух, с който се поддържа положително налягане и/или въздушен поток спрямо фоновата среда от по-нисък клас, който ефективно да продухва зоната. Свързаните помещения от различна категория имат разлика в наляганията на въздуха най-малко 10 паскала (препоръчителна стойност). Особено внимание се отделя на предпазването на критичните зони.
- III.1.12. Горепосочените изисквания, засягащи притока на въздух и налягането, могат да бъдат изменени, когато това е необходимо, за да се задържат определени материали (например патогенни, силно токсични или радиоактивни продукти или жизнеспособни вирусни или бактериални материали). Измененията може да включват наличие на въздушни шлюзове с положително или отрицателно налягане, които не допускат опасният материал да замърси околните зони. В случаите, в които с цел защита е необходим приток на въздух в зона с много голям риск, то източникът на въздуха е от зона от същия или по-висок клас.
- III.1.13. Обеззаразяването на съоръженията (например чистите помещения и системите за отопление, вентилация и климатизация (ОВК) и пречистването на въздуха, напускащ чистата зона, може да е необходимо за някои операции въз основа на оценка на риска (например в контекста на производство, включващо патогенни, силно токсични или радиоактивни материали или живи вирусни или бактериални материали, когато съществува риск от разпространение в околната среда или когато е открито замърсяване).
- III.1.14. Движението на въздушния поток в чистите помещения и зони се онагледява, за да се демонстрира, че не е налице влизане от зони с по-нисък клас към такива с по-висок, и че въздухът не преминава през не дотам чисти зони (като пода) или над операторите и оборудването, откъдето може да се пренесе замърсяване към зоните от по-висок клас. По-специално се прилага следното:
- a) В случаите, в които се изисква еднопосочен въздушен поток, се провеждат проучвания с онагледяване, за да се прецени дали изискванията са спазени.
 - б) В случай че напълнени и затворени продукти се пренасят към съседно чисто помещение от по-нисък клас през малък отвор, проучванията с онагледяване демонстрират, че от чистите помещения с по-нисък клас не навлиза въздух в чистите помещения от клас В.
 - в) В случаите, в които е видно, че движението на въздуха представлява риск от замърсяване на чистата зона или критичната зона, се предприемат корективни действия като подобрения в конструкцията.
 - г) Моделите на движение на въздушния поток се изследват и в „почивен“, и в „работен“ режим (например като се симулират действията на оператора). Съхраняват се видеозаписи за движението на въздушния поток. Резултатът от изследванията на въздуха с онагледяване се документира и се взема под внимание, когато се определя програмата за мониторинг на околната среда.
- III.1.15. Между чистите помещения и/или между изолаторите и фоновата им среда се монтират индикатори за разлики във въздушното налягане. В стратегията за контрол на замърсяването се вземат под внимание съответните параметри и критичният характер на разликите във въздушното налягане. Разликите във въздушното налягане, определени като критични, постоянно да се следят и документирант. Осигурява се налична предупредителна система, която незабавно да отчете и предупреди операторите за проблеми при снабдяването с въздух или спад в стойностите на разликата във въздушното налягане (под зададени лимити за тези, определени като критични). Предупредителният сигнал не трябва да се отхвърля, без да се направи оценка, като трябва да е налице процедура, разписваща стъпките, които да се предприемат при получаване на предупредителен сигнал. В случай че е зададено отложено активиране на алармата, решението за това се оценява и обосновава. Други разлики във въздушното налягане също се следят и документирант на редовни интервали от време.
- III.1.16. Съоръженията се проектират така, че да позволяват наблюдение на производствените дейности извън зоните от класове А и В (например чрез предвиждане на прозорци или отдалечени камери, в чийто кадър изцяло да влизат зоната и процесите, така че наблюдение и контрол да се осъществяват без влизане). Това изискване се взема предвид, когато се проектират нови производствени бази или се обновяват съществуващи такива.

III.2. Пренасяне на оборудване и материали и придвижване на персонал

III.2.1. Пренасянето на оборудване и материали към и от чистите помещения и критичните зони е един от най-съществените потенциални източници на замърсяване и следователно е необходимо да се упражнява правилен контрол. По-специално при преноса на материали, оборудване и компоненти към зоните от класове А или В се следва еднопосочен процес. Когато е възможно, предметите се стерилизират и внасят в тези зони чрез стерилизатори с два изхода (например автоклави с две врати или фурна/тунел за депирогениране), монтирани в стените. В случаите, в които след пренос на предметите не е възможно да се извърши стерилизация, се валидира и прилага процедура, постигаща същата цел за невнасяне на замърсяване (например прилагане на ефективен процес за дезинфекция на самия пренос, система за бърз пренос за изолатори или задържащ бактерии филтър, когато става дума за газообразни или течни материали). Изнасянето на предмети от зоните от класове А или В (например материали, отпадък, проби от средата) се осъществява с отделен еднопосочен процес. В случай че това не е възможно, се разглежда възможност за времево разделяне на движенията (входящ/изходящ материал) и се прилагат подходящи мерки за контрол с оглед предотвратяване на потенциалното замърсяване.

III.2.2. Само материали и оборудване, които фигурират в списък на одобрени такива и подложени на оценка при валидирането на процеса по пренос, се пренасят в зони клас А и клас В през въздушните шлюзове или отворите за преминаване. В случай че се налага пренос на неодобрени предмети, то те се одобряват предварително като изключения.

III.2.3. Придвижването на материали или оборудване от зона от по-нисък клас или неклассифицирана зона към чисти зони от по-висок клас се извършва чрез почистване и дезинфекция, съизмерими с рисковете. Оборудването и материалите (предназначени за използване в зони от клас А) трябва да бъдат защитени по време на преноса през зона от клас В. Прилагат се и се документират подходящи мерки за оценка и намаляване на риска, като въпросите включват конкретна програма за дезинфекция и мониторинг, одобрена от отдела, отговарящ за осигуряване на качеството.

III.2.4. Проектират се и се използват въздушни шлюзове, които да осигуряват физическо разделяне и свеждане до минимум на замърсяването с микроби и частици на различните зони, като такива въздушни шлюзове са налице при придвижването на материали и персонал между зоните с различен клас. Когато е възможно, въздушните шлюзове, използвани за движение на персонала, са отделени от тези, използвани за движението на материали. В случай че това не е практично, се обмисля времево разделяне на движенията (персонал/материали) по процедури. Въздушните шлюзове се продухват ефективно с филтриран въздух, за да се гарантира поддържане на съответния клас на чистото помещение. В последната си част въздушният шлюз в „почивен“ режим отговаря на същия клас чистота (брой на жизнеспособните частици и общо количество частици) като на чистото помещение, към което въвежда. Желателно е наличието на отделни помещения за смяна на облеклото при влизане и излизане от зони от клас В. В случай че това не е практично, се обмисля времево разделяне на действията (влизане/излизане) по процедури. В случай че рискът от замърсяване е висок, се използват отделни помещения за смяна на облеклото при влизане и излизане от производствените зони.

III.2.5. При проектирането на въздушните шлюзове се вземат предвид следните аспекти:

- въздушни шлюзове за персонала ⁽⁵⁾: по принцип съоръжения за измиване на ръцете се осигуряват само на първия етап от съблекалните и не се придвиждат в съблекалните с директен достъп до зони клас В;
- въздушни шлюзове за материали ⁽⁶⁾: въздушните шлюзове и отворите за преминаване са така конструирани, че да защитават околната среда от по-висок клас, например чрез ефективно промиване с активно подаване на филтриран въздух.

Вратите за вход и изход на отворите за преминаване и въздушните шлюзове (за материали и персонал) не трябва да се отварят едновременно. При въздушните шлюзове, които въвеждат в зони от клас А и зони от клас В, се използва система за вътрешно заключване. При въздушните шлюзове, които въвеждат в зони от клас С и зони от клас D, са налични най-малко системи за визуално и/или звуково предупреждаване. В случай че има изискване за поддържане на разделност, се придвижва забавяне между отварянето и затварянето на заключващите се врати.

⁽⁵⁾ За целите на настоящото приложение „въздушни шлюзове за персонала“ означава зона с повишена чистота, която се използва за влизане на персонала (например от зона клас D към зона клас С и от зона клас С към зона клас В).

⁽⁶⁾ За целите на настоящото приложение „въздушни шлюзове“ означава зона за пренос на материали и оборудване.

III.3. **Барьерни технологии**

III.3.1. Изолаторите и барьерните системи за ограничаване на достъпа са конструирани и свързани с тях процеси са предвидени така, че да се осигури защита чрез отделяне на средата от клас А от средата на заобикалящото помещение. Опасностите, свързани с внасянето или изнасянето на предмети по време на преработка, се свеждат до минимум чрез прилагане на подходящи технологии или валидирани системи.

III.3.2. Използваните технологии и процеси са така проектирани, че да гарантират поддържане на подходящи условия в критичната зона с оглед предпазване на изложения продукт по време на операциите.

а) Изисквания за изолаторите:

- откритите изолатори са така проектирани, че да гарантират условия от клас А със защита от първи въздух в критичната зона и еднопосочен въздушен поток, който се придвижва над и встрани от незащитените продукти по време на обработка;
- закритите изолатори са така проектирани, че да гарантират условия от клас А с достатъчна защита за незащитените продукти по време на обработка. Допуска се в закрити изолатори, в които се извършват опростени операции, въздушният поток да не бъде изцяло еднопосочен. Въпреки това не следва да бъде налице турбулентен въздушен поток ⁽⁷⁾, който може да повиши риска от замърсяване на незащитения продукт. В случай че преработвателните линии са поместени в затворени изолатори, се осигуряват условия от клас А със защита от първи въздух в критичната зона и еднопосочен въздушен поток, който се придвижва над и встрани от незащитените продукти по време на обработка;
- изолатори с отрицателно налягане се използват само когато се счита за изключително важно продуктът да се изолира (например радиофармацевтични продукти) и се прилагат специални мерки за контрол на риска, за да се гарантира, че критичната зона не е компрометирана.

б) Изисквания за барьерни системи за ограничаване на достъпа: барьерните системи за ограничаване на достъпа са така проектирани, че да гарантират условия от клас А с еднопосочен въздушен поток и защита от първи въздух в критичната зона. Поддържа се положителен въздушен поток от критичната зона към помощната фоновата среда.

III.3.3. Фоновата среда на изолаторите или барьерните системи за ограничаване на достъпа осигурява свеждане до минимум на риска от пренос на замърсяване.

а) Изисквания за изолаторите:

- прилаганата класификация на фоновата среда се базира на оценка на риска и е обоснована като част от стратегията за контрол на замърсяването. Фоновата среда на откритите изолатори по правило отговаря най-малкото на клас С. Фоновата среда на закритите изолатори отговаря най-малкото на клас D;
- едни от най-важните съображения, които да се отчетат, когато се прави оценка на изолатор за целите на стратегията за контрол на замърсяването, включват програмата за биологично обеззаразяване, степента на автоматизация, въздействието на манипулациите с ръкавици, които потенциално може да компрометират защитата с първи въздух в критични точки от процеса, въздействието на потенциална загуба на бариера/цялост на ръкавиците, използваните механизми за пренос и дейности като настройване и поддръжка, при които може да се наложи вратите да се отворят преди окончателното биологично обеззаразяване на изолатора. В случаите, в които са установени допълнителни рискове за процеса, се използва фоновата среда от по-висок клас, освен ако в стратегията за контрол на замърсяването не са представени основателни аргументи против подобно решение;
- изследва се движението на въздушния поток при границите на откритите изолатори, за да се докаже, че не навлиза въздух.

⁽⁷⁾ За целите на настоящото приложение „турбулентен въздушен поток“ означава въздух, който не е еднопосочен. Турбулентният въздушен поток в чистите помещения трябва да ги продухва чрез комбиниране на посоките на движение и да гарантира, че се поддържа приемливо качество на въздуха.

- б) Изисквания за бариерни системи за ограничаване на достъпа: фоновата среда за бариерни системи за ограничаване на достъпа, използвани за асептична подготовка, отговаря най-малко на клас В и се изследват моделите на движение на въздушния поток, за да се докаже, че не навлиза въздух по време на намесите, включително при отваряне на вратите, ако е приложимо.

III.3.4. За системите с ръкавици (както за изолатори, така и за бариерни системи за ограничаване на достъпа) се използват материали, които са с подходяща механична и химична устойчивост. В рамките на стратегията за контрол на замърсяването се определя честота за подмяна на ръкавиците.

- а) Изисквания за изолаторите:

- системата от ръкавици се изпитва за изтичане, като се прилага методология, която е подходяща за предвидената употреба и за свързаните с нея рискове. Такова изпитване се провежда на точно определени интервали. По правило минималната честота на провеждане на изпитването за цялост на ръкавиците е в началото и в края на всяка партида или кампания. В зависимост от продължителността на кампанията може да се наложи провеждане на допълнително изпитване за цялост на ръкавиците.

Проследяването на целостта на ръкавиците включва визуална проверка при всяка употреба и след всяка манипулация, която може да засегне целостта на системата.

При ръчно извършваните дейности по асептична подготовка (например операторът ръчно смесва съдържимото, пълни, поставя и/или запечатва отворена опаковка със стерилен продукт), чрез които се произвеждат единични артикули или малки партии, честотата на проверката за цялост може да се определи въз основа на други критерии като начало и край на всяка производствена сесия;

- на точно определени интервали се извършва изпитване за цялост/изтичане на изолаторните системи.
- б) Изисквания за бариерни системи за ограничаване на достъпа: ръкавиците, използвани в зоната от клас А, се стерилизират преди поставяне и се стерилизират или ефективно се обеззаразяват биологично чрез валидиран метод преди всяка производствена кампания. При излагане на фоновата среда по време на операцията след всяко излагане се провежда дезинфекция, като се спазва одобрена методология. Ръкавиците се проверяват визуално при всяка употреба, а на редовни интервали се провежда и изпитване за цялост.

III.3.5. Методите за обеззаразяване (почистване и биологично обеззаразяване и, когато е приложимо, инактивиране за биологични материали) надлежно се документират. Процесът по почистване, преди да се премине към етапа на биологично обеззаразяване, е от съществено значение, тъй като всякакви потенциални остатъци може да попречат на ефективността на процеса по обеззаразяване. Доказва се, че използваните агенти за почистване и биологично обеззаразяване не оказват неблагоприятно въздействие върху продукта, произвеждан в бариерните системи за ограничаване на достъпа или в изолатора.

- а) Изисквания за изолаторите: процесът по биологично обеззаразяване на вътрешността е автоматизиран, валидиран и контролиран в рамките на зададени параметри за цикъла и включва спороциден агент в подходяща форма (например газообразен или под формата на пара). Ръкавиците са с подходяща дължина и с отделни пет пръста, за да се гарантира контакт с агента. Резултатът от използваните методи (почистване и спороцидно биологично обеззаразяване) трябва да бъде пълна липса на жизнеспособни микроорганизми по вътрешните повърхности и в критичната зона на изолатора.
- б) Изисквания за бариерни системи за ограничаване на достъпа: спороцидната дезинфекция включва рутинно прилагане на спороциден агент чрез метод, който е валидиран и доказано включва без изключение всички части от вътрешните повърхности и гарантира подходяща среда за асептична подготовка.

III.4. Квалификация на чистите помещения и оборудването за чист въздух

III.4.1. Чистите помещения и оборудването за чист въздух, като елементите за еднопосочен въздушен поток ⁽⁸⁾, бариерните системи за ограничаване на достъпа и изолаторите, използвани при производството на стерилни продукти/асептично производство, се квалифицират в съответствие с изискуемите характеристики на средата. Всяка производствена операция изисква съответно ниво на чистота на средата в работно състояние, за да се сведе до минимум рискът от замърсяване на продуктите или материалите, с които се борава. Поддържа се също така подходящо ниво на чистота в режими „почивен“ и „работен“.

III.4.2. Чистите помещения и оборудването за чист въздух се квалифицират съгласно приложение V. Чрез квалификацията на чистите помещения и оборудването за чист въздух се оценява степента на съответствие на годното чисто помещение или оборудване за чист въздух със съответните изисквания по отношение на предвидената употреба ⁽⁹⁾. Следното е част от изискванията за квалификацията (когато е от значение за проектирането/експлоатацията на инсталацията):

- изпитване за изтичане и цялост на инсталираната филтърна система;
- изпитване на въздушния поток — обем и скорост;
- изпитване за разлика във въздушното налягане;
- изпитване за установяване посоката на въздушния поток и онагледяване;
- замърсяване с микроби, носени по въздуха, и такива по повърхностите;
- изпитване за температурни параметри;
- изпитване за относителна влажност;
- изпитване за способност за улавяне на замърсители;
- изпитване за изтичане.

III.4.3. Класификацията на чистите помещения е част от тяхната квалификация. Чрез класификацията на чистите помещения нивото на чистота на въздуха се оценява чрез измерване общата концентрация на частици. Дейностите по класификация се насочват и провеждат така, че да се предотвратят всякакви въздействия върху процеса или качеството на продукта. Така например първоначалната класификация се извършва при симулирани операции, а повторната класификация се извършва при симулирани операции или при симулация на асептичен процес.

III.4.4. При класификацията на чистите помещения се измерва общото количество частици, чиито размери се равняват на или надхвърлят 0,5 и 5 µm. Измерването се провежда както в „почивен“ режим, така и по време на симулирани операции в съответствие с граничните стойности в таблица 1.

- „Почивен“ режим е състоянието, при което инсталирането на всички съоръжения за комунални услуги е завършено, включително е налице функционираща ОВК система, като основното производствено оборудване е монтирано съгласно спецификациите, но не е задействано и не пристъпва персонал.
- Общите ограничения за частиците, посочени в таблица 1 за „почивен“ режим, трябва да се постигнат след период на „изчистване“ при приключване на операциите и почистване на линията/дейности по почистване. Продължителността на периода на „изчистване“ (ориентиrowъчна продължителност под 20 минути) се определя по време на квалификацията на помещенията, да се документира и спазва по време на процедурите с оглед възстановяване на приемливо равнище на чистота, ако последното бъде нарушено по време на работа.

⁽⁸⁾ За целите на настоящото приложение „елемент за еднопосочен въздушен поток“ означава шкаф, в който се доставя филтриран еднопосочен въздушен поток. Понятието е взаимозаменяемо с „елемент за ламинарен въздушен поток“.

⁽⁹⁾ Отбелязва се, че процесът по квалификация на чистите помещения е различен от мониторинга на околната среда.

- „Работен“ режим е състоянието, при което инсталирането на чистото помещение е завършено, налице е напълно функционална ОВК система, оборудването е монтирано и функциониращо съгласно задания от производителя режим на работа и са налице максимален брой лица от персонала, които изпълняват или симулират рутинна оперативна дейност.

Таблица 1

Максимална допустима обща концентрация на частици за целите на класифицирането

Клас	Максимален общ допустим брой $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Максимален общ допустим брой $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	в „почивен“ режим	в „работен“ режим	в „почивен“ режим	в „работен“ режим
A	3 520	3 520	не е определен ⁽¹⁾	не е определен ⁽¹⁾
B	3 520	352 000	не е определен ⁽¹⁾	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	Не е предварително зададен ⁽²⁾	29 300	Не е предварително зададен ⁽²⁾

⁽¹⁾ Може да се разгледа възможност за класификация, включваща частици от $5 \mu\text{m}$, ако това е указано в стратегията за контрол на замърсяването или е видно от историческите тенденции.

⁽²⁾ При клас D не са зададени предварително гранични стойности в „работен“ режим. Когато е приложимо производителят определя гранични стойности в „работен“ режим въз основа на оценката на риска и данните от рутинните дейности.

- III.4.5. За целите на класификацията на чистите помещения се спазва минималният брой места за вземане на проби и разположението на въпросните, установени в ISO 14644, част 1. По отношение на зоната за асептична подготовка и фоновата среда (съответно зони от клас A и клас B) трябва да се обмисли и дали да не се въведат допълнителни места за вземане на проби с оглед на рисковете, като на оценка се подложат всички критични зони на обработка, като мястото на пълнене и купите със запушалки на опаковките. Критичните места за обработка се определят въз основа на документирана оценка на риска и при отчитане на процесите и операциите, които ще се извършват в съответната зона.

- III.4.6. Скоростта на въздуха, доставен посредством системи за еднопосочен въздушен поток, ясно се обосновава в протокола за квалификация, включително избраното място, на което се измерва скоростта на въздушния поток. Скоростта на въздуха е проектирана, измервана и поддържана по такъв начин, че да се гарантира, че съответното еднопосочно движение на въздуха осигурява защита на продукта и откритите компоненти на работната станция (например местата, на които се извършват високорискови операции и/или където компонентите са незащитени). Системите за еднопосочен въздушен поток осигуряват хомогенна скорост на движение на въздуха в рамките на $0,36\text{—}0,54 \text{ m/s}$ (препоръчителна стойност) в работната позиция, освен ако в стратегията за контрол на замърсяването не е налице научна обосновка в подкрепа на друг подход. Установеното при проверките с онагледяване на въздушния поток трябва да съответства на отчетените данни за скоростта на движение на въздуха.

- III.4.7. Нивото на замърсяване с микроби в чистите помещения се определя като част от процеса по квалификация на чистото помещение. Броят на местата за вземане на проби се определя въз основа на документирана оценка на риска и резултатите, получени при класификацията на чистото помещение, на проверките с онагледяване на въздушния поток и при отчитане на процесите и операциите, които ще се извършват в зоната. Максималните стойности на микробно замърсяване по време на квалификацията на всеки от класовете са посочени в таблица 2. Квалификацията се провежда както в „почивен“, така и в „работен“ режим.

Таблица 2

Максимални допустими нива на микробно замърсяване по време на квалификацията

Клас	Проби от въздуха CFU (°)/m ³	Петрита за уталожени частици от въздуха (диаметър 90 mm) CFU/4 часа (°)	Контактни петрита (диаметър 55 mm) CFU/петри
A	Без растеж		
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

(°) За целите на настоящото приложение „единица образуваща колония“ или „CFU“ означава единична установима колония, която произхожда от един или повече микроорганизми. Единичните, образуващи колония, обикновено се посочват като CFU на ml за течни проби, CFU на m³ за проби от въздух и CFU на проба за проби, уловени в твърда среда, като петрита за уталожени частици от въздуха или контактни петрита.

(°) Петритата за уталожени частици от въздуха трябва да останат открити през цялото време, докато се извършват операциите, и да се сменят на изискуемите интервали след не повече от 4 часа. Продължителността на експозицията трябва да се определи въз основа на изследвания на улавянето и трябва да бъде такава, че да не се стига до изсъхване на хранителната среда.

Бележка 1: всички методи, посочени за конкретен клас в таблицата, се използват при квалификация на зоната от въпросния клас. В случай че не бъде приложен някой от указаните в таблицата методи или вместо него е приложен алтернативен такъв, то избраният подход надлежно се обосновава.

Бележка 2: в целия документ посочените гранични стойности са в CFU (единици, образуващи колония). В случай че се използват различни или нови технологии, при които резултатите не се посочват в CFU, производителят научно обосновава следваните гранични стойности и, когато е възможно, ги приравнява и към CFU.

Бележка 3: за целите на квалификацията на работното облекло се използват граничните стойности за контактни петрита и намазка от ръкавици в таблица 6.

Бележка 4: Прилаганите методи за вземане на проби не трябва да пораждаат риск от замърсяване на производствените операции.

III.4.8. Чистите помещения и оборудването за чист въздух периодично се подлагат на повторна квалификация при спазване на разписани процедури. Повторната квалификация включва най-малко следното:

- класификация на чистите помещения (обща концентрация на частици);
- изпитване за цялост на крайните филтри;
- измерване на обема на въздушния поток;
- проверка на разликата във въздушното налягане в отделните помещения;
- изпитване за скорост на движение на въздуха: това изпитване е задължително за зоните на пълнене с едноросочен въздушен поток (например при пълнене на крайно стерилизирани продукти или във фоновата среда на помещения от клас А и при бариерни системи за ограничаване на достъпа). В случаите на зоните от клас В, С и D провеждането на изпитването за скорост на движение на въздуха се базира на оценка на риска, която се документира като част от стратегията за контрол на замърсяването. При класовете, където не е налице едноросочен въздушен поток, вместо изпитване на скоростта се провежда изпитване за способност за улавяне на замърсители.

III.4.9. Максималният времеви интервал между процедурите по квалификация на зоните от класове А и В е 6 месеца, докато максималният времеви интервал между процедурите по квалификация на зоните от класове С и D е 12 месеца.

Освен това след приключване на корективно действие, изпълнено с цел привеждане в съответствие на дадено оборудване или помещение, както и след смяна съответно на оборудване, помещения или процес се провежда надлежно повторна квалификация, състояща се като минимум от посочените по-горе изпитвания. Примери за промените, за които се изисква повторна квалификация, включват прекъсването на движението на въздуха, което се отразява на функционирането на инсталацията, промяна в проекта на чистото помещение или на зададените работни параметри на ОВК системата или дейности по поддръжка, които засягат функционирането на инсталацията (например промяна на крайните филтри).

III.5. Дезинфекция

- III.5.1. Специално внимание се обръща на дезинфекцията на чистите помещения. Конкретно чистите помещения щателно се почистват и дезинфекцират в съответствие с разписана програма. Използва се повече от един дезинфекциращ агент, за да се гарантира, че когато действието им е различно, комбинираното им приложение е ефективно срещу бактерии и гъбички. При дезинфекция периодично се използва и спороциден агент. Редовно се извършва проследяване, за да се оцени доколко ефективна е програмата за дезинфекция и да се установят евентуални промени във вида на микробната флора (например организми, устойчиви на понастоящем прилагания режим на дезинфекция).

За да може дезинфекцията да е ефективна, е необходимо предварително да се изчисти и премахне замърсяването от повърхностите. Освен това в някои случаи, за да бъде ефективно премахнат остатъчен дезинфектант, се прилага процес по почистване.

- III.5.2. Процесът на дезинфекция се валидира. Изследванията с цел валидиране демонстрират пригодността и ефективността на дезинфектантите по конкретния начин, по който се използват, както и върху конкретния материал на повърхността или представителния материал, ако има основания за това, като следва и да сочат данни в подкрепа на използваните в момента срокове на годност на приготвените разтвори.

- III.5.3. Дезинфектантите и почистващите препарати, използвани в зони от клас А и клас В, трябва да бъдат стерилни преди употреба. Възможно е да е налице изискване дезинфектантите, използвани в зони от клас С и клас D, също да са стерилни, ако е предвидено в стратегията за контрол на замърсяването. В случаите, в които дезинфектантите и почистващите препарати се разреждат/приготвят от производителя на стерилните продукти, то това се изпълнява по начин, който не допуска замърсяване, а препаратите да се следят за микробно замърсяване. Разтворите се съхраняват в предварително почистени съдове (и когато е необходимо – стерилизирани) и се съхраняват само за указания срок. В случай че дезинфектантите и почистващите препарати се предоставят готови, то резултатите в сертификати за проведен анализ или съответствие може да се приемат, но след успешно завършила квалификация (квалификация) на съответния доставчик.

- III.5.4. В случаите, в които се извършва фумигация или дезинфекция с пара (например пари на водороден пероксид) на чистите помещения и свързаните с тях повърхности, то ефективността на използваните фумигационен агент и дисперсионна система трябва да бъде ясно представена и валидирана.

РАЗДЕЛ IV

ОБОРУДВАНЕ

- IV.1. Осигурява се налице подробно писмено описание на конструкцията на оборудването (включително диаграми на процесите и инструментариума, когато е приложимо). Това описание е част от първоначалния пакет за квалификация и регулярно се актуализира.

- IV.2. Изискванията за мониторинг на оборудването се определят като част от квалификацията. На случаите, свързани с получени предупредителни сигнали при процесите или оборудването, се обръща внимание и те се подлагат на оценка на тенденциите. Честотата на оценка на получените предупредителни сигнали се определя спрямо това доколко са критични въпросите (като критичните предупредителни сигнали се анализират незабавно).

- IV.3. Доколкото е възможно оборудването, инсталациите и пособията са така проектирани и монтирани, че да е възможно операции, поддръжка и ремонт да се извършват извън чистите помещения. В случай че се налага в самото чисто помещение да се извърши поддръжка и не е възможно да се запазят изискуемите нива на чистота и/или асептика, се вземат предпазни мерки като ограничаване достъпа до работната зона само до определен персонал, разработване на ясно разписани работни протоколи и процедури за поддръжка. Освен това се обмисля извършването на допълнително почистване, дезинфекция и мониторинг на околната среда. В случай че се налага стерилизиране на оборудването, то, когато е възможно, това се изпълнява след приключване на повторното сглобяване.

- IV.4. Процесът на почистване се валидира, при което следва да се докаже, че е в състояние да премахва всякакви остатъци или замърсители, които биха се отразили негативно на ефективността на използвания агент за дезинфекция, както и да свежда до минимум замърсяването на продукта с химикали, микроби и частици по време на процеса и преди дезинфекция.

- IV.5. При асептичните процеси се стерилизират и частите, които влизат в пряк и непряк контакт с продукта. За целите на спазването на това изискване „части, които влизат в пряк контакт с продукта“ са онези части на оборудването, през които преминава продуктът, като игли или помпи за пълнене, докато „частите, които влизат в непряк контакт с продукта“ са онези части от оборудването, които не влизат в контакт с продукта, но е възможно да влязат в контакт с други стерилизирани повърхности, чиято стерилност е от решаващо значение за общата стерилност на продукта (например стерилизирани елементи като купи за запушалки и водачи, както и стерилизирани компоненти).
- IV.6. Цялото оборудване, като стерилизатори, системи за третиране на въздуха (включително филтриране на въздуха) и системи за вода, се подлага на квалификация, мониторинг и планирана поддръжка. След приключване на поддръжката то преминава одобрение, преди да започне да се използва отново.
- IV.7. В случаите, в които ще се извършва непланирана поддръжка на оборудването, която е от критично значение за стерилността на продукта, то следва да се проведе и документира оценка на потенциалното въздействие върху стерилността на продукта.
- IV.8. Конвейерната лента не трябва да преминава през помещения от клас А или В и производствена зона от по-нисък клас чистота на въздуха, освен ако не се стерилизира непрекъснато (например през стерилизационен тунел).
- IV.9. Броячите за частици, включително епруветките за взимане на проби се подлагат на квалификация. Препоръчаните от производителя спецификации се спазват по отношение на диаметъра на епруветката и радиусите на огъване. Епруветките обикновено не следва да са по-дълги от 1 m, освен ако са налични основания за различна дължина, а броят на огъванията трябва да е сведен до минимум. За целите на класификацията се използват преносими броячи за частици с къси епруветки. При системите с еднопосочен въздушен поток се използват системи за изокINETИЧНИ глави за взимане на проби⁽¹⁰⁾. Те следва да бъдат правилно ориентирани и поставени възможно най-близо до критичното местоположение, за да се гарантира, че пробите са представителни.

РАЗДЕЛ V

СЪОРЪЖЕНИЯ ЗА КОМУНАЛНИ УСЛУГИ

V.1. Общи изисквания

- V.1.1. Видът и степента на мерките за контрол, които се упражняват върху съоръженията за комунални услуги, са съизмерими с риска за качеството на продукта, свързан със съответното съоръжение. Въздействието на съоръжението за комунални услуги върху качеството на продукта се преценява чрез оценка на риска и се документира като част от стратегията за контрол на замърсяването.

Следните съоръжения за комунални услуги могат да се разглеждат основно като придружени от по-висока степен на риск:

- съоръжения за комунални услуги, които са в директен контакт с продукта, например вода за измиване и плакнене, газове и пара за стерилизация;
- материали, които влизат в контакт и впоследствие стават част от продукта;
- контактни повърхности, които влизат в контакт с продукта;
- съоръжения за комунални услуги, които оказват директно влияние на продукта по друг начин.

- V.1.2. Съоръженията за комунални услуги се проектират, монтират, квалифицират, експлоатират, поддържат и следят по такъв начин, че да се гарантира, че системата, доставяща услугата, функционира спрямо очакванията.

- V.1.3. Резултатите за критичните параметри и критичните характеристики за качество на високорисковите съоръжения за комунални услуги редовно се подлагат на анализ на тенденциите, за да се гарантира, че капацитетът на системата се поддържа на подходящо ниво.

⁽¹⁰⁾ За целите на настоящото приложение „системи за изокINETИЧНИ глави за взимане на проби“ означава глава за взимане на проби, проектирана така, че да оказва възможно най-малко смущения във въздуха, така че в дюзата да влязат същите частици, които биха преминали през зоната, ако нямаше дюза (т.е. условия на пробовземане, при които средната скорост на въздуха, който влиза през отвора на сондата за взимане на проба, е почти същата (± 20 процента) като средната скорост на въздушния поток на въпросното място).

V.1.4. През целия жизнен цикъл на системата, доставяща комуналната услуга, се води документация за нея, като документацията включва чертежи и схематични диаграми, строителни материали и спецификации на системата. По правило важната информация се отнася до характеристики като:

- посока на оттичане, наклон, диаметър и дължина на тръбите;
- данни за резервоара и съда;
- клапани, филтри, сифони, проби и пунктове за използване.

V.1.5. В чистите помещения не трябва да има тръби, канали и други съоръжения за комунални услуги. Ако това не може да се избегне, те са инсталирани по начин, който да предотвратява формирането на влгъбнатини и на запечатани кухини и повърхности, които са трудни за почистване. Инсталирането е такова, че да позволява почистване и дезинфекция на външните повърхности на тръбите.

V.2. Системи за вода ⁽¹⁾

V.2.1. Системите за вода и разпределителните системи се проектират, конструират, монтират, пуснат в експлоатация, подлагат на квалификация, следят и поддържат така, че да не се допуска микробиологично замърсяване и да се гарантира надежден източник на вода с подходящо качество. По-специално следва да се вземат мерки за свеждане до минимум на риска от присъствие на частици, микробно(а) замърсяване/пролиферация и ендотоксини/пирогени (например тръбите да са с такъв наклон, че да осигуряват пълно оттичане и да се избягват слепи краища ⁽¹²⁾). Когато в системата са включени филтри, се отделя специално внимание на проследяването и поддръжката им.

V.2.2. Системите за вода се квалифицират и валидират, за да се докаже, че поддържат подходящи нива на физичен, химичен и микробиологичен контрол, като се отчита и въздействието на сезонните промени.

V.2.3. В тръбите, изграждащи водопреносната система, се поддържа силен воден дебит, за да се сведе до минимум рискът от микробна адхезия и впоследствие развитие на биофилм. Дебитът се определя при квалификацията и се следи редовно.

V.2.4. Водата за инжекции (ВИ) се произвежда от вода, която отговаря на спецификациите, определени в хода на квалификацията, и която се съхранява и разпространява по начин, свеждащ до минимум риска от развитие на микроби (например при постоянна циркулация при температура над 70 °C). Освен това водата за инжекции се произвежда чрез дестилация или чрез процес по пречистване, еквивалентен на дестилацията, като например обратна осмоза, съчетана с други подходящи техники като електродейонизация (EDI), ултрафилтрация и нанофилтрация.

V.2.5. В случаите, в които резервоарите за съхранение на ВИ са снабдени при отворите с хидрофобни филтри, задържащи бактерии, то самите филтри не трябва да бъдат източник на замърсяване, а целостта им трябва да се подлага на проверка преди монтаж и след употреба. Въвеждат се мерки за контрол, за да се предотврати образуването на кондензация по филтъра (например чрез нагряване).

V.2.6. С цел свеждане до минимум на риска от образуване на биофилм системите за вода се стерилизират, дезинфекцират или регенерират при спазване на предварително определен график и като корективно действие след евентуално получаване на резултати, които са извън граничните стойности или не отговарят на спецификациите. След дезинфекция на системата за вода с химични агенти се провежда валидирана процедура по изплакване/промиване. Освен това водата се изпитва след дезинфекция/регенерация. Резултатите от изпитването за наличие на химични вещества се проверяват, преди системата за вода да започне да се използва отново, а резултатите за наличие на микробиологично замърсяване/ендотоксини се проверяват за съответствие със спецификацията и се одобряват, преди да се премине към сертифициране/освобождаване на партидите, произведени с вода от системата.

⁽¹⁾ За целите на настоящото приложение „система за вода“ означава система за осигуряване, съхранение и разпространение на вода, която обикновено отговаря на конкретен клас по съответната фармакопея (например пречистена вода и вода за инжекции (ВИ)).

⁽¹²⁾ За целите на настоящото приложение „слепи краища“ означава дължина на тръба без циркулация (в която течността може да остане статична), която е по-голяма от 3 вътрешни диаметра на тръбата.

- V.2.7. Провежда се редовен текущ химичен и микробиологичен мониторинг на системата за вода, за да се гарантира, че водата продължава да отговаря на формулираните във фармакопеята очаквания. Равнищата за предупреждение се основават на данните от първоначалната квалификация и след това периодично се подлагат на преоценка спрямо данни, получени при последващи процедури по повторна квалификация, рутинно проследяване и проверки. Данните от текущия мониторинг се подлагат на анализ, за да се установи евентуално наличие на негативни тенденции в резултатите от системата. Планове за вземане на проби се основават на данните от квалификацията, предвиждат такива места за вземане на проби, при които може да възникнат най-лошите възможни случаи, и гарантират, че всеки ден се взема поне една представителна проба от водата, използвана в производствения процес, както и всяко друго допълнително изискване, което може да е необходимо в съответствие със стратегията за контрол на замърсяването. Програмите за вземане на проби включват всички изходи и пунктове на използване и се провеждат на точно определен интервал, за да се гарантира, че редовно се получават за анализ представителни проби от водата.
- V.2.8. Отклоненията в равнищата за предупреждение се документират и анализират, както и се включва проверка, която да установява дали отклонението е еднократно (изолирано) явление, или резултатите сочат негативна тенденция или влошаване състоянието на системата. Всяко отклонение при границите за предприемане на действие се подлага на проверка, за да се установят вероятните първопричини и потенциалното въздействие върху качеството на продуктите и производствените процеси в резултат от използване на водата.
- V.2.9. Системите за ВИ включват системи за постоянен мониторинг като общ органичен въглерод (Total Organic Carbon, TOC) и проводимост, тъй като те дават по-добра представа за цялостното представяне на системата, отколкото ако се вземат единични проби. Местоположенията на сензорите се определят в зависимост от риска.
- V.2.10. Водата, използвана в производството, отговаря на изискванията на актуалната монография от съответната фармакопея.

V.3. **Пара, използвана като пряк стерилизиращ агент**

- V.3.1. Водата, която се подава към генератора за чиста пара (пречистена пара), се пречиства по подобаващ начин. Генераторите за чиста пара се проектират, квалифицират и експлоатират по начин, който гарантира, че качеството на получената пара отговаря на определените нива по отношение на химични агенти и ендотоксини.
- V.3.2. Парата, използвана като пряк стерилизиращ агент, е с подходящо качество и не съдържа добавки в нива, които биха причинили замърсяване на продукта или оборудването. При генераторите, които осигуряват чиста пара, използвана за пряка стерилизация на материали или повърхности, които влизат в контакт с продукта (например автоклави за стерилизация на порьозни материали), парният кондензат трябва да съответства на актуалната монография за ВИ на съответната фармакопея (за парния кондензат не е задължително изпитването за микробно замърсяване). Спазва се подходящ график за вземане на проби, за да се гарантира, че редовно се получават за анализ представителни проби от чистата пара. Останалите аспекти, свързани с качеството на чистата пара, използвана за стерилизация, се оценяват периодично спрямо валидирани параметри, включително некондензиращи газове, коефициент на сухота и прегрятоост.

V.4. **Газове и вакуумни системи**

- V.4.1. Газовете, които влизат в пряк контакт с продукта/повърхностите на първичната опаковка, са с подходящо качество по отношение на съдържанието на химични вещества, частици и микроби. Всички относими параметри, включително маслено и водно съдържание, са точно определени, като се отчитат предназначението и видът на газа, проектирането на генериращата газ система и, когато е приложимо, са в съответствие с актуалната монография на съответната фармакопея или с изискванията за качество на продукта.

- V.4.2. Газовете, използвани при асептични процеси, се филтрират през стерилизиращ филтър ⁽¹³⁾ (с номинален размер на порите от 0,22 µm) при пункта на използване. В случай че филтърът се използва на база партиди (например за филтриране на газ, използван при покритието на асептично напълнени продукти) или като филтър при отвор на съд, в който се съдържа продуктът, то резултатите от изпитването за цялост се анализират като част от процеса по сертифициране/освобождаване на партидите. В случай че след крайния стерилизиращ филтър се намират тръбопроводи или тръбни системи за пренос, то те се стерилизират. В случай че в процеса се използват газове, то периодично в пункта на използване се провежда микробен мониторинг на газа.
- V.4.3. В случаите, в които обратният поток от вакуумните системи или системите под налягане поражда потенциален риск за продукта, то трябва да е (са) налице механизъм(и) за предотвратяване на обратния поток, докато вакуумната система или системата под налягане е изключена.
- V.5. **Системи за нагряване и охлаждане и хидравлични системи**
- V.5.1. Основните видове оборудване, свързани с хидравлични, нагряващи и охлаждащи системи, следва при възможност да се намират извън помещението за пълнене. Трябва да са налице удачни мерки за контрол, за да се предотврати изтичане и/или кръстосано замърсяване, свързано с течностите в системата.
- V.5.2. Въвеждат се подходящи системи, за да се гарантира, че всеки теч от тези системи, който може да представлява риск за продукта, се открива (например система за индикация на течове).

РАЗДЕЛ VI

ПЕРСОНАЛ

- VI.1. Производителят гарантира, че е налице достатъчен персонал с подходяща квалификация, преминал подходящо обучение и с подходящ опит в производството и изпитването на стерилни продукти и всяка от конкретните производствени технологии, използвани в производствените операции в обекта.
- VI.2. В чистите помещения присъства минимален брой най-необходим персонал. Максималният брой оператори в чистите помещения се определя и се документира. При дейности като първоначалната квалификация и симулацията на асептичен процес максималният брой оператори, които могат да присъстват в чистото помещение, бива обстойно прегледан, така че да не се компрометира осигуряването на стерилност.
- VI.3. Целият персонал, включително ангажираният с почистването, поддръжката и мониторинга, както и осъществяващият достъп до чистите помещения, преминава редовни обучения относно аспекти, важни за производството на стерилни продукти/асептичното производство, включително относно работното облекло, основните принципи на микробиологията и хигиената, като е необходимо да се отдели по-специално внимание на практиките в чистите помещения, контрола на замърсяването, асептичните техники и защитата на стерилните продукти (за операторите с достъп до чисти помещения от клас B и/или извършващи дейности в помещения от клас A), както и какво би било потенциалното влияние върху третираните животни, ако продуктът не отговаря на изискуемите спецификации за качество. Нивото на обучение се преценява въз основа на критичността на функцията и зоната, в която работи персоналят.
- VI.4. Персоналът, който има достъп до зони от класове A и B, трябва да бъде обучен за ползване на асептично облекло и прилагане на асептични работни практики. Спазването на процедурите за асептично работно облекло се потвърждава чрез оценка, преди служителите да започнат да изпълняват функциите си, и се подлага на периодична преоценка (поне веднъж годишно). Този процес по оценяване включва както визуална оценка, така и такава за наличие на микроби (като се следят места като пръстите на ръкавиците, предмишниците, гърдите и качулката (лицева маска/лицев щит).

⁽¹³⁾ За целите на настоящото приложение „стерилизиращ филтър“ означава филтър, който след подходящо валидиране е в състояние да отстрани определен микробен замърсител от течност или газ, като в резултат се получава стерилен продукт. Порите на тези филтри обикновено са с размер от 0,22 µm или по-малки.

- VI.5. Неконтролиран достъп до зони от класове А и В, където се или ще се извършват асептични операции, осъществява само персонал с необходимата квалификация, който е преминал оценка на работното облекло и е участвал в успешно проведена симулация на асептичен процес.

Неквалифициран персонал не трябва да влиза в чисти помещения от клас В или клас А, докато в тях се извършва дейност. Ако това се налага в извънредни случаи, производителите въвеждат писмени процедури, описващи процеса, по който неквалифициран персонал може да влиза в зони от класове А и В. Упълномощен представител на производителя осъществява надзор над неквалифицирания персонал по време на дейностите и оценява как се отразяват въпросните дейности върху чистотата на зоната. Достъпът на тези лица се оценява и документира.

- VI.6. Въвежда се процес за забрана на персонала да извършва дейност, която се базира на аспекти като текуща оценка и/или идентифициране на неблагоприятни тенденции чрез програмата за следене на персонала и/или след извеждане на заключения след неуспешна симулация на асептичен процес. Ако операторът получи забрана за извършване на дейност, той преминава повторно обучение и квалифициране, преди да бъде допуснат до участие в асептични практики. Повторната квалификация на оператори, които осъществяват достъп до помещения от клас В или извършват дейност в помещения от клас А, включва и участие в успешно проведена симулация на асептичен процес.

- VI.7. Спазването на високи норми на лична хигиена е от изключително значение. Когато съответният персонал обяви здравословно състояние, което може да породи непредвидена микробиологична опасност, или то стане очевидно по друг начин, достъпът до производствената или контролната зона се забранява. Заболяванията и действията, които следва да се предприемат по отношение на персонала, който може да породи микробиологична опасност, се преценяват от определено компетентно лице и се разписват в процедури.

- VI.8. В чистите зони не се допуска персонал, зает с боравенето с/обработването на материали от човешки/животински произход или култури от микроорганизми, които не се използват в текущия производствен процес, или зает с други дейности, които може да окажат негативно въздействие върху качеството на продукта (например микробно замърсяване), освен ако не се следват ясно разписани процедури за ефективно обеззаразяване и правилно влизане.

- VI.9. В чистите зони не се допуска носене на ръчни часовници, козметика, бижута и други лични вещи като мобилни телефони или други несъществени предмети. В чистите помещения е възможно да се допусне използване на електронни устройства като мобилни телефони и таблети, осигурени от производителя единствено за използване в тях, при условие че въпросите устройства са с подходящ дизайн, позволяващ да се извършва почистване и дезинфекция, съизмерими с класа на помещението, в което се намират. Начинът на използване и дезинфекция на подобни устройства се разписва в стратегията за контрол на замърсяването.

- VI.10. Работното облекло за чистите помещения и измиването на ръцете са в съответствие с разписана процедура, разработена с цел свеждане до минимум на замърсяването по облеклото за чистите помещения и/или пренасянето на замърсители в чистите зони.

- VI.11. Облеклото и неговото качество са подходящи за процеса и степента на чистота на работната зона. То се носи по начин, който предпазва продукта от замърсяване. Когато необходимият тип облекло трябва да защитава оператора от продукта, трябва да се гарантира, че не се нарушава защитата на продукта от замърсяване.

Изборът на облекло, което да осигурява защита на оператора от продукта, трябва да е такъв, че да не компрометира защитата на продукта от замърсяване. Целостта на облеклото трябва да се проверява и при излизане. По отношение на стерилизираното облекло и средствата за защита на очите трябва да се обърне особено внимание на това да се гарантира, че те са преминали стерилизационния процес, използват се в рамките на определения експлоатационен срок и преди употреба опаковката е преминала визуална инспекция, за да се гарантира целостта ѝ. Облеклата за многократна употреба (включително средства за защита на очите) се подменят в случай че бъде установена повреда, или с определена честота, която се определя по време на квалификационните проучвания. При квалификацията на облеклото се вземат предвид всички необходими изисквания за изпитване на облекло, включително повреди на облеклото, които не могат да бъдат идентифицирани само чрез визуална проверка.

VI.12. По-долу е представено описание на необходимото облекло за всеки клас помещения:

а) Клас В (включително при осъществяване на достъп до/интервенции в клас А):

- преди да се постави работното облекло трябва да се носят подходящи дрехи, предназначени за ползване под стерилизиран костюм;
- работещите в помещение от този клас носят стерилни неталкирани каучукови или пластмасови ръкавици, докато обличат стерилизираното облекло;
- носи се стерилна качулка, която да покрива всички окосмени области (включително брада и мустаци), а ако качулката е отделена от останалата част на облеклото, то тя се подпъхва под яката на стерилния костюм;
- Трябва да се носят стерилна маска за лице и стерилни средства за защита на очите (например защитни очила), за да се покрие цялото лице и да се предотврати замърсяването с пръски и частици;
- Носят се стерилни чорапи и обувки (например гамаша);
- краищата на панталоните трябва да са подпъхнати в обувките и ръкавите трябва да са подпъхнати във втори чифт стерилни ръкавици, поставени над чифта, носен при поставяне на облеклото;
- защитното облекло трябва да свежда до минимум отделянето на влакна и частици и да задържа частиците, отделени от човешкото тяло; При квалификацията на облеклото се оценява неговата ефективност за разпръскване и задържане на частици;
- облеклото следва да се опакова и съгва по начин, който позволява на операторите да го обличат, без да влизат в контакт с външната му повърхност, и не допуска допир на облеклото до пода.

б) Клас С:

- задължително е покриване на косата, брадата и мустациите;
- костюмът да е от една или две части, като краищата на ръкавите и крачолите да завършват с ластични пристягания и да са на лице висока яка, пристегната по врата, и подходящи обувки или гамаша; облеклото трябва да свежда до минимум отделянето на власинки и частици;
- когато в помещенията от клас С се извършват дейности, носещи риск от замърсяване, е възможно да има изискване за поставяне на допълнително облекло, включително ръкавици и лицева маска.

в) Клас D:

- задължително е покриване на косата, брадата и мустациите;
- носят се обикновено предпазно облекло и подходящо дезинфекцирани обувки или покривни гамаша;
- предприемат се подходящи мерки за избягване навлизането на всякакво замърсяване, идващо извън чистата зона;
- когато в помещенията от клас D се извършват дейности, носещи риск от замърсяване, е възможно да има изискване за поставяне на допълнително облекло, включително ръкавици и лицева маска.

VI.13. Поставянето на облеклото за чистите помещения се извършва в съблекални с подходящ клас чистота, за да се гарантира запазване чистотата на облеклото. Външното облекло, включително чорапите (различно от бельото) не бива да се внася в съблекалня, водеща директно към помещение от клас В или С. Освен това, преди да се влезе в съблекалните, водещи към помещения от клас В и С, трябва да са поставени работни костюми от една или две части с панталони, покриващи целите ръце и крака, и чорапи. Работните костюми и чорапи не трябва да поразжат риск от замърсяване на зоната за поставяне на работно облекло или процеса.

- VI.14. Всеки оператор, който осъществява достъп до зони от клас В и А, трябва да при всяко влизане да бъде облечен в чисто, стерилизирано защитно облекло (включително средства за защита на очите и маски) с подходящ размер. Максималният период, през който по време на една работна смяна може да се носи стерилизираното работно облекло, преди да бъде подменено, се определя като част от процедурата по квалификация на облеклото.
- VI.15. По време на операциите ръкавиците редовно се дезинфекцират. Облеклото и ръкавиците трябва незабавно да се сменят, ако бъдат повредени или поражат някакъв риск от замърсяване на продукта.
- VI.16. Облеклото за неколнократна употреба, което се носи в чистите зони, се почиства в пералня, която е подобаващо отделена от производствените операции, като се използва квалифициран процес, който гарантира, че при многократното изпиране облеклото не бива повредено и/или замърсено от власинки или частици. Използваните перални не трябва да поражат риск от замърсяване или кръстосано замърсяване. След изпиране и преди опаковане облеклото се инспектира визуално за повреди и визуална цялост. Процесът по управление на облеклото се установява като част от програмата за квалификация на облеклото и включва възможно най-голям брой цикли на изпиране и стерилизация.
- VI.17. Дейностите в чистите зони, които не са от критично значение за производствения процес, се свеждат до минимум, особено докато са в ход асептични операции. Персоналът се движи бавно по контролиран и методичен начин, за да се избегне излишно разпръскване на частици и микроорганизми вследствие повишената активност. Операторите, които извършват асептични операции, винаги практикуват асептични техники, за да не се допускат промени в движението на въздуха, вследствие на които може да бъде въведен въздух с по-ниско качество в критичната зона. Освен това движенията в близост до критичната зона са ограничени, а пътят на еднопосочния въздушен поток (първи въздух) не трябва да се блокира.

РАЗДЕЛ VII

ПРОИЗВОДСТВЕНИ И СПЕЦИФИЧНИ ТЕХНОЛОГИИ

VII.1. Крайно стерилизирани продукти ⁽¹⁴⁾

- VII.1.1. Подготвянето на компонентите и материалите се осъществява в чисто помещение, отговарящо най-малко на клас D, за да се ограничи рискът от замърсяване с микроби, ендотоксини/пирогени и частици, така че продуктът да бъде подходящ за стерилизация. Когато обаче е налице висок или необичаен риск от замърсяване на продукта с микроби (например поради това, че продуктът активно поддържа микробното развитие или трябва да бъде държан за дълги периоди преди пълненето, или когато продуктът невинно се обработва в затворени съдове), производството се извършва в среда най-малко от клас C. Приготвянето на мази, кремове, суспензии и емулсии също се извършва в среда най-малко от клас C преди крайната стерилизация.

Чрез дерогация от изискването за среда от клас C, както е предвидено по-горе, в изключителни случаи, например когато производственият процес включва образуване на прах/пепел, което не може да бъде предотвратено с разумни средства, приготвянето на продукти, които трябва да бъдат крайно стерилизирани, може да се извърши в среда от клас D. За прилагането на клас D в този изключителен случай от производителя се изисква да извърши оценка на риска и да приложи подходящи мерки, за да гарантира, че няма отрицателно въздействие върху качеството на продукта. Това се документира като част от стратегията за контрол на замърсяването.

- VII.1.2. Съдовете и компонентите от първичната опаковка се почистват чрез валидирани процеси, за да се гарантира надлежен контрол на замърсяването с частици, ендотоксини/пирогени и микробен товар.

⁽¹⁴⁾ За целите на настоящото приложение „крайна стерилизация“ означава прилагането на летален стерилизиращ агент или създаването на такива условия при продукт в неговата крайна опаковка с цел да се постигне предварително определено ниво на гарантирана стерилност от 10^{-6} или по-малко (т.е. теоретичната вероятност за наличие на един жизнеспособен микроорганизъм върху или в дадена стерилизираната единица да се равнява на или да е по-малка от 1×10^{-6}).

- VII.1.3. Пълненето на продуктите, подлежащи на крайна стерилизация, се осъществява в работна среда, отговаряща най-малко на клас С. Ако обаче продуктът е подложен на необичаен риск от замърсяване от околната среда (например когато операцията по пълнене протича бавно, съдовете са с широки гърла или по необходимост в продължение на няколко секунди са оставени отворени, преди да бъдат запечатани), е необходимо процесът на пълнене да се осъществява в работна среда от клас А при фоновата среда най-малко от клас С, освен ако не са приложени допълнителни мерки, гарантиращи липсата на отрицателно въздействие върху качеството на продукта, като в този случай операцията по пълнене се извършва — като минимум — в среда от клас D.
- VII.1.4. За да се понижат нивата на микробен товар и частици преди напълване на продукта в крайните опаковки, обработването на насипен разтвор при възможност включва етап на филтриране с филтър, задържащ микроорганизми, като се определя максимален времеви интервал между приготвянето и напълването.
- VII.1.5. В таблица 3 са посочени примери за операциите, които трябва да се извършват в помещенията с различен клас.

Таблица 3

Примери за операции и класове помещения при операции по приготвяне и обработка за крайно стерилизиране

Клас А	Пълнене на продукти при необичайна/висока степен на риск от микробно замърсяване, освен ако може да се обоснове по-нисък клас в съответствие с раздел VII.1.3.
Клас С	Приготвяне на разтвори при необичайна/висока степен на риск от микробно замърсяване, освен ако може да се обоснове клас D в съответствие с втората алинея от раздел VII.1.1. Пълнене на продукти (с изключение на случаите, когато се изисква клас А), освен ако може да се обоснове клас D в съответствие с раздел VII.1.3.
Клас D	Приготвяне на разтвори и компоненти за последващо пълнене.

VII.2. Асептично приготвяне и обработка

- VII.2.1. Асептичният процес се документира като част от стратегията за контрол на замърсяването. По-конкретно, рисковете, свързани с асептичния процес, както и изискванията във връзка с това се идентифицират, подлагат на оценка и контролират правилно, като се установяват мерки за контрол, включително критериите за приемане на тези мерки за контрол, изискванията за мониторинг и за прегледа на ефективността им. Методите и процедурите за контрол на тези рискове се описват ясно и се прилагат. Приемливите остатъчни рискове се документират официално.
- VII.2.2. В стратегията за контрол на замърсяването се описват предпазни мерки за свеждане до минимум на замърсяването с микроби, ендотоксини/пирогени и частици на обекта, които се прилагат при подготовката на асептичната среда по време на всички етапи от обработката (включително етапите преди и след стерилизация на насипния продукт) и до запечатване на продукта в крайната му опаковка. Наличието на материали в чистите помещения, които може да доведат до отделянето на частици и власинки, се свежда до минимум.
- VII.2.3. При възможност се обмисля използването на оборудване като бариерни системи за ограничаване на достъпа, изолатори или други системи, за да се намали необходимостта от критична намеса⁽¹⁵⁾ в помещенията от клас А, както и за да се сведе до минимум рискът от замърсяване. Удачно е да се обмисли и въвеждането на роботизирани системи и автоматизация на процесите, за да се елиминира необходимостта от критична човешка намеса (например тунел със суха топлина, автоматизирано зареждане на лиофилизатора, стерилизация на мястото).
- VII.2.4. В таблица 4 са посочени примери за операциите, които трябва да се извършват във фоновите среди с различен клас.

⁽¹⁵⁾ За целите на настоящото приложение „критична намеса“ означава намеса в критичната зона.

Таблица 4

Примери за операции и класове помещения при операции по асептично приготвяне и обработка

Клас А	— Асептичен монтаж на оборудване за пълнене. — Връзки, осъществени в асептични условия (при изложени повърхности, които влизат в контакт със стерилизирания продукт) след крайния стерилизиращ филтър. При всяка възможност тези връзки се стерилизират на място с пара. — Асептично съчетаване и смесване. — Зареждане на стерилния насипен продукт, опаковките и запушалките. — Изваждане и охлаждане на незащитени (например без опаковка) елементи от стерилизаторите. — Поставяне и придвижване на незапечатани компоненти от стерилната първична опаковка по линията за асептично пълнене. — Асептично пълнене, запечатване на опаковки като ампули, запушване на флакони, прехвърляне в отворени или частично затворени флакони. — Зареждане на лиофилизатор.
Клас В	— Фонова среда за клас А (когато не се използва изолатор). — Придвижване или поставяне на оборудване, компоненти и помощни елементи за въвеждане в клас А, докато са защитени от заобикалящата среда.
Клас С	— Подготовка на разтвори за филтриране, включително взимане на проби и разпределяне.
Клас D	— Почистване на оборудване. — Боравене с компоненти, оборудване и аксесоари след почистване. — Сглобяване на почистените компоненти, оборудване и аксесоари преди стерилизация в условията на въздушен поток, преминал през HEPA филтър. — Сглобяване на затворена и стерилизирана система за еднократна употреба с използване на същински устройства за стерилни връзки ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ За целите на настоящото приложение „същинско устройство за стерилни връзки“ означава устройство, което намалява риска от замърсяване по време на процеса на свързване; Такива може да бъдат механичното затваряне или затварянето чрез запояване.

VII.2.5. За продукти, чиято крайна формула не позволява филтриране, се вземат предвид следните подходящи мерки:

- всяко оборудване, което влиза в контакт с продукти или компоненти, се стерилизира преди употреба;
- всички суровини и междинни продукти се стерилизират и добавят по асептичен начин;
- насипните разтвори или междинни продукти се стерилизират.

VII.2.6. Разопаковането, монтирането и подготовката на стерилизираните оборудване, компоненти и помощни елементи, които влизат в пряк или косвен контакт с продукта, се третира като асептични процеси и се извършват в помещение от клас А с фонова среда от клас В. Монтирането на линията за пълнене и пълненето на продукта се третира като асептични процеси и се извършват в помещение от клас А с фонова среда от клас В. В случаите, в които се използва изолатор, фоновата среда съответства на изискванията на раздел III.3.3 от настоящото приложение.

VII.2.7. Приготвянето и пълненето на продукти като мази, кремове, суспензии и емулсии се извършва в помещения от клас А при фонова среда от клас В, когато продуктът и компонентите са изложени на средата, а продуктът не подлежи на последващо филтриране (чрез стерилизиращ филтър), нито е крайно стерилизиран. В случаите, в които се използва изолатор или бариерни системи за предотвратяване на достъпа, фоновата среда съответства на изискванията на раздел III.3.3 от настоящото приложение.

- VII.2.8. Асептичните връзки се извършват в помещение от клас А при фоновата среда от клас В, освен ако впоследствие не бъдат стерилизирани на място или изпълнени със същински устройства за стерилни връзки, които свеждат до минимум потенциала за замърсяване от непосредствената среда. Същинските устройства за стерилни връзки са така проектирани, че да намаляват риска от замърсяване. В случаите, в които се използва изолатор, фоновата среда съответства на изискванията на раздел III.3.3 от настоящото приложение.

Асептичните връзки се подлагат на надлежна оценка, а ефективността им се верифицира.

- VII.2.9. Асептичните манипулации (включително несъщински устройства за стерилни връзки) се свеждат до минимум чрез прилагане на инженерни решения, като например предварително сглобено и стерилизирано оборудване. При всяка възможност тръбите и оборудването, които влизат в контакт с продукта, са предварително сглобени и стерилизирани на място.

- VII.2.10. Установява се списък с квалифицирани намеси, както същински ⁽¹⁶⁾, така и коригиращи, които може да се извършват по време на производство. Видовете същински и коригиращи намеси и начинът им на изпълнение най-напред се подлагат на оценка в съответствие с принципите за управление на риска за качеството, и с резултата от симулацията на асептичен процес и се актуализират редовно.

Намесите са внимателно разработени, за да се гарантира, че рискът от замърсяване на околната среда, процеса и продукта ефективно е сведен до минимум, включително при отчитане на евентуалното въздействие върху въздушния поток и критичните повърхности ⁽¹⁷⁾ и продукти. При всяка възможност се използват инженерни решения, за да се сведе до минимум навлизането на оператори по време на намесата. Винаги се спазва асептична техника, включително използването на стерилни инструменти за манипулации.

Неразрешени/неквалифицирани намеси са допустими само в извънредни обстоятелства при надлежно отчитане на рисковете, свързани с намесата, и след одобрение от звеното, отговорно за качеството. Освен това подробностите по проведената намеса се документират, щателно се оценяват от звеното, отговорно за качеството, и надлежно се вземат предвид по време на освобождаването на партидата.

- VII.2.11. Намесите и прекъсванията се вписват в партидната документация. Прекъсванията или намесите, настъпили при всяка линия, се описват в достатъчни подробности в партидната документация, като се посочат съответният час, продължителността на събитието и участващите оператори.

- VII.2.12. Доколкото е възможно, продължителността на всеки аспект от асептичната подготовка и обработка е сведена до минимум и ограничена до определен и валидиран максимален период, включително:

- времето на престой между почистването, изсушаването и стерилизирането на оборудването, компонента и опаковката;
- времето на престой при стерилизирано оборудване, компоненти и опаковки преди употреба и по време на напълване/сглобяване;
- времето на престой преди употреба в обеззаразена среда като бариерна система за ограничаване на достъпа или изолатор;
- времето от започване на приготвянето на продукта и стерилизирането му или филтрирането му през филтър, задържащ микроорганизми (ако е приложимо), до края на процеса по асептично пълнене. За всеки продукт се предвижда максимално допустимо време, което да отчита състава му и предписания метод за съхранение;
- времето на престой на стерилизирания продукт преди напълване;
- времето за асептична подготовка; и
- времето за напълване.

⁽¹⁶⁾ За целите на настоящото приложение „същински намеси“ означава намеси, които са неразделна част от асептичния процес и са необходими за монтирането, рутинните операции или мониторинга (например асептично сглобяване, зареждане с опаковки, взимане на проби от средата) и които са предвидени в съответните стандартни оперативни процедури/работни инструкции.

⁽¹⁷⁾ За целите на настоящото приложение „критична повърхност“ означава повърхност, която може да влиза в пряк контакт или по друг начин да влияе пряко върху стерилността/липсата на замърсяване на продукта или на опаковките или запушалките за него.

VII.2.13. Асептичните операции (включително симулацията на асептичен процес) се подлагат на редовно наблюдение от персонал със специфичен опит в асептичната подготовка, за да се провери правилното изпълнение на операциите, включително поведението на оператора в чистото помещение, и да се вземат мерки срещу неподходящи практики, ако бъдат открити такива.

VII.3. **Завършителни дейности**

VII.3.1. Отворените контейнери от първичната опаковка се поддържат в условия от клас А с подходяща фоновата среда за технологията, описана в раздел III.3.3. За частично затворени флакони или предварително напълнени спринцовки се прилагат и допълнителните съображения, изложени в раздел VII.7.6.

VII.3.2. За затваряне на крайните опаковки се използват подходящо валидирани методи.

VII.3.3. В случаите, когато крайните опаковки са затворени посредством запояване, например чрез „бластване, пълнене и запечатване“, „формоване, пълнене и запечатване“, при малки и големи по обем опаковки с парентерален разтвор и стъклени или пластмасови ампули критичните параметри и променливи, които оказват въздействие върху целостта на запечатването, се фиксират, контролират се ефективно и се проследяват по време на операциите.

Стъклените ампули, единиците, получени чрез „бластване, пълнене и запечатване“, и опаковките с малък обем (≤ 100 ml), затворени посредством запояване, се подлагат на 100 % на изпитвания за цялост, като се използват валидирани методи за изпитване. При опаковките с голям обем (> 100 ml), затворени посредством запояване, може да се допусне по-разредено взимане на проби, когато са налице научно обосновани съображения и са налице данни, които демонстрират последователността на съществуващия процес и високото ниво на контрол, упражнявано над процеса. Визуалната проверка не се счита за приемлив метод за проверка на целостта.

VII.3.4. Когато при продуктите се използват системи, различни от запояване, се вземат проби, които се проверяват за цялост при спазване на валидирани методи. Честотата на изпитванията се основава на познаването на използваната опаковка и система за затваряне и на натрупания опит с тях. Следва се научно обоснован план за вземане на проби, който се базира на информация като управление на доставчика, спецификации на опаковъчните компоненти и познаване на процеса.

VII.3.5. Опаковките, затворени под вакуум, се проверяват за поддържане на вакуума след подходящ период, който се определя предварително, преди сертифициране/освобождаване и по време на срока на годност.

VII.3.6. При валидирането за цялост на затварянето на опаковките се отчитат евентуалните изисквания за транспорт и доставка, които може да окажат отрицателно въздействие върху целостта на опаковката (например при декомпресия или екстремни температури).

VII.3.7. В случаите, в които оборудването, използвано за гофриране на капачките на флаконите, може да генерира големи количества нежизнеспособни частици, се вземат мерки за предотвратяване на замърсяването с частици, например оборудването да бъде разположено във физически отделена станция, снабдена с адекватни способности за изтегляне на въздух.

VII.3.8. Поставянето на капачки на флакони с асептично напълнени продукти може да бъде извършено като асептичен процес, използващ стерилизирани капачки, или като чист процес вън от зоната за асептична подготовка. При възприемане на втория от двата метода флаконите са защитени в условия от клас А до момента, в който бъдат изнесени от зоната за асептична подготовка, а след това флаконите, затворени със запушалки, са защитени чрез въздушен поток от клас А⁽¹⁸⁾ до гофриране на капачката. Помощната фоновата среда на въздушния поток от клас А отговаря на най-малкото на изискванията на клас D.

В случаите, в които капачки се поставят чрез ръчен процес, то последният се изпълнява в условия от клас А или в подходящо проектиран изолатор, или в помещение от клас А с фоновата среда от клас В.

⁽¹⁸⁾ За целите на настоящото приложение подаване на „въздушен поток от клас А“ означава въздух, който е преминал през филтър, квалифициран като годен да осигурява въздух с качество от клас А по отношение на общото количество частици, но няма изискване да се извършва постоянен мониторинг за общо количество частици или да отговаря на граничните стойности за осъществяване на мониторинг за жизнеспособни частици в клас А.

VII.3.9. В случаите, в които поставянето на капачки на асептично напълнени продукти се изпълнява като чист процес в условията на защита от въздушен поток от клас А, флаконите с липсващи или разместени запушалки се отхвърлят, преди да бъдат затворени с капачки. Въвеждат се надлежно квалифицирани автоматизирани методи за установяване височината на запушалките.

VII.3.10. Ако в станцията за затваряне с капачки е необходима човешка намеса, се вземат подходящи технологични и организационни мерки за предотвратяване на прекия контакт с флаконите и за свеждане до минимум на замърсяването. Барьерните системи за ограничаване на достъпа и изолаторите може да бъдат полезни за осигуряване на необходимите условия.

VII.3.11. Всички напълнени опаковки с продукти за парентерално приложение се инспектират поотделно за външно замърсяване или други дефекти. В хода на квалификацията и въз основа на риска и опита се разработва класификация на дефектите със съответното ниво на критичност на всеки от тях. Факторите, на които да се обърне внимание, включват, но не се ограничават до потенциалното въздействие на дефекта върху третираното животно и начина на приложение. Генерира се библиотека на дефектите, която да включва всички познати типове дефекти, и тя се използва при обучението на персонала, зает с производството и осигуряването на качеството.

Критичните дефекти се установяват предварително, а не по време на последващото вземане на проби и последващите инспекции по приемливите опаковки. В случай че впоследствие бъдат установени критични дефекти, започва разследване, тъй като това сочи потенциален неуспех на процеса на първоначална проверка.

Партиди, при които е установено необичайно ниво на дефекти в сравнение с обичайния брой дефекти, характерен за процеса (въз основа на рутинни данни и данни за тенденциите), се подлагат на разследване.

VII.3.12. В случаите, в които проверката е ръчна, тя се извършва при подходящи контролирани условия на осветление и фоновата среда. Честотата на проверките се контролира по подходящ начин и се подлага на квалификация. Операторите, отговорни за инспекциите, преминават обучение за провеждане на визуални проверки (докато носят коригиращи лещи, ако по време на работа носят такива) най-малко веднъж годишно. Обучението се провежда с подходящи проби от наборите в библиотеката за дефекти на производителя и като се обърне внимание на най-лошите възможни случаи (например време за провеждане на инспекцията, скорост на движение на линията, когато продуктът се прехвърля от оператора към конвейерна система, обем на опаковката и умора) и включва и проверка на зрението. Въвеждат се подходящи условия на работа за ограничаване на факторите, които може да отвлечат вниманието на операторите, и с цел да се сведе до минимум умората им се правят чести почивки с достатъчна продължителност.

VII.3.13. В случай че се използват автоматизирани методи за инспекция, процесите се валидират за пригодност да регистрират познатите дефекти (които може да засегнат качеството или безопасността на продукта). Ефективността на автоматизираните методи най-малкото се равнява на ръчната инспекция или я превъзхожда. Ефективността на работа на оборудването се проверява, като се използват представителни дефекти преди започване на работа и на редовни интервали в хода на производство на партидата.

VII.3.14. Резултатите от инспекцията се документират, а видовете и броят дефекти се анализират за наличие на тенденции. Честотата на отхвърляне на продукти при различните видове дефекти също се анализира за наличие на тенденции, като се използват статистически принципи. При установяване на неблагоприятни тенденции се прави оценка на въздействието върху продукта на пазара.

VII.4. **Стерилизация**

VII.4.1. *Общи изисквания*

VII.4.1.1. При всяка възможност завършените продукти се подлага на крайна стерилизация чрез валидиран и контролиран стерилизационен процес, тъй като това дава по-голяма гаранция за стерилност, отколкото валидираният и контролиран процес на стерилно филтриране и/или асептичната подготовка. В случаите, в които не е възможно продуктът да се подложи на крайна стерилизация, с оглед повишаване на гаранцията за стерилност се обмисля възможността за крайна термична обработка ⁽¹⁹⁾ след асептичната такава в комбинация с асептичен процес.

⁽¹⁹⁾ За целите на настоящото приложение „крайна топлинна обработка след асептичната такава“ означава краен процес с влажна топлина, който се прилага след асептичната подготовка и доказано осигурява ниво на гарантирана стерилност $\leq 10^{-6}$, но при който не са изпълнени изискванията за стерилизация с пара (например $F_0 \geq 8$ минути). Този процес може да има положително въздействие и при унищожаването на вируси, които не могат да бъдат отстранени чрез филтрация.

- VII.4.1.2. Изборът, проектирането и местоположението на оборудването и цикълът/програмата, използвани за стерилизация, се основават на научни принципи и данни, които демонстрират възпроизводимост и надеждност на процеса по стерилизация. Всички параметри се определят, а когато става дума за критични такива, те се контролират, следят и документират.
- VII.4.1.3. Всички процеси по стерилизация се валидират. При изследванията за валидиране се отчитат съставът на продукта, условията на съхранение, максималният период от време между започване на приготвянето на продукта или материала, подлежащ на стерилизиране, и стерилизирането му. Преди да бъде възприет какъвто и да е процес по стерилизиране, се валидира доколко въпросният е подходящ за продукта и оборудването, както и успеваемостта му последователно да постига желаните условия на стерилизиране във всички части на всеки възможен подлежащ на обработка товар, чрез физически измервания, а когато е подходящо, и чрез биологични индикатори ⁽²⁰⁾. За да бъде стерилизацията успешна, процесът е така разработен, че да гарантира, че целият продукт, както и повърхностите на оборудването и компонентите се подлагат на необходимата обработка.
- VII.4.1.4. Специално внимание се обръща, когато възприетият метод на стерилизация на продукта не е описан в действащото издание на фармакопеята или когато той се прилага по отношение на продукт, който не е изцяло воден разтвор. Винаги когато е възможно, се избира да се използва топлинна стерилизация.
- VII.4.1.5. За всички процеси по стерилизация се установяват валидирани модели на натоварване, които се подлагат на периодично превалидиране. Като част от цялостната стратегия по валидиране на натоварването се определят и максимално и минимално такива.
- VII.4.1.6. Валидността на стерилизационния процес се преглежда и проверява на предварително определени интервали в зависимост от риска. Превалидирането на циклите за топлинна стерилизация се извършва най-малко веднъж годишно при модели на натоварване, които се считат за най-лошия случай. Останалите модели на натоварване се валидират с подходяща честота, която се обосновава като част от стратегията за контрол на замърсяването.
- VII.4.1.7. Определят се рутинни работни параметри, които да се спазват при всички стерилизационни процеси, например физически параметри и модели на натоварване.
- VII.4.1.8. Въведени са механизми, чрез които да се установяват стерилизационни цикли, които не отговарят на валидираните параметри. Случаите на неуспешна стерилизация или стерилизация, която се отклонява от валидираните процеси (например по-дълги или по-къси фази, като цикли на нагриване), се подлагат на разследване.
- VII.4.1.9. Поставянето на подходящи биологични индикатори на съответните локации се разглежда като допълнителен метод от помощ за валидирането на стерилизационния процес. Съхраняването и използването на биологичните индикатори е съгласно указанията на производителя. В случай че биологични индикатори се използват за подпомагане на валидирането и/или за проследяване на процеса по стерилизация (например с етиленов окис), позитивният контрол се проверява за всеки цикъл на стерилизация. Ако се използват биологични индикатори, се осигуряват стриктни предпазни мерки, за да се избегне микробиологичното замърсяване от тях в производството или в други процеси по изпитване. Сами по себе си резултатите от биологичните индикатори не може да взимат превес над други критични параметри и елементи от проектирането на процеса.
- VII.4.1.10. Важно е биологичните индикатори да бъдат надеждни. Поради това, за да не се компрометира качеството на биологичните индикатори, доставчиците им се квалифицират, а условията на съхранение се контролират. Преди да се премине към употреба на нова партида/серия биологични индикатори, се установяват популацията, чистотата и видът на индикаторния организъм на партидата/серията. По отношение на останалите параметри като D-стойност ⁽²¹⁾ и Z-стойност ⁽²²⁾ обикновено може да се използва сертификатът за партидата, предоставен от квалифицирания доставчик.

⁽²⁰⁾ За целите на настоящото приложение „биологични индикатори“ означава популация от микроорганизми, инокулирани в подходяща среда (например разтвор, опаковка или средство за затваряне) и поставени в стерилизатор, товар или помещение, с цел определяне ефективността на цикъла по стерилизация или дезинфекция на физически или химически процес. Микроорганизмът, използван за изпитване, се подбира и валидира спрямо това доколко е устойчив на съответния процес. Качеството на биологичния индикатор се определя на база на D-стойността, количеството микроорганизми и чистотата.

⁽²¹⁾ За целите на настоящото приложение „D-стойност“ означава стойността на параметър по отношение на стерилизацията (продължителност или абсорбирана доза), необходим за намаляване броя жизнеспособни организми до 10 процента от първоначалния брой.

⁽²²⁾ За целите на настоящото приложение „Z-стойност“ означава температурната разлика, която води до промяна от 10 пъти в D-стойността на биологичните индикатори.

VII.4.1.11. Продуктите, оборудването и компонентите, които не са преминали процес на стерилизация, ясно се разграничават от тези, които са преминали през стерилизация, чрез подходящи средства. Оборудване като кутии или подноси, използвани за пренос на продукт, други компоненти и/или оборудване, се обозначава ясно с етикет (или с възможност за електронно проследяване), върху който са посочени наименованието на продукта, партидният му номер и указание за това дали е стерилизиран, или не. Може да се използват указания, като например запис от автоматичното устройство на автоклава или индикатор за радиация, според случая, за да се посочи дали партидата (или материал от подпартида, компонент или оборудване) е претърпяла процес на стерилизация. Обръща се внимание, че тези индикатори сочат само, че е проведен процес на стерилизация, но не указват, че продуктът е стерил, нито че е постигнато търсеното ниво на гарантирана стерилност.

VII.4.1.12. Записи от процеса на стерилизация се съхраняват на разположение за всеки стерилизационен цикъл. Всеки цикъл има уникален идентификационен номер. Тези записи се преглеждат и се вземат предвид като част от процедурата по сертифициране/освобождаване на партидата.

VII.4.1.13. Когато е необходимо материалите, оборудването и компонентите се стерилизират чрез валидирани методи, подходящи за съответния материал. След стерилизация се осигурява подходяща защита, за да не се допусне повторно замърсяване.

В случай че стерилизираните елементи не се използват непосредствено след стерилизацията, то въпросите се съхраняват в правилно запечатана опаковка и се определя максимално време на престой. При наличие на достатъчно основание компонентите, опаковани със стерилна опаковка от много слоеве, не е задължително да се съхраняват в чисто помещение, при условие че целостта и конфигурацията на стерилната опаковка позволява елементите да бъдат лесно дезинфекцирани по време на прехвърлянето им от операторите в помещения от клас А (например като се използват множество стерилни покрития, които могат да се махат при всеки пренос от помещение с по-нисък клас чистота към такова с по-висок). В случаите, в които защитата е осигурена чрез съхранение в запечатана опаковка, то въпросният опаковъчен процес се извършва преди стерилизация.

VII.4.1.14. В случаите, в които стерилизирани материали, оборудване, компоненти и помощни елементи се пренасят в помещения от клас А, то действието се извършва в запечатани опаковки и посредством подходящи валидирани методи (например въздушни шлюзове или отвори за преминаване), като се съпровожда от дезинфекция на външната част на опаковката. Може да се обмисли и използване на технология за бърз пренос⁽²³⁾. Трябва да бъде доказано, че използваните методи са способни да оказват ефективен контрол върху потенциалния риск от замърсяване на зони от клас А и В, а също така трябва да е доказано, че процедурата по дезинфекция ефективно понижава замърсяването по опаковката до приемливи нива за внасяне на елемента в зони от клас А и В.

VII.4.1.15. В случаите, в които материалите, оборудването, компонентите и помощните елементи се стерилизират в запечатани опаковки или контейнери, то опаковката е квалифицирана при свеждане до минимум на риска от замърсяване с частици, микроби, ендотоксини/пирогени или химическо замърсяване, както и е изпитана за съответствие с избрания метод на стерилизация. Процесът на запечатване на опаковката се валидира. При валидирането се обръща внимание на целостта на стерилната защитна бариерна система, максималното време на престой преди стерилизация и максималния срок на годност, определен за стерилизираните елементи. Преди използване се проверява целостта на стерилната защитна бариерна система за всеки стерилизиран елемент.

VII.4.1.16. Когато материалите, оборудването, компонентите и помощните елементи не влизат в пряк или косвен контакт с продукта и са необходими за асептичната подготовка, но не подлежат на стерилизация, е въведен ефективен и валидиран процес за дезинфекция и пренос. След дезинфекция тези елементи се предпазват, за да се предотврати замърсяване. Тези и други елементи, които представляват потенциален път на замърсяване, фигурират в програмата за мониторинг на околната среда.

VII.4.2. *Топлинна стерилизация*

VII.4.2.1. Всеки цикъл на топлинна стерилизация се записва електронно или на хартия, като се използват прибори с подходяща точност и прецизност. Инструментариумът за контрол и мониторинг на системата включва предпазни мерки и/или опция за функциониране без прекъсване, за да бъде в състояние да открива цикли, които не отговарят на изискванията на валидираните параметри или неуспешни цикли (например чрез използване на дуплекс/двойни проби, свързани с независими системи за контрол и наблюдение).

⁽²³⁾ За целите на настоящото приложение „система/порт за бърз пренос (ПБП)“ означава система, която се използва за пренос на елементи в бариерни системи за ограничаване на достъпа или изолатори и която свежда до минимум риска в критичната зона. Пример за това е контейнер за бърз пренос с алфа/бета порт.

- VII.4.2.2. Разположението на температурните датчици, използвани за контрол и/или отчитане на температурата, се определя по време на валидирането, свързано със структурата на системата, както и с оглед те да бъдат в състояние правилно да отчитат и представляват рутинните условия при циклите. Провеждат се изследвания с цел валидиране, за да се докаже, че местоположенията на датчиците за контрол и отчитане на системата са удачни, които изследвания също така включват верифициране на функцията и местоположението на тези датчици чрез използване на независима проба за мониторинг със същото местоположение по време на валидирането.
- VII.4.2.3. Целият товар трябва да достигне желаната температура, преди да започне измерването на времевите периоди за стерилизация. При цикли за стерилизация, които се контролират с референтен датчик в самия товар, се обръща специално внимание на това да се гарантира, че температурата на датчика в товара се контролира в рамките на зададения температурен диапазон преди началото на цикъла.
- VII.4.2.4. След приключване на високотемпературната фаза на топлинната стерилизация се вземат предпазни мерки срещу замърсяване на стерилизирания товар по време на охлаждането. В случай че в контакт с продукта или стерилизирания материал влиза охлаждащ/а течност или газ, то те са стерилизирани. Допълнителни насоки относно параметрите за параметрично освобождаване са предоставени в приложение IX.
- VII.4.3. *Влажна стерилизация*
- VII.4.3.1. Влажна стерилизация може да се постигне с пара (пряк или косвен контакт) или чрез други системи като системи за свръхнагрятая вода (каскада или цикли на потапяне), които може да се използват за опаковки, при които е възможно да настъпи повреда при цикли с различна структура (например опаковки, запечатани с технологията „бластване, пълнене и запечатване“, найлонови пликове).
- VII.4.3.2. Елементите, подлежащи на стерилизация, различни от продукти в запечатани опаковки, са сухи, опаковани в защитни бариерни системи, които позволяват отстраняване на въздух и проникване на пара и не допускат повторно замърсяване след стерилизация. При изваждане от стерилизатора всички заредени елементи са сухи. Сухотата на товара се потвърждава чрез визуална проверка като част от процеса по приемане на стерилизационния процес.
- VII.4.3.3. При порьозни цикли (твърди елементи) се контролират и документират времето, температурата и налягането с цел проследяване на процеса. При изваждане от автоклава на всеки стерилизиран компонент се прави проверка за увреждане, цялост на опаковъчния материал и наличие на влага. Компонентите, за които е установено, че не са подходящи за целта, се извеждат от производствената зона и се провежда разследване.
- VII.4.3.4. При автоклавите, способни да извършват стерилизационни цикли с превакуум, се записва температурата при сифона през целия период на стерилизация. Когато е подходящо, може да се използват и датчици при самия товар, но контролната система продължава да се занимава с валидирането на самия товар. При системи за стерилизация с пара на място се записва температурата на подходящи места при сифоните за кондензация през целия период на стерилизация. Валидирането на цикли за порьозни материали включва изчисляване на времето за регулиране⁽²⁴⁾, времето на експозиция, съотношението между налягане и температура и минималния/максималния температурен диапазон по време на експозиция. Валидирането на цикли с течни материали включва температура, време и/или стойност F_0 ⁽²⁵⁾. За критичните параметри при обработката се определят точни гранични стойности (включително подходящи толеранси), които да бъдат потвърдени като част от валидирането на стерилизацията и от критериите за приемане на рутинни цикли.
- VII.4.3.5. Периодично (обикновено веднъж седмично) стерилизаторът се изпитва за изтичане, когато цикълът включва вакуумна фаза и когато след стерилизация системата се връща до налягане, което е по-ниско от това на средата, заобикаляща стерилизатора.

⁽²⁴⁾ За целите на настоящото приложение „време за регулиране“ означава период от време, който изминава между постигането на температура за стерилизация в референтната точка за измерване и постигане на температура за стерилизация във всички точки от товара.

⁽²⁵⁾ За целите на настоящото приложение „стойност F_0 “ означава леталното действие, изразено като еквивалентно време в минути при референтната температура, осигурена от процеса за товара, подложен на стерилизация, спрямо микроорганизмите, притежаващи съответната теоретична Z-стойност.

- VII.4.3.6. Преди и по време на стерилизация е осигурена достатъчна гаранция за отстраняване на въздуха, когато стерилизационният процес включва пречистване на въздуха (например порьозни товари в автоклава, камери на лиофилизатори). При автоклавите това включва и провеждане на пробен цикъл, за да се установи дали въздухът се отстранява (обикновено извършван ежедневно), или използване на система за установяване на наличието на въздух. Товарите, които подлежат на стерилизация, са с такава структура, че да способстват за ефективното отстраняване на въздуха и да не позволяват отцеждане, за да се предотврати образуването на конденз.
- VII.4.3.7. Чрез надлежно проектиране и контрол на циклите (например чрез задаване на подходящи стойности за налягане, нагряване и охлаждане, както и модели на натоварване) се предотвратява деформирането и увреждането на опаковки, които не са твърди и са вече стерилизирани, като например опаковки, получени чрез технологията „бластване, пълнене и запечатване“ или „формоване, пълнене и запечатване“.
- VII.4.3.8. В случаите, в които за стерилизация се използват системи с пара на място (например при фиксирани тръбопроводи, съдове и камери за лиофилизация), системата е с подходяща структура и е валидирана, за да се гарантира, че всички части от системата подлежат на желаната обработка. Температурата, налягането и времето на работа на системата се проследяват на подходящи места по време на рутинна употреба, за да се гарантира, че всички зони са ефективно стерилизирани, а процесът е възпроизводим. При първоначалното и рутинните валидации се демонстрира, че избраните местоположения са представителни за и относими към онези зони, които се нагряват най-бавно. След като системата бъде стерилизирана на място с пара, тя остава с ненарушена цялост, а когато операциите го налагат — се поддържа под положително налягане или преди използване при отвор да ѝ се поставя стерилизиращ филтър.
- VII.4.3.9. При циклите с течен товар, когато като среда за пренос на топлина се използва свръхзагрята вода, нагрятата вода постоянно успява да достига до всички желани точки на контакт. Първоначалните проучвания за квалификация включват изготвяне на температурна диаграма на целия товар. Провеждат се рутинни проверки на оборудването, за да се гарантира, че дюзите (когато се внася вода) не са блокирани, а при сифоните няма замърсявания.
- VII.4.3.10. Валидирането на процеса по стерилизиране на течни товари в автоклав със свръхзагрята вода включва изготвяне на температурна диаграма на целия товар, както и изследване на топлинното проникване и възпроизводимостта. Всички части на товара се нагряват равномерно и се постига желаната температура за посоченото време. Датчиците за рутинно следене на температурата са поставени на най-критичните позиции, установени по време на квалификацията.
- VII.4.4. *Суха стерилизация*
- VII.4.4.1. При сухата стерилизация се използва въздух или газ с висока температура, за да се стерилизира продукт или артикул. Сухата стерилизация е особено полезна за топлинно премахване на трудни за елиминирани и издръжливи на топлина солидни замърсители като ендотоксини/пирогени. Комбинацията от време и температура, на която са изложени продуктът, компонентите или оборудването, осигурява подходящо и възпроизводимо ниво на леталност и/или инактивиране/отстраняване на ендотоксини/пирогени при рутинна експлоатация в рамките на установените гранични стойности. Процесът може да се изпълни във фурна или като непрекъснат процес в тунел, например за стерилизация и депирогениране на стъклени опаковки.
- VII.4.4.2. Сухата стерилизация/тунелите за депирогениране се конфигурират така, че да се гарантира, че въздушният поток защитава целостта и ефективността на зоната за стерилизация от клас А, като поддържа подходящи разлики в налягането и въздушен поток през тунела. Профилите по отношение на разликите в налягането се подлагат на оценка. Въздействието на промените във въздушния поток се подлага на оценка, за да се гарантира, че се поддържа профилът на нагряване. Цялото количество въздух, доставено в тунела, преминава най-малкото през HEPA филтър и се провеждат периодични изпитвания (най-малко два пъти годишно), за да се демонстрира целостта на филтъра за въздух. Всички части на тунела, които влизат в контакт със стерилизираните компоненти, се стерилизират или дезинфекцират по подходящ начин.

При валидирането и/или рутинната обработка се обръща внимание на критични параметри на процеса, които включват, но не се ограничават до:

- скорост на лентата или време на престой в зоната за стерилизация;
- температура — минимална и максимална температура;

- проникване на топлина в материала/артикула;
 - разпределение/равномерност на топлината;
 - въздушни потоци, определяни от разликите във въздушното налягане, които са свързани с изследванията за разпределяне и проникване на топлина.
- VII.4.4.3. Когато като част от процеса по депирогениране се използва топлинен процес за оборудване/материал, влизащи в контакт с компонент или продукт, се провеждат изследвания за валидиране, за да се демонстрира, че процесът осигурява подходяща стойност $F_h^{(26)}$ и води най-малкото до $3 \log_{10}$ редукия в концентрацията на ендотоксини. Ако това се постига, в тези случаи няма допълнително изискване да се демонстрира стерилизация.
- VII.4.4.4. По време на валидирането се използват опаковки с прибавени ендотоксини и процесът внимателно се управлява до постигане на пълно съгласуване. Опаковките са представителни за материалите, които се обработват обикновено (по отношение на състав на опаковъчните материали, поръзност, размери, номинален обем). Способността за определяне на количеството на ендотоксините и за ефективното им улавяне също се демонстрира.
- VII.4.4.5. Фурните със суха топлина обикновено се използват за стерилизация или депирогениране на компоненти от първичната опаковка, изходни материали или активни вещества, но е възможно да се включат и в други процеси. При тях се поддържа положително налягане спрямо чистите зони от по-нисък клас по време на цялата стерилизация и при процеса по престой след стерилизация, освен ако не се запазва целостта на опаковката. Цялото количество въздух, което навлиза във фурната, преминава през HEPA филтър. При квалификацията и/или рутинната обработка се обръща внимание на критични параметри на процеса, които включват, но не се ограничават до:
- температура;
 - период/време на експозиция;
 - налягане в камерата (за поддържане на свръхналягане);
 - скорост на движение на въздуха;
 - качество на въздуха във фурната;
 - проникване на топлина в материала/артикула (точките, които се нагряват бавно);
 - разпределение/равномерност на топлината;
 - модели на натоварване и конфигурация на артикулите, които подлежат на стерилизация/депирогениране, включително минимално и максимално натоварване.
- VII.4.5. *Стерилизация чрез радиация*
- VII.4.5.1. Стерилизацията чрез радиация се използва предимно за стерилизация на материали и продукти, които са чувствителни към топлина. Ултравиолетовото облъчване не се възприема като приемлив метод за стерилизация. Специфичните изисквания, свързани с използването на стерилизацията с йонизиращо лъчение, са налични в приложение VII.
- VII.4.5.2. Процедурите по валидиране гарантират, че се отчита ефектът от варирането на плътността на продукта и опаковките.
- VII.4.6. *Стерилизация с етиленов окис*
- VII.4.6.1. Този метод се прилага само в случаите, когато е невъзможно използването на друг метод. По време на валидирането на процеса трябва да се докаже, че той няма вредно въздействие върху продукта и че условията и времето за дегазиране са достатъчни за намаляване на остатъчния етиленов окис (ЕО) и на реакционните продукти до приемливи граници за дадения продукт или материал.

⁽²⁶⁾ За целите на настоящото приложение „стойност F_h “ означава леталното действие, изразено като еквивалентното време в минути при референтната температура, осигурена от процеса за товара, подложен на стерилизация, спрямо микроорганизмите, притежаващи съответната теоретична Z-стойност.

- VII.4.6.2. Съществен за ефективната стерилизация е прекият контакт между газа и микробните клетки. Затова се вземат предпазни мерки да се избягва включването на микроорганизми вътре в материала, като кристали или изсушени протеини. Естеството, порьозността и количеството на опаковъчните материали също могат значително да повлияят върху ефективността на процеса.
- VII.4.6.3. Преди взаимодействието с газа се установява равновесие между материала и средата по отношение на изискваните за процеса влажност и температура. Когато за подготовка на товара за стерилизация се използва пара, тя е с подходящо качество. Трябва да се намери баланс между времето, необходимо за това, и нуждата да се сведе до минимум времето преди стерилизация.
- VII.4.6.4. Всеки цикъл на стерилизация се контролира с достатъчен брой подходящи биологични индикатори, поставени на определени места в товара, които по време на валидиране са установени като най-критични.
- VII.4.6.5. Критичните параметри на процеса, на които да се обърне внимание като част от валидирането на процеса по стерилизация, включват, но не се ограничават до следното:
- концентрация на етиленов окис;
 - налягане;
 - количество използван етиленов окис;
 - относителна влажност;
 - температура;
 - продължителност на експозицията.
- VII.4.6.6. След стерилизацията товарът се проветрява, за да се осигури десорбция на остатъчния етиленов окис и/или на реакционните продукти по опакования продукт до предварително определени граници. Проветряването може да се извърши в камерата за стерилизиране и/или в отделна камера за проветряване или помещение за проветряване. Фазата на проветряване се валидира като част от цялостното валидиране на процеса по стерилизация с етиленов окис.
- VII.4.7. *Филтърна стерилизация на продукти, които не могат да бъдат стерилизирани в крайната си опаковка*
- VII.4.7.1 В случай че продуктът не може да бъде стерилизиран в крайната си опаковка, то разтворите и течностите се стерилизират чрез филтриране с помощта на стерилен филтър (с номинален размер на порите от максимум 0,22 µm, който е надлежно валидиран и е доказано, че с него се получава стерил филтрат) и впоследствие се пълнят асептично в стерилизирана преди това опаковка. Филтърът е така избран, че гарантирано да бъде съвместим с продукта и да отговаря на описаното в разрешението за търговия.
- VII.4.7.2. Допустимо е преди крайния стерилизиращ филтър да се използват подходящи предварителни филтри за редуциране на микробния товар, разположени на множество пунктове в хода на производствения процес, за да се гарантира нисък и контролиран микробен товар на течността. Поради потенциалните допълнителни рискове при процеса на филтърна стерилизация в сравнение с други стерилизационни процеси, като част от цялостната стратегия за контрол на замърсяването следва да се обмисли извършването на допълнителна филтрация чрез стерил стерилизиращ филтър, поставен възможно най-близо до точката на пълнене.
- VII.4.7.3. Изборът на компоненти на филтриращата система и начинът им на свързване и организация във филтриращата система, включително предварителните филтри, се ръководи от критичните характеристики за качество на продукта и се обосновава и документира. Филтриращата система свежда до минимум отделянето на власинки и частици, не причинява или допринася за отчитане на неприемливи нива на замърсяване, нито е с характеристики, които по друг начин променят качеството и ефикасността на продукта. Също така характеристиките на филтъра са съвместими с течността и филтрираният продукт не им влияе негативно. Адсорбцията на компонентите на продукта и екстракцията/промиването на филтърните компоненти се подлагат на оценка.
- VII.4.7.4. Филтриращата система се проектира така, че да:
- позволява извършване на операции в рамките на валидираните за процеса параметри;
 - поддържа филтрат стерил;

- свежда до минимум броя асептични връзки, необходими между крайния стерилизиращ филтър и крайното пълнене на продукта;
- позволява извършването на процедури по почистване по необходимия начин;
- позволява извършването по необходимия начин на процедури по стерилизация, включително стерилизация на място;
- позволява провеждането по необходимия начин на изпитване за цялост на място на крайния стерилизиращ филтър от 0,22 µm (за предпочитане като затворена система) както преди, така и след филтриране. Методите за изпитване за цялост на място са така подбрани, че да се избегне неблагоприятно въздействие върху качеството на продукта.

VII.4.7.5. Стерилното филтриране на течности се валидира в съответствие с изискванията на актуалната фармакопея. Валидирането може да се извърши по групи спрямо различните концентрации на лекарствено вещество или лекарствени форми на продукта, но се провежда по метода на „най-лошия случай“. Основанието за групиране се обосновава и документира.

VII.4.7.6. При възможност по време на валидирането на процеса по филтриране продуктът, подлежащ на филтриране, се използва за изпитването⁽²⁷⁾ на стерилизиращия филтър за задържане на бактерии. В случай че подлежащият на филтриране продукт не е подходящ за изпитване за задържане на бактерии, се обосновава използването на сурогатен продукт за това изпитване. Изборът на организма, използван при изпитване за задържане на бактерии, също се обосновава.

VII.4.7.7. Параметрите за филтриране, които да се разгледат и дефинират по време на валидирането, включват, но не се ограничават до:

- а) мокрещата течност, използвана за изпитване на целостта на филтъра:
 - избира се спрямо препоръката на производителя или подлежащата на филтриране течност. Определя се подходяща спецификация по отношение на стойността при изпитването за цялост;
 - в случай че системата се промива или се изпитва за цялост in-situ с течност, различна от продукта, са взети необходимите мерки, за да се избегне вредно въздействие върху качеството на продукта;
- б) условията на процеса по филтриране, включително:
 - времето на престой на течността преди филтриране и въздействието върху микробния товар;
 - подготвянето на филтъра с течност, ако е необходимо;
 - максималното време на филтриране/общо време, в което филтърът е в контакт с течността;
 - максималното работно налягане;
 - дебита;
 - максималния обем на филтриране;
 - температура;
 - времето, необходимо за филтриране на определено количество насипен разтвор, и разликите в налягането, които да се използват в целия филтър.

⁽²⁷⁾ За целите на настоящото приложение „изпитване за задържане на бактерии“ означава изпитване, което се провежда с цел да се валидира дали даден филтър е в състояние да отстранява бактерии от газ или течност. При провеждане на изпитването обикновено се използва стандартен организъм като *Brevundimonas diminuta* в минимална концентрация от 10⁷ единици, образуващи колония/cm².

VII.4.7.8. Прилагат се рутинни мерки за контрол на процеса, за да се гарантира спазване на валидираните параметри за филтриране. Резултатите по отношение на критичните параметри на процеса се включат в партидната документация, включително, но не само минималното време, необходимо за филтриране на известно количество насипен разтвор и разлики в налягането по целия филтър. При наличие на съществени разлики от критичните параметри по време на производствения процес въпросните се документират и разследват.

VII.4.7.9. Целостта на стерилизираната филтърна установка се проверява преди употреба чрез изпитване на целостта (изпитване за цялост преди използване и след стерилизация, или PUPSIT), за да се установят евентуални повреди и нарушаване на целостта, причинени в процеса на подготвяне на филтъра преди употреба. Установено е, че невинаги е възможно да се проведе изпитване за цялост след стерилизация поради ограниченията на самия процес на стерилизация (например филтриране на много малки обеми разтвор). В такива случаи е възможно да се възприеме алтернативен подход, при условие че е проведена цялостна оценка на риска и е постигнато съответствие чрез прилагане на подходящи контролни мерки за намаляване на риска от нарушаване на целостта на системата за филтриране.

Факторите, които да се вземат предвид при въпросната оценка на риска, включват, но не се ограничават до:

- задълбочено познаване и контрол на процеса на филтърна стерилизация, за да се гарантира, че потенциалът за повреждане на филтъра е сведен до минимум;
- задълбочено познаване и контрол на веригата на доставките, което да включва съоръжения за стерилизация, използвани по договор, определени механизми за транспорт и опаковане на стерилизирания филтър (по начин, който да не позволява повреждане на филтъра по време на транспорт и съхранение);
- задълбочено познаване на процеса, например относно конкретния тип продукт, включително потенциала за замърсяване с частици, както и дали е налице риск от оказване на въздействие върху стойностите за цялост на филтъра (например потенциал за промяна на стойностите от изпитването за цялост и по този начин възпрепятстване на установяването на наличие на нарушение в целостта на филтъра при изпитване за цялост на филтъра след употреба), и стъпките за подготовка преди филтриране и обработка преди крайния стерилизиращ филтър, които биха премахнали замърсяването с частици преди стерилното филтриране.

В допълнение стерилизиращият филтър, който се използва за стерилизиране на течности, след използване и преди свалянето му от установката се подлага на изпитване за цялост без разрушаване. Начинът на провеждане на изпитването за цялост се валидира, а резултатите от изпитването отразяват способността за задържане на микроби на филтъра, установена по време на валидиране. Примерите за използвани методи за изпитване включват „точка на кипене“, оценка на потока на дифузия, навлизане на вода и диференциално налягане.

VII.4.7.10. Целостта на критични филтри за газ и филтри, поставяни при отвори за въздух (които имат пряка връзка със стерилността на продукта), се проверява чрез изпитване след употреба, като филтърът остава в установката или поставката.

VII.4.7.11. Целостта на некритичните филтри за газ и филтри, поставяни при отвори за въздух, се потвърждава и документира на подходящи интервали. В случай че филтрите за газ се използват в продължителни периоди от време, то при монтаж и преди подмяна се провежда изпитване за цялост. Максималната продължителност на използване се определя и проследява въз основа на риска (например като се вземат предвид максималният брой употреби и допустимият брой цикли на топлинната обработка/стерилизация — в зависимост от случая).

VII.4.7.12. При филтрация на газ се избягва нежелано навлажняване или намокряне на филтъра или филтърното оборудване.

VII.4.7.13. В случай че процесът по стерилизация чрез филтриране е валидиран като система, която се състои от множество филтри, необходими, за да се постигне стерилност на дадена течност, то системата за филтриране се третира като един стерилизиращ компонент, а всички филтри в системата трябва да дават удовлетворителен резултат при изпитването за цялост след употреба.

VII.4.7.14. Ако са налични резервни филтриращи системи (когато е наличен втори резервен стерилизиращ филтър, но се валидира процес, при който е необходим само един филтър), се провежда изпитване за цялост след употреба на основния стерилизиращ филтър и ако се установи, че целостта на филтъра е запазена, то не е необходимо да се провежда изпитване за цялост на резервния филтър. Ако обаче резултатите от изпитването за цялост след употреба на основния стерилизиращ филтър не са успешни, то се провежда изпитване за цялост след употреба на вторичния (резервен) филтър, както и разследване и оценка на риска, за да се установи причината за неуспешните резултати при изпитването на основния филтър.

- VII.4.7.15. От насипния продукт се взимат проби за установяване наличието на микробен товар непосредствено преди крайното стерилно филтриране. В случай че се използва установка с резервно филтриране, то пробата се взима преди първия филтър. Системите за взимане на проби са така проектирани, че да не внасят замърсяване.
- VII.4.7.16. Филтрите за стерилизиране на течности се изхвърлят след обработка на една партида, като един и същ филтър не трябва да се ползва непрекъснато повече от един работен ден, освен ако не е валидиран за такава употреба.
- VII.4.7.17. В случай че в стратегия за контрол на замърсяването е представена надлежна обосновка за кампанийно производство на даден продукт и въпросното е валидирано, то използващият филтър:
- оценява и документира рисковете, свързани с продължителността на използване на филтър в процеса по стерилно филтриране на дадена течност;
 - провежда и документира ефективни изпитвания за валидиране и определяне на годността, за да се докаже, че продължителността на употреба на филтър за определен процес на стерилно филтриране и за дадена течност не компрометира резултатите, постигнати при крайния стерилизиращ филтър, или качеството на филтрат;
 - документира максималната валидирана продължителност на ползване на филтър и прилага мерки за контрол, за да гарантира, че филтрите не се използват след валидираната максимална продължителност. Поддържа се документация за въпросните мерки за контрол;
 - прилага мерки за контрол, за да гарантира, че филтрите, замърсени с течност или остатъци от почистващи агенти, както и такива, които се считат за дефектни на друго основание, се спират от употреба.

VII.5. **Формоване/пълнене/запечатване (ФПЗ)** ⁽²⁸⁾

- VII.5.1. Експлоатационните условия за машини за формоване/пълнене/запечатване, използвани за крайно стерилизирани продукти, отговарят на изискванията относно средата, посочени в раздел VII.1.3 от настоящото приложение, докато машините за формоване/пълнене/запечатване, използвани при асептичното производство, отговарят на изискванията относно средата, посочени в таблица 4 от настоящото приложение.
- VII.5.2. Замърсяването на използваните в процеса по формоване/пълнене/запечатване опаковъчни фолиа се свежда до минимум чрез подходящи мерки за контрол по отношение на компонентите, доставката им и боравенето с тях. Поради критичното естество на опаковъчните фолиа се прилагат процедури, които да гарантират, че доставяните фолиа отговарят на определените спецификации и са с подходящо качество, включително плътност и устойчивост на материала, замърсяване с микроби и частици, цялост на отпечатаната информация и структура на опаковката — в зависимост от случая. Честотата на вземане на проби, микробният товар и, когато е приложимо, нивата на ендотоксини/пирогени на опаковъчните филми и свързаните компоненти се контролират в рамките на стратегията за контрол на замърсяването.
- VII.5.3. Функционирането на оборудването, включително настройките и процесите на пълнене, запечатване и нарязване, се оценяват, така че критичните параметри на процеса да бъдат надлежно идентифицирани, валидирани, контролирани и проследявани.
- VII.5.4. В случай че с продукта влизат в контакт газове (например тези, които се използват за раздуване на опаковката или се наслагват върху продукта), то те надлежно се филтрират възможно най-близо до точката на използване. Качеството на използваните газове и ефективността на системите за филтриране на газ също така периодично се проверяват в съответствие с раздел V.4 от настоящото приложение.
- VII.5.5. Необходимите мерки за контрол, установени при квалификацията на процеса по формоване/пълнене/запечатване (ФПЗ), които са част от стратегията за контрол на замърсяването, включват, но не се ограничават до:
- определяне на границите на критичната зона;
 - контрол и мониторинг както на непосредствената среда, в която се намира машината, така и на нейната фонова среда;

⁽²⁸⁾ За целите на настоящото приложение „формоване/пълнене/запечатване“ (ФПЗ) означава автоматизиран процес на пълнене, който обикновено се ползва за крайно стерилизирани продукти, при който първичната опаковка се изгражда от непрекъсната ролка с гладко опаковъчно фолио, като същевременно формуваната опаковка се напълва с продукт и се осъществява запечатване на напълнените опаковки като непрекъснат процес. При процесите по формоване/пълнене/запечатване може да се използва единична мрежова система (при която една ролка с гладко фолио се увива около себе си, за да се формира кухня) или двойна мрежова система (при която две ролки с гладко фолио се събират, за да се образува кухня), като често се ползват вакуумни калъпи или газове под налягане. Оформената кухня се пълни, запечатва и нарязва на секции. Фолиото обикновено се състои от полимерен материал, фолио с покритие от полимер или друг подходящ материал.

- изискванията за работно облекло на персонала;
- изпитване за цялост на линиите за пълнене на продукта и системите за филтриране (в зависимост от приложимото);
- продължителност на кампанията по производство на партида или продължителност на пълнене;
- контрол на опаковъчните фолиа, включително изисквания за обеззаразяване и стерилизация на фолиата;
- почистване на място и стерилизация на място на оборудването — в зависимост от необходимото;
- управление на експлоатацията, на настройките и на предупредителната система на машината (в зависимост от приложимото).

VII.5.6. Критичните параметри на процеса при формоване/пълнене/запечатване се определят по време на квалификацията на оборудването и включват, но не се ограничават до следното:

- настройки за постигане на еднакви размери на опаковките и нарязване в съответствие с валидираните параметри;
- задаване, поддържане и следене на валидираната температура на формоване (включително преди нагряване и при охлаждане), времето на формоване и налягането — в зависимост от приложимото;
- задаване, поддържане и следене на валидираната температура на запечатване, поддържане на една и съща температура по цялата линия на запечатване, времето на запечатване и налягането — в зависимост от приложимото;
- температура на околната среда и на продукта;
- специфични за партидата изпитвания на издръжливостта и равномерността на запечатването;
- задаване на правилни обеми и скорост на пълнене и еднородност на процеса;
- задаване на допълнително печатане (кодове на партидата), вдлъбнато или изпъкнало щамповане, за да се гарантира, че целостта на елемента не е компрометирана;
- методи и параметри за изпитване за цялост на напълнените опаковки.

VII.5.7. В хода на производството се прилагат подходящи процедури за проверка, мониторинг и документиране на критичните параметри при формоване/пълнене/запечатване и функционирането на оборудването.

VII.5.8. Оперативните процедури описват как се откриват и коригират проблеми при формоването и запечатването. Отхвърлените компоненти и проблемите със запечатването се документират и разследват.

VII.5.9. Въз основа на риска се определят подходящи процедури за поддръжка, които включват планове за поддръжка и инспекция на инструменти от критично значение за ефективността на запечатването на единици. Всички установени проблеми, които сочат потенциална нередност с качеството на продукта, се документират и разследват.

VII.6. **Бластване/пълнене/запечатване (БПЗ)** ⁽²⁹⁾

VII.6.1. Оборудването за технологията „бластване, пълнене, запечатване“, което намира приложение при производството на продукти, подлежащи на крайна стерилизация, се монтира в околна среда, отговаряща най-малко на клас D. Условиата при точката на пълнене трябва да отговарят на изискванията за околната среда, посочени в раздел VII.1.3 от настоящото приложение.

⁽²⁹⁾ За целите на настоящото приложение „бластване, пълнене, запечатване“ (БПЗ) означава технология, при която опаковките се формират от термопластичен гранулат, пълнят се с продукт и след това се запечатват чрез непрекъсната, интегрирана, автоматизирана операция. Двата вида машини за бластване, пълнене и запечатване, които се използват най-често, са машина с подвижен ход (с открит отвор за екструдирене) и въртяща се машина (закрит отвор за екструдирене).

- VII.6.2. Когато оборудването за технологията „бластване, пълнене и запечатване“ се използва при асептична подготовка, се прилагат следните изисквания:
- a) При оборудване с подвижен ход, използвано за асептично пълнене, отворът за екструдирание ⁽³⁰⁾ е открит към околната среда и следователно площите, в които се извършват екструдирането, оформянето чрез бластване и запечатването, в критичните зони отговарят на условията на клас А. Средата на пълнене е така проектирана и управлявана, че да отговаря на условията на клас А по отношение на граничните стойности както за жизнеспособни частици, така и за общите такива, и в „почивен“, и в „работен“ режим.
 - б) Тъй като при въртящо се оборудване, използвано за асептично пълнене, отворът за екструдирание е по правило закрит към околната среда след формоване, то средата на пълнене в отвора за екструдирание е така проектирана и управлявана, че да отговаря на условията на клас А по отношение на граничните стойности както за жизнеспособни частици, така и за общите такива, и в „почивен“, и в „работен“ режим.
 - в) Оборудването се инсталира най-малко в среда, отговаряща на клас С, при условие че се използва облекло за клас А/В. Микробиологичният мониторинг на операторите, които носят облекло за клас А/В в зона от клас С (включително определянето на граничните стойности и честотата на мониторинг), се извършва в съответствие с принципите за управление на риска.
- VII.6.3. Поради генерирането на частици по време на екструдирането на полимери и нарязването по време на работа, както и рестриктивния размер на критичните зони за пълнене на оборудването за бластване, пълнене и запечатване, при него не се очаква мониторинг на общото количество частици по време на работа. Въпреки това се осигуряват налице данни, които да демонстрират, че структурата на оборудването гарантира, че критичните зони от средата, в която се осъществява процесът на пълнене, отговарят на помещенията от клас А по време на работа.
- VII.6.4. Мониторингът за наличие на живи микроорганизми в средата при процеса на бластване, пълнене и запечатване се основава на риска и се разработва в съответствие с раздел VIII от настоящото приложение. Проследяването за наличие на живи микроорганизми по време на работа се извършва през цялото време, докато се извършва критична обработка, включително по време на сглобяването на оборудването, освен при въртящо се оборудване за БПЗ, при което проследяването на критичната зона за пълнене невинаги е възможно.
- VII.6.5. Програмата за контрол и мониторинг на околната среда отчита придвижването на части и сложните пътища на движение на въздуха, генерирани при процеса по бластване, пълнене и запечатване, както и въздействието на изходните продукти от процеса, които са с висока температура (например чрез използване на изследвания с онагледяване на въздушния поток и/или други еквивалентни проучвания). В програмите за мониторинг на околната среда се обръща внимание и на фактори като конфигурация на филтрите за въздух, цялост на филтрите за въздух, цялост на охлаждащите системи, структура и квалификация на оборудването.
- VII.6.6. Въздухът и други газове, които влизат в контакт с критични повърхности на опаковката по време на екструдирание, формоване или запечатване на оформената опаковка, преминават подходяща филтрация. Качеството на използвания газ и ефективността на системите за филтриране на газ се проверяват периодично в съответствие с раздел V.4 от настоящото приложение.
- VII.6.7. Замърсяването на полимерния гранулат с частици и микроби се предотвратява посредством правилно проектиране, контрол и поддръжка на системите за съхранение, вземане на проби и разпределение на полимерния гранулат.
- VII.6.8. Способността на системата за екструдирание да осигури достатъчна гаранция за стерилност на оформената опаковка се валидира. Честотата на вземане на проби, микробният товар и, когато е приложимо, нивата на ендотоксини/пирогени в необработения полимер се определят и контролират.
- VII.6.9. Намесите, които налагат спиране на процеса по пълнене и/или екструдирание, оформяне и запечатване и, когато е необходимо, повторна стерилизация на пълнещата машина, са ясно определени и разписани в процедурата за пълнене, както и са включени в симулациите на асептичен процес в зависимост от необходимостта.

⁽³⁰⁾ За целите на настоящото приложение „отвор за екструдирание“ означава „отвор“ от полимер, екструдирани от машината за бластване, пълнене и запечатване (БПЗ), от който се оформят опаковките.

VII.6.10. Необходимите мерки за контрол, установени при квалификацията на оборудването за бластване, пълнене и запечатване, са съобразени със стратегията за контрол на замърсяването на обекта. Аспектите, на които да се обърне внимание, включват, но не се ограничават до:

- определяне на границите на критичната зона;
- контрол и мониторинг както на непосредствената среда, в която се намира машината, така и на нейната фоновата среда;
- изискванията за работно облекло на персонала;
- изпитване за цялост на линиите за пълнене на продукта и системите за филтриране (в зависимост от приложимото);
- продължителност на кампанията по производство на партида или продължителност на пълнене;
- контрол на полимерния гранулат, включително на системите за разпределение и критичните отклонения в температурата;
- почистване на място и стерилизация на място на оборудването — в зависимост от необходимото;
- управление на експлоатацията, на настройките и на предупредителната система на машината (в зависимост от приложимото).

VII.6.11. Критичните параметри на процеса при бластване, пълнене и запечатване се определят по време на квалификация на оборудването и включват следното, но не се ограничават до него:

- почистване на място и стерилизация на място на тръбопроводите, през които минава продуктът, и пълнещите игли (дорници);
- определяне, поддържане и мониторинг на параметри на екструдирание, включително температура, скорост и настройки при гърлото на екструдера за задаване на дебелина на отвора за екструдирание;
- определяне, поддържане и мониторинг на температура на формоване, включително скорост на охлаждане, когато е необходимо с оглед стабилност на продукта;
- подготовка и стерилизация на помощни компоненти, добавени към оформения елемент, например запушалки за бутилки;
- контрол на околната среда, почистване, стерилизация и мониторинг на критичните зони за екструдирание, пренос и пълнене — в зависимост от необходимото;
- характерно за конкретна партида изпитване за плътност на стената в критични точки на опаковката;
- задаване на правилни обеми и скорост на пълнене и еднородност на процеса;
- задаване на допълнително печатане (кодове на партидата), вдлъбнато или изпъкнало шамповане, за да се гарантира, че целостта и качеството на елемента не са компрометирани;
- методи и параметри за изпитване за цялост на 100 % от всички напълнени опаковки;
- поставяне на резци или перфоратори, използвани за отстраняване на пластмасови отпадъци около напълнените елементи (премахване на ръбовете).

VII.6.12. В хода на производството се прилагат подходящи процедури за проверка, мониторинг и документиране на критичните параметри при бластване, пълнене и запечатване и функционирането на оборудването.

VII.6.13. Оперативните процедури описват как се откриват и коригират проблеми при бластването, формоването и запечатването. Отхвърлените компоненти и проблемите със запечатването се документират и разследват.

- VII.6.14. В случай че процесът по блаване, пълнене и запечатване включва добавянето на компоненти към оформените опаковки (например добавяне на капачки към големи по обем бутилки с лекарствени продукти за парентерално приложение), то въпросните компоненти се обеззаразяват надлежно и се включват в процеса чрез чист и контролиран процес. Прилага се следното:
- а) при асептичните процеси добавянето на компоненти се извършва при условия от клас А, за да се гарантира стерилност на критичните повърхности, като се използват предварително стерилизирани компоненти;
 - б) при крайно стерилизираните продукти при валидиране на процеса по крайна стерилизация се гарантира стерилността на всички критични пътища на продукта между компонента и оформената опаковка, включително зони, които не се намокрят по време на стерилизация;
 - в) определят се и се валидират процедури по изпитване, за да се гарантира ефективно запечатване на компонентите и оформените опаковки.
- VII.6.15. Въз основа на риска се определят подходящи процедури за поддръжка, които включват планове за поддръжка и инспекция на елементи от критично значение за запечатването, целостта и стерилността на компонентите.
- VII.6.16. Калъпите, използвани за оформяне на опаковки, се считат за оборудване от критично значение. Поради това при всякакви промени и модификации в калъпите по необходимост се провежда оценка на целостта на крайната опаковка за продукт, която оценка се допълва с валидиране, ако резултатите от нея налагат това. Всички установени проблеми, които сочат потенциална нередност с качеството на продукта, се документират и разследват.
- VII.7. **Лиофилизация** ⁽³¹⁾
- VII.7.1. Лиофилизацията е критичен етап от процеса и всички дейности, които може да се отразят на стерилността на продукта или материала, се считат за продължение на асептичната подготовка. По-специално оборудването за лиофилизация и процесите, които то извършва, са така проектирани, че да се гарантира, че стерилността на продукта или материала се запазва по време на лиофилизация, като се предотвратява замърсяване с частици или микроби в интервала между пълненето на продуктите за лиофилизация и завършването на процеса по лиофилизация. Всички възприети мерки за контрол се разписват в стратегията за контрол на замърсяването.
- VII.7.2. Стерилизацията на лиофилизатора и свързаното с него оборудване (например опаковки, пръстени за придържане на флакони) се валидира, а времето на престой между цикъла на стерилизация и използването се подлага на съответната проверка по време на симулация на асептичен процес. Лиофилизаторът се стерилизира редовно в зависимост от структурата на самата система. Освен това след поддръжка или почистване се извършва повторна стерилизация. Стерилизираните лиофилизатори и свързаното с тях оборудване след стерилизация се предпазват от замърсяване.
- VII.7.3. Лиофилизаторите и свързаните с тях зони за пренос и натоварване/разтоварване на продукт са така разработени, че, доколкото е възможно, да свеждат до минимум намесите от оператори. Честотата на стерилизиране на лиофилизаторите се определя в зависимост от структурата и рисковете, свързани със замърсяването на системата по време на ползване. Лиофилизаторите, които се зареждат или разтоварват ръчно без наличие на разделяща бариерна технология, се стерилизират преди всяко натоварване. При лиофилизаторите, които се зареждат и разтоварват с автоматизирани системи или са защитени посредством затворени бариерни системи, честотата на стерилизация се обосновава и документира като част от стратегията за контрол на замърсяването.
- VII.7.4. Целостта на лиофилизатора се поддържа след стерилизация и по време на лиофилизация. Филтърът, използван за поддържане на целостта на лиофилизатора, се стерилизира преди всяка употреба на системата, а резултатите от изпитването на целостта му са част от сертифицирането/освобождаването на партидата. Освен това изпитването на камерата за цялост при вакуум/за изтичане се документира, а максималното допустимо изтичане на въздух в лиофилизатора се определя и проверява преди началото на всеки цикъл.

⁽³¹⁾ За целите на настоящото приложение „лиофилизация“ означава физикохимичен процес на изсушаване, чиято цел е да премахне разтворителите чрез сублимация от водни и неводни системи, за да се постигне стабилност на продукта или материала. Лиофилизация е синоним на „сушене чрез замразяване“.

- VII.7.5. Тавите за лиофилизация редовно се проверяват, за да се гарантира, че не са деформирани или повредени.
- VII.7.6. Факторите, на които да се обърне внимание при проектиране на начина на натоварване (и разтоварване, в случай че лиофилизиращият материал все още не е запечатан и е незащитен), включват, но не се ограничават до:
- моделите на товарене в лиофилизатора се определят и документират;
 - преносът на частично затворени опаковки в лиофилизатора винаги се извършва при условия от клас А, а боравенето е такова, че да се свежда до минимум прякото участие на оператор; използват се технологии като конвейерни системи или мобилни системи за пренос (например колички за пренос с чист въздух, преносими работни станции с еднопосочен въздушен поток), за да се гарантира поддържане на чистотата на системата, използвана за пренос на частично затворени опаковки; като друга възможност и ако е налице съответното валидиране, за пренос може да се използват тави, които се затварят в условия от клас А и не се отварят, докато са в зона от клас В, с оглед предпазване на частично затворените флакони (например надлежно затворени кутии);
 - използваните средства за транспорт и проветряването на зоната за натоварване не трябва да се отразяват негативно на моделите на движение на въздуха;
 - незапечатаните опаковки (например частично затворени флакони) се поддържат в условия от клас А и като цяло се държат отделени от операторите посредством бариерна технология за физическо разделяне или други подходящи мерки;
 - в случай че запушалките не са поставени преди да се отвори камерата на лиофилизатора, то изваденият от лиофилизатора продукт остава в условия от клас А по време на по-нататъшната обработка;
 - приборите, използвани за зареждане и разтоварване на лиофилизатора (например тави, торби, инструменти за поставяне, пинсети), са стерилни.

VII.8. Затворени системи

- VII.8.1. Използването на затворени системи може да намали риска от замърсяване с микроби, частици и химични вещества с произход от съседната среда. Затворените системи винаги се проектират така, че да намаляват потребността от ръчни манипулации и свързвания с това риск.
- VII.8.2. За целите на асептичната подготовка е от критично значение да се гарантира стерилността на всички повърхности в затворената система, които влизат в контакт с продукта. Поради това затворените системи, използвани при асептична подготовка, се проектират и подбират така, че да се гарантира поддържането на стерилност. Връзките на стерилното оборудване (например тръби/тръбопроводи), използвано след крайния стерилизиращ филтър, се осъществяват асептично (например чрез същински уреди за стерилно свързване).
- VII.8.3. Прилагат се подходящи мерки, за да се гарантира целостта на компонентите, използвани за асептични връзки. Средствата за постигане на това се определят и описват в стратегията за контрол на замърсяването. Особено когато е налице риск от компрометиране на стерилността на продукта, се разглежда провеждането на подходящи изпитвания за цялост на системата. Оценяването на доставчиците включва съпоставка на данни във връзка с потенциални неизправности, които може да доведат до загуба на стерилността на системата.
- VII.8.4. Фоновата среда, в която са разположени затворените системи, се определя с оглед на структурата им и на изпълняваните процеси. При асептична подготовка, когато са налице рискове от компрометиране на целостта на системата, системата се разполага в среда от клас А. Ако може да се докаже, че системата запазва целостта си при всяка употреба (например чрез изпитвания на налягането и/или мониторинг), то може да се използва и среда от по-нисък клас. Преносът между зоните от различен клас се подлага на цялостна оценка в съответствие с раздел III.2 от настоящото приложение. Когато се налага затворената система да се отвори (например за поддръжка на производствена линия за насипен продукт), това се осъществява в класифицирана среда, подходяща за материалите (например клас С за процеси по крайна стерилизация или клас А за асептична подготовка), или се извършва при допълнително почистване и дезинфекция (и стерилизация, ако става дума за асептични процеси).

VII.9. Системи за еднократна употреба (CEY) ⁽³²⁾

- VII.9.1. Системите за еднократна употреба може да бъдат използвани в производството на стерилни продукти, които служат като алтернатива на оборудването за многократна употреба. Системите за еднократна употреба могат да бъдат отделни компоненти или да се състоят от множество компоненти като торби, филтри, тръбопроводи, съединители, клапани, бутилки за съхранение и сензори. Системите за еднократна употреба са така проектирани, че да намаляват необходимостта от манипулации и сложността на ръчните намеси.
- VII.9.2. С използването на системи за еднократна употреба (CEY) са свързани определени рискове, които се оценяват като част от стратегията за контрол на замърсяването, като те включват, но не се ограничават до:
- взаимодействието между продукта и повърхността, която влиза в контакт с него (като адсорбция или продукти на излужване ⁽³³⁾ и извлечени единици ⁽³⁴⁾);
 - неустойчивия характер на системата в сравнение с фиксирани системи за многократна употреба;
 - повишаването на броя и сложността на ръчно извършваните операции (включително инспектиране на системата и боравене с нея) и установяването връзки;
 - сложността на монтажа;
 - резултатите от изпитванията за цялост на стерилизиращите филтри преди и след употреба;
 - риска от пробиване и изтичане;
 - потенциала за компрометиране на системата при точката на отваряне на външната опаковка;
 - риска от замърсяване с частици.
- VII.9.3. Процесите на стерилизиране при системите за еднократна употреба се валидират и следва да е доказано, че не оказват негативно въздействие върху ефективността на системата.
- VII.9.4. Подлагането на оценка на доставчиците на системи за еднократна употреба, включително стерилизирането, е от критично значение за подбора и използването на тези системи. При стерилните системи за еднократна употреба проверката на гаранциите за стерилност се осъществява като част от квалификацията на доставчика, като доказателствата за стерилизация на всеки компонент се проверяват при получаването.
- VII.9.5. Адсорбцията и реактивността на продукта с повърхностите, които влизат в контакт с него, се подлагат на оценка в действителните условия на процеса.
- VII.9.6. На оценка се подлага профилът на системите за еднократна употреба по отношение на извличане на единици и излужване, както и евентуалното въздействие върху качеството на продукта, най-вече когато системата е изработена от материали на основата на полимери. За всеки компонент се извършва оценка, за да се прецени доколко приложими са данните за профила на извличане на единици. За компонентите, за които се счита, че са изложени на висок риск от излужване, включително такива, които може да абсорбират обработвани материали или които влизат в контакт с продукта за по-продължително време, се обмисля провеждане на изследвания, засягащи профила на излужване, включително евентуалните опасения по отношение на безопасността. В случай че се прилагат симулирани условия на обработка, то те отразяват точно действителните условия на обработка и се основават на научна обосновка.

⁽³²⁾ За целите на настоящото приложение „системи за еднократна употреба“ означава системи, при които компонентите, които влизат в контакт с продукта, се използват само веднъж вместо оборудване за многократна употреба като линии за пренос от неръждаема стомана или контейнери за насипен продукт.

⁽³³⁾ За целите на настоящото приложение „продукти на излужване“ означава химични единици, които при обичайни условия на използване и/или съхранение мигрират от повърхностите на оборудването или опаковките, които влизат в контакт с продукта.

⁽³⁴⁾ За целите на настоящото приложение „извлечени единици“ означава химически единици, които мигрират от повърхността на използваното в процеса оборудване, изложено на подходящ разтворител при екстремни условия, към обработвания продукт или материал.

- VII.9.7. Системите за еднократна употреба са така проектирани, че да запазват целостта си през целия период на обработка при целевите условия на работа. Необходимо е да се обърне внимание на структурната цялост на компонентите за еднократна употреба, ако съществува вероятност въпросите да бъдат изложени на екстремни условия (например процеси по замразяване и размразяване) по време на рутинната обработка или при транспорт, включително да се направи проверка дали съшинските устройства за стерилно свързване (както топлинно, така и механично запечатаните) запазват целостта си при тези условия.
- VII.9.8. Определят се и се спазват критерии за прием на системите за еднократна употреба въз основа на рисковете или степента на критичност на продуктите и процесите в тях. След като бъде получена, всяка отделна система за еднократна употреба се проверява, за да се гарантира, че е произведена, осигурена и доставена в съответствие с одобрената спецификация. Преди употреба се провежда и документираща визуална проверка на външната опаковка (например вида на външната картонена опаковка, торбите с продукта), отпечатаното на етикета, както и се прегледат приложените документи (например удостоверение за съответствие и доказателство за стерилизация).
- VII.9.9. Спрямо критичните, ръчно извършвани операции, засягащи системите за еднократна употреба, като монтаж и свързване, се прилагат подходящи мерки за контрол, като те също така се верифицират в хода на симулацията на асептичен процес.

РАЗДЕЛ VIII

МОНИТОРИНГ НА ОКОЛНАТА СРЕДА И ПРОЦЕСИТЕ

VIII.1. **Общи изисквания**

- VIII.1.1. Всеки обект разполага с програма за мониторинг на околната среда и процесите, според която се проследяват мерките за контрол, разработени с цел свеждане до минимум на замърсяването с микроби и частици. Програмата, която съставлява част от цялостната стратегия за контрол на замърсяването, обикновено се състои от следните елементи:
- мониторинг на околната среда — общо количество частици;
 - мониторинг на околната среда и персонала — жизнеспособни частици;
 - температура, относителна влажност и други специфични характеристики;
 - симулация на асептичен процес (само за асептично произвеждани продукти).
- VIII.1.2. Надеждността на всеки един от елементите на системата за мониторинг, ако се разглежда поотделно, е ограничена. Поради това сам по себе си резултатът от всеки от гореописаните елементи не може да се счита за показател за асептика. Когато обаче се разглеждат в цялост, резултатите от всички елементи на програмата помагат да се потвърди надеждността на проектирането, валидирането и функционирането на системата, за мониторинг на която се използват.
- VIII.1.3. Информацията от програмата се използва за рутинни сертифициране/освобождаване на партии и периодична оценка при разглеждане или разследване на процеса. Макар че това важи както за процеси с крайна стерилизация, така и за асептични процеси, следва да се признае, че степента на критичност на въздействието може да се различава в зависимост от вида на продукта и процеса.

VIII.2. **Мониторинг на околната среда и процесите**

- VIII.2.1. Целта на програмата за мониторинг на околната среда е двустранна:
- да се гарантира, че чистите помещения и оборудването за чист въздух продължават да осигуряват околна среда с подходяща чистота на въздуха в съответствие с проектните и регулаторните изисквания;
 - ефективно да се засичат отклонения от граничните стойности, касаещи околната среда, които на свой ред да водят до разследване и оценка на рисковете за качеството на продукта.

С цел определяне на цялостна програма за мониторинг на околната среда се провеждат оценки на риска, в т.ч. се определят местата за вземане на проби, честотата на мониторинг, методите на мониторинг и условията на инкубация (например продължителност, температура(и), аеробна и/или анаеробна среда). По-конкретно оценката на риска включва определяне на критични места за мониторинг — такива места, в които наличието на микроорганизми по време на обработка би могло да се отрази на качеството на продукта (например среда от клас А, зони за асептична подготовка и зони от клас В, които пряко взаимодействат със зоната от клас А).

Тези оценки на риска се провеждат въз основа на специфичните характеристики на суровините и крайния продукт, съдържанието, оборудването, нивото на критичност на определени процеси и етапи, включените операции, данните от рутинния мониторинг, данните от мониторинг, получени по време на квалификацията, както и познания за микробната флора, която обикновено се изолира от средата. Поради това за създаването на програмата за мониторинг на околната среда са необходими подробни познания за тези аспекти. Следва да се обърне внимание и на друга относима информация като изследвания на движението на въздуха с онагледяване.

Оценките на риска редовно се преглеждат, за да се потвърждава ефективността на програмата за мониторинг на околната среда на обекта.

- VIII.2.2. По време на работа се извършва рутинен мониторинг на чистите помещения, оборудването за чист въздух и персонала във всички критични етапи на обработката, включително настройката на оборудването.
- VIII.2.3. Други характеристики като температура и относителна влажност се контролират в допустими граници, които отговарят на изискванията по отношение на продукта/обработката/персонала и допринасят за поддържане на определените стандарти за чистота (например клас А или В).
- VIII.2.4. При мониторинга на среда от клас А се демонстрира, че по време на критични операции се поддържат асептични условия на обработка. Мониторингът се извършва на места, които представляват най-голям риск от замърсяване за повърхностите на стерилното оборудване, опаковките, средствата за затваряне и продукта. Изборът на места за мониторинг, както и ориентацията и разположението на уредите за вземане на проби са обосновани и подходящи, за да се получават надеждни данни от критичните зони.
- VIII.2.5. Прилаганите методи за вземане на проби не трябва да пораждаат риск от замърсяване на производствените операции.
- VIII.2.6. Определят се подходящи равнища за предупреждение и граници за предприемане на действие по отношение на резултатите от мониторинга на жизнеспособните частици и общото количество частици. Границите за предприемане на действие по отношение на максималното общо количество частици са посочени в таблица 5, а границите за предприемане на действие по отношение на максималното количество жизнеспособни частици са посочени в таблица 6. Въпреки това е възможно да се определят по-строги граници на действие въз основа на данни за тенденциите, естеството на процеса или съгласно разписаното в стратегията за контрол на замърсяването. Равнищата за предупреждение както за жизнеспособните, така и за общото количество частици се определят въз основа на изпитванията за квалификация на чистите помещения и периодически се преразглеждат спрямо текущите данни за тенденциите.
- VIII.2.7. Равнищата за предупреждение за клас А (само за общото количество частици), клас В, клас С и клас D се определят по такъв начин, че негативните тенденции (например брой събития или изолирани събития, които сочат влошаване на контрола на околната среда) могат да се установяват и отстраняват.
- VIII.2.8. Процедурите по мониторинг определят подхода при наличие на тенденции. Тенденциите включват, но не се ограничават до:
- повишаване броя на отклоненията от границите за предприемане на действие или равнищата за предупреждение;
 - последователни отклонения от равнищата за предупреждение;
 - редовни, но изолирани отклонения от границите за предприемане на действие, които може да се дължат на една и съща причина (например единични отклонения, които винаги настъпват след планирана превантивна поддръжка);
 - промени във вида микробна флора и броя и преобладаващото количество на определени организми. Особено внимание се отделя на открити организми, които може да означават загуба на контрол или занижена чистота, или организми, които трудно се поддават на контрол, като спорообразуващи микроорганизми и плесени.

VIII.2.9. Мониторингът на експлоатираните чисти помещения от клас С и D се извършва въз основа на данните, събрани в хода на квалификацията, както и рутинни данни, за да се осъществява ефективен анализ на тенденциите. Изискванията, свързани с равнищата за предупреждение и границите за предприемане на действие, ще зависят от естеството на извършваните операции. Границите за предприемане на действие може да бъдат и по-строги от изброените в таблица 5 и таблица 6.

VIII.2.10. Ако границите за предприемане на действие бъдат прехвърлени, се предвиждат разследване на първопричината, оценка на потенциалното въздействие върху продукта (включително партиди, произведени в промеждутъка между осъществяване на мониторинга и съобщаване на резултатите), както и изисквания за коригиращи и превантивни действия.

Ако равнищата за предупреждение бъдат прехвърлени, задължително се провеждат оценка и проследяване, които да включват евентуално разследване и/или корективни действия с цел да се избегне допълнително влошаване на околната среда.

Гореописаното се отразява в оперативни процедури.

VIII.3. Мониторинг на околната среда — общо количество частици

VIII.3.1. Установява се програма за мониторинг на общото количество частици, за да се извличат данни за оценката на потенциалните рискове от замърсяване, както и за да се гарантира поддържането в годно състояние на средата за извършване на стерилни/асептични операции.

VIII.3.2. Границите за мониторинг на околната среда по отношение на концентрацията на частици, носени по въздуха, за зоните от всеки клас са посочени в таблица 5.

Таблица 5

Максимална допустима обща концентрация на частици за целите на мониторинга

Клас	Максимален общ допустим брой $\geq 0,5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Максимален общ допустим брой $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	в „почивен“ режим	в „работен“ режим	в „почивен“ режим	в „работен“ режим
A	3 520	3 520	29	29
B	3 520	352 000	29	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	Не е предварително зададен ⁽¹⁾	29 300	Не е предварително зададен ⁽¹⁾

⁽¹⁾ При клас D не са зададени предварително гранични стойности в „работен“ режим. Когато е приложимо, производителят определя гранични стойности в „работен“ режим въз основа на оценката на риска и данните от рутинните дейности.

Бележка 1: ограниченията за частиците, представени в таблицата за „почивен“ режим, се постигат след кратък период на „изчистване“, определен по време на квалификацията (с препоръчителна стойност под 20 минути), при режим без човешко присъствие и след завършване на операциите.

Бележка 2: случайното показание от $\geq 5 \mu\text{m}$ специално за макрочастици в помещения от клас A може да е погрешно отчетено поради електронния шум, разсеяната светлина, съвпадение и т.н. Последователното или редовно измерване на ниски нива обаче е признак за възможно замърсяване и поради това трябва да бъде разследвано. Такива инциденти може да са признак за ранна неизправност в системата за филтриране на доставения в помещенията въздух, неизправност в оборудването или може също така да са сигнал за лоши практики при монитране/настройка на машината или при рутинните операции.

VIII.3.3. Мониторингът за частици в помещения от клас A се осъществява през цялото време, докато се извършва критична обработка, включително слобяване на оборудването.

VIII.3.4. Зоните от клас A са постоянно следени (за частици с размер $\geq 0,5$ и $\geq 5 \mu\text{m}$) и с такова количество на пробите (не по-малко от 28 литра (1ft^3) на минута), че всички намеси, мимолетни инциденти и влошаване на състоянието на системата да бъдат уловени. Системата е в състояние често да свързва резултата от всяка отделна проба с равнища за предупреждение и граници за предприемане на действие и то с такова честота, че всяко потенциално отклонение да бъде засечено и спрямо него своевременно да се предприемат действия. При надвишаване на равнищата за предупреждение се задействат аларми. Осигуряват се налице процедури, които да определят какви действия да се предприемат спрямо алармите, включително се обмисля провеждането на допълнително проследяване за наличието на микроби.

- VIII.3.5. Препоръчително е за зоната от клас В да се използва подобна система, като честотата на вземане на проби може да се намали. Зоните от клас В са следени с такава честота и с такъв размер на пробите, че програмата да улавя всяко повишаване в нивото на замърсяване и влошаване на състоянието на системата. При надвишаване на равнищата за предупреждение се задействат аларми.
- VIII.3.6. При подбора на система за мониторинг се отчита рискът, свързан с материалите, използвани в производствените операции (например тези, които включват живи организми, прахообразните продукти или радиофармацевтиците), които може да породят биологична, химична и радиационна опасност.
- VIII.3.7. В случай че са налични замърсители поради включените процеси и те потенциално биха могли да увредят броячите на частици или да породят опасност (например живи организми, прахообразни продукти или радиофармацевтици), то честотата на вземане на проби и възприетата стратегия са такива, че да се гарантира класификация на околната среда както преди, така и след експозиция на риска. Когато е уместно, се обмисля възможността за разширяване на мониторинга за жизнеспособни частици, за да се гарантира цялостно проследяване на процеса. Освен това мониторинг се извършва и по време на симулираните операции на подходящи интервали. Определеният подход е разписан като част от стратегията за контрол на замърсяването.
- VIII.3.8. Количествата на пробите за мониторинг, взети чрез автоматични системи, обикновено са функция на честотата на вземане на проби на използваната система. Не е необходимо обемът на пробите да бъде равен на този, който е използван при официалната класификация на чистите помещения и оборудването за чист въздух. Обемът на пробите, взети с цел мониторинг, се обосновава.

VIII.4. **Мониторинг на околната среда и персонала — жизнеспособни частици**

- VIII.4.1. При извършване на асептични операции се извършва микробиологичен мониторинг на чести интервали и чрез комбинация от методи, като изпитване за микробиологично следене на уталожени частици от въздуха, волнометричен въздух и взимане на проби от ръкавици, облекло и повърхности (например натривки и контактни петрига). По-конкретно:

- мониторингът на жизнеспособните частици се извършва в самите чисти помещения, когато не се осъществяват обичайни производствени операции (например след дезинфекция, преди започване на производството, след приключване на партидата и след период на спиране), както и в съседни с тях неизползвани помещения, за да се установят потенциални инциденти, включващи замърсяване, които може да окажат въздействие на мерките за контрол в чистите помещения. При наличие на инцидент може да се използват допълнителни места за взимане на проби като начин да се провери доколко ефективно е дадено корективно действие (например почистване и дезинфекция).
- В помещенията от клас А по време на цялата критична обработка, включително монтаж на оборудването (асептичен монтаж) и критична обработка, се извършва непрекъснато следене на въздуха за жизнеспособни частици (например взимане на проби от въздуха или изпитване за микробиологично следене на уталожени частици от въздуха). В помещенията от клас В се обмисля прилагане на същия подход въз основа на риска от оказване на въздействие върху асептичната подготовка. Мониторингът се осъществява по такъв начин, че всички намеси, мимолетни инциденти и влошаване на състоянието на системата да бъдат уловени и да бъде избегнат всякакъв риск, породен от намесите, свързани с операциите по мониторинг.

Методът на взимане на проби се обосновава в стратегията за контрол на замърсяването и се демонстрира, че не оказва вредно въздействие върху моделите на движение на въздуха в зони от класове А и В. Повърхностите на чистите помещения и тези на оборудването се проверяват след приключване на дадена операция.

- VIII.4.2. Провежда се мониторинг на персонала въз основа на оценка на риска, която да оцени местата, типа и честотата на мониторинг въз основа на изпълняваните дейности и близостта до критичните зони. По отношение на персонала от зоните от клас А и В е жизненоважно извършването на мониторинг за микробно замърсяване. Когато операциите се извършват ръчно (например асептично смесване или пълнене), се обръща особено внимание на мониторинга за микробно замърсяване на работното облекло, като прилаганите мерки за мониторинг се обосновават в стратегията за контрол на замърсяването.

- VIII.4.3. Мониторингът включва вземане на проби от персонала на регулярни интервали по време на процеса. Вземането на проби от персонала се осъществява по начин, който да не компрометира процеса. Особено внимание се обръща на мониторинга на персонала след участие в критични намеси (най-малкото ръкавиците, но може да се наложи мониторинг на части от работното облекло в зависимост от относителното към процеса) и при всяко излизане от чисто помещение от клас В (ръкавици и работно облекло).
- VIII.4.4. В случай че след критични намеси се осъществява мониторинг на ръкавиците, преди дейността да продължи, външните ръкавици се подменят. В случай че след критични интервенции се налага осъществяване на мониторинг на работното облекло, преди дейността в чистото помещение да продължи, работното облекло се подменя.
- VIII.4.5. В случаите, в които персоналят, зает с производството, рутинно извършва мониторинг, то въпросният редовно се подлага на контрол от звеното по качеството.
- VIII.4.6. Производителите може да обмислят възможността да се възприемат алтернативни системи за мониторинг, като ускорени методи, с оглед съкращаване времето за установяване на проблеми, свързани с микробиологично замърсяване, и намаляване на риска за продукта. Такива ускорени и автоматизирани методи за осъществяване на мониторинг за микробно замърсяване може да се възприемат, след като е проведено валидиране, което да демонстрира, че са еквивалентни на установените методи или ги превъзхождат.
- VIII.4.7. Въвеждат се процедури за оценка и тълкуване на подходящи действия (когато е необходимо) в светлината на резултатите, получени от вземането на проби. Осигуряват се налице подкрепящи данни за ефективността при отчитане на избраните методи за вземане на проби. В таблица 6 са посочени граници за предприемане на действие при замърсяване с жизнеспособни частици.

Таблица 6

Максимални граници за предприемане на действие при замърсяване с жизнеспособни частици

Клас	Проби от въздуха CFU/m ³	Петрита за уталожени частици от въздуха (диам. 90 mm) CFU/4 часа ⁽¹⁾	Контактни петрита (диам. 55 mm), CFU /петри ⁽²⁾	Намазка от ръкавици, вкл. такива с 5 пръста, и на двете ръце
A	Без повишаване ⁽³⁾			
B	10	5	5	5
C	100	50	25	—
D	200	100	50	—

⁽¹⁾ — Петритата за уталожени частици от въздуха се оставят в зони от класове А и В по време на операциите (включително по време на монтажа на оборудването) и се сменят съгласно изискванията след не повече от 4 часа (времето на експозиция се базира на валидирането, включително на изследвания за улавяне, и не трябва да оказват никакво отрицателно въздействие върху пригодността на използваната среда).

— В зони от класове С и D времето на експозиция (в границите на максималния интервал от 4 часа) и честотата са на база системата за управление на риска за качеството.

— Времето на експозиция при отделните петрита за уталожени частици може да бъде по-малко от 4 часа.

⁽²⁾ Ограниченията при контактните петрита касаят повърхностите на оборудването, помещението и работното облекло в рамките на зони от класове А и В. В зоните от класове С и D и в зависимост от функцията на последните обикновено не се изисква рутинен мониторинг на работното облекло.

⁽³⁾ За зони от клас А всяко установено развитие на микроорганизми трябва да води до разследване.

Бележка 1: изброените в таблицата по-горе методи за мониторинг са примерни и може да се прилагат други такива, при условие че изпълняват целта да предоставят информация за целия критичен процес, при който има възможност от замърсяване на продукта (например монтаж на асептична линия, асептична подготовка, пълнене и зареждане на лиофилизатора).

Бележка 2: в целия документ посочените гранични стойности са в CFU (единици, образуващи колония). В случай че се използват различни или нови технологии, при които резултатите не се посочват в CFU, производителят научно обосновава следваните гранични стойности и, когато е възможно, ги приравнява и към CFU.

VIII.4.8. Видът на откритите в зоните от клас А и В микроорганизми трябва да се определи, както и потенциалното им въздействие върху качеството на продукта (за всяка засегната партида), като на оценка следва да се подложи и цялостното състояние на действията по контрол. Като част от стратегията за контрол на замърсяването, когато е уместно, се обръща внимание и на установяването на вида на откритите в зоните от клас С и D микроорганизми (например при превишаване на границите за предприемане на действие или равнищата за предупреждение), като такова следва да се извърши и ако бъдат изолирани организми, което може да е признак за загуба на контрол или занижена чистота, както и при организми, които трудно се поддават на контрол, например спорообразуващи микроорганизми и плесени, а действието да се извършва достатъчно често, за да е налице ясна представа за флората, която обичайно се среща в тези зони.

VIII.5. **Симулация на асептичен процес (САП) (позната още като „пълнене на среда“) ⁽³⁵⁾**

VIII.5.1. Периодичната проверка на ефективността на прилаганите при асептичната подготовка мерки за контрол включва провеждане на симулация на асептичен процес при използване на стерилна хранителна среда и/или сурогат вместо продукта. Изборът на подходяща хранителна среда и/или сурогатен продукт става на база способността на средата и/или сурогатния продукт да имитира физическите характеристики на продукта, които е преценено, че представляват риск за стерилността по време на асептичния процес. В случаите, в които етапите на обработка може пряко да засегнат жизнеспособността на дадено внесено микробно замърсяване (например асептично произведени полутвърди продукти, прахообразни продукти, твърди материали, микросфери, липозоми и други лекарствени форми, при които продуктът преминава през процеси по охлаждане, загряване или лиофилизация), се разработват алтернативни процедури, които възможно най-точно възпроизвеждат операциите. Когато в част от симулацията на асептичен процес се използват сурогатни материали като буфери, то въпросният сурогатен материал не трябва да инхибира растежа на дадено потенциално замърсяване.

Симулацията на асептичен процес не бива да се възприема като основен метод за валидиране на асептичния процес или негови аспекти. Ефективността на асептичния процес се определя посредством проектирането на самия процес и мерките за контрол на процеса, обучение и оценка на данните от мониторинга.

VIII.5.2. Симулацията на асептичен процес възможно най-точно имитира рутинния процес на асептично производство и включва всички критични етапи на производството и по-конкретно:

- а) при симулацията на асептичен процес се подлагат на оценка всички асептични операции, извършвани след циклите на стерилизация и обеззаразяване на вложените в процеса материали до точката, в която опаковката се запечатва;
- б) при лекарствените форми, неподлежащи на филтриране, на оценка се подлагат всички допълнителни асептични етапи;
- в) ако асептичното производство се осъществява в инертна среда, то инертният газ се заменя с въздух по време на симулацията, освен ако целта не е симулацията да бъде анаеробна;
- г) в процесите, при които е необходимо включване на стерилни прахообразни продукти, трябва да се използва приемлив сурогатен материал, поставен в същите опаковки, като използваните в оценявания процес;
- д) избягва се изолираното симулиране на отделни операции (например процеси, включващи сушене, смесване, смилане и разделяне на стерилен прахообразен продукт). Ако се извършват отделни симулации, то това следва да бъде подкрепено от документална обосновка, като трябва да се гарантира, че сборът от отделните симулации продължава изцяло да покрива производствения процес;
- е) процедурата по симулиране на процес, включващ лиофилизирани продукти, е представителна за цялата верига на асептична подготовка, включително пълнене, транспорт, натоварване, представителен престой в камерата, разтоварване и запечатване в определени, документиращи и обосновавани условия, които представляват „най-лошия възможен случай“ по отношение на работните параметри;

⁽³⁵⁾ За целите на настоящото приложение „симулация на асептичен процес (САП)“ означава симулиране на целия асептичен производствен процес с цел да се провери доколко процесът е в състояние да гарантира стерилност/да предотврати замърсяване по време на производството. Включва всички операции, свързани с рутинното производство, например процесите по монтаж на оборудване, формулиране, пълнене, лиофилизация и запечатване — в зависимост от необходимостта.

- ж) симулацията на процеса по лиофилизация имитира всички аспекти от процеса, с изключение на онези, които може да засегнат жизнеспособността и улавянето на замърсители. Така например трябва да се избягва разтворът да достига до точка на кипене или действително да замръзва. В зависимост от конкретната ситуация факторите, на които да се обърне внимание при разработване на симулация на асептичен процес, включват:
- използване на въздух вместо азот или други газове от процеса за нарушаване на вакуума;
 - възпроизвеждане на максималния времеви интервал между стерилизацията на лиофилизатора и употребата му;
 - възпроизвеждане на максималния времеви интервал между филтрирането и лиофилизацията;
 - количествени аспекти на „най-лошите възможни случаи“, например зареждане на максимален брой тави, възпроизвеждане на възможно най-дългия период за натоварване, по време на който камерата е отворена към околната среда.

VIII.5.3. Симулацията на асептичен процес отчита асептичните манипулации и намеси, които се знае, че възникват по време на обичайното производство, както и „най-лошите възможни случаи“, като се обърща внимание на следното:

- а) същинските и корективните намеси, представителни за рутинния процес, се извършват по начин и с честота, наподобяващи тези по време на рутинния асептичен процес;
- б) включването на намеси в симулацията на асептичен процес и честотата им на провеждане са на база на оценения съществуващ риск за стерилността на продукта.

VIII.5.4. Симулацията на асептичен процес не трябва да се използва като обосновка за практики, които внасят ненужен риск от замърсяване.

VIII.5.5. При разработване на плана за симулацията на асептичен процес се обърща внимание на следните елементи:

- а) определяне на „най-лошите възможни“ условия, което обхваща съответните променливи като размер на опаковката, скорост на линията и въздействието, което тези фактори оказват върху процеса. Резултатът от оценката трябва да обосновава избраните стойности на променливите;
- б) определяне на представителни размери на комбинациите опаковка/средство за затваряне, които да се използват при валидиране. Ако е налице научна обосновка за еквивалентност на процеса при различни продукти, може да се обмисли прилагане на подход на групиране или матричен подход за валидиране на една и съща конфигурация от опаковка/средство за затваряне;
- в) установяване на максималните допустими периоди на престой за незащитени по време на асептичния процес продукти и оборудване;
- г) установяване на обема, който да се напълни в една опаковка и да бъде достатъчен, за да се гарантира, че средата влиза в контакт с всички повърхности на оборудването и компонентите, които може пряко да замърсят стерилния продукт. Използваният обем осигурява достатъчно свободен обем за потенциално микробно развитие и гарантира, че по време на инспекция ще бъде установена евентуална мътност;
- д) изискването даден инертен газ, използван в рутинния процес по асептично производство, да бъде заместен с въздух, освен ако целта не е анаеробна симулация. В този случай се разглежда дали е целесъобразно да се включат периодични анаеробни симулации като част от цялостната стратегия за валидиране;
- е) в избраната хранителна среда трябва да може да се развие определена група референтни микроорганизми съгласно описаното в приложимата фармакопея, които организми да са в достатъчна степен представителни за изолираните в обекта ⁽³⁶⁾;
- ж) метода за установяване на микробно замърсяване, който е научно обоснован и гарантира надеждно откриване на замърсяване;

⁽³⁶⁾ За целите на настоящото приложение „изолирани в обекта микроорганизми“ означава микроорганизми от обекта, които са с достатъчна степен на представителност и често биват улавяни при мониторинга на околната среда в класифицираните зони/площи, най-вече в тези от класове А и В, при мониторинга на персонала или при положителни резултати от изпитвания за стерилност.

- з) симулацията на процеса е с достатъчна продължителност, за да се изпитат процесът, операторите, извършващи намеси, действията при предаване на смяна и капацитетът на средата за обработка да осигури подходящи условия за производство на стерилен продукт;
- и) когато производителят работи на различни или удължени смени, то симулацията на асептичен процес се разработва така, че да улови онези фактори, характерни за въпросните смени, за които е преценено, че представляват риск за стерилността на продукта, например максимален период от време, в който операторът може да присъства в чистото помещение;
- й) симулиране на обичайни прекъсвания в асептичното производство, по време на които процесът не протича (например завъртане на смени, презареждане на дозиращи съдове, внасяне на допълнително оборудване);
- к) гарантиране, че мониторингът на околната среда се осъществява спрямо изискванията за рутинно производство и обхваща цялата продължителност на симулацията;
- л) в случаите на кампанийно производство, например при използване на бариерни технологии или производство на стерилни активни вещества, симулацията на процеса се разработва и провежда така, че да се симулират рисковете, свързани както със започването, така и с края на кампанията и да се демонстрира, че продължителността на кампанията не представлява никакъв риск;
- м) като допълнителна гаранция или за целите на разследването може да се провеждат „симулации на асептичен процес при завършване на продукт или кампания“; такъв подход обаче не може да замества рутинните симулации на асептичен процес.

VIII.5.6. В случаите на стерилни активни вещества партидата е с достатъчен размер, за да бъде представителна за рутинната операция, да симулира операция по намеса в „най-лошия възможен случай“ и да обхваща всички повърхности, които може да влязат в контакт със стерилния продукт. Освен това всички материали, използвани за симулация (сурогати и хранителна среда), се подлагат на оценка за наличие на микроби. Материалите, използвани за симулация, са достатъчни, за да се осъществи оценка на симулирания процес, и не компрометират улавянето на микроорганизми.

VIII.5.7. Симулацията на асептичен процес се провежда като част от първоначалното валидиране, като включва най-малко три последователни симулиращи изпитването с удовлетворяващ резултат, които да покриват всички работни смени, в рамките на които може да възникне асептичен процес. Освен това симулация на асептичен процес задължително се провежда и след съществени изменения на работните практики, съоръженията, услугите или оборудването, които са оценени като оказващи въздействие върху гаранцията за стерилност на продукта (например промени в системата за ОВК или в оборудването, промени в процеса, броя смени и броя лица от персонала или след продължителни спирания на съоръжението). В допълнение симулацията на асептичен процес (периодично превалидиране) обикновено се повтаря два пъти годишно (приблизително през шест месеца) за всеки асептичен процес, всяка линия на пълнене и всяка смяна. Всеки оператор участва най-малко в една успешно проведена симулация на асептичен процес годишно. Разглежда се възможността за провеждане на симулация на асептичен процес след последната партида преди съоръжението да се спре, преди дълги периоди на престой или преди извеждане от експлоатация (т.е. окончателно премахване от производствения процес) или преместване на дадена линия.

VIII.5.8. В случаите на ръчно извършвани операции (например асептично смесване или пълнене) всеки тип опаковка, средство за затваряне на опаковка и средство за придвижване на оборудване преминават първоначално валидиране, като всеки оператор участва най-малко в 3 последователни и успешно проведени симулации на асептичен процес, а след това се извършва превалидиране с една симулация на асептичен процес приблизително на всеки 6 месеца. Размерът на партидата за симулация на асептичен процес имитира този, използван в рутинния асептичен производствен процес.

VIII.5.9. Броят обработени (напълнени) единици за целите на симулация на асептичен процес е достатъчен, за да се симулират ефективно всички дейности, които са представителни за процеса на асептично производство. Обосновката за избрания брой единици за напълване се представя ясно в стратегията за контрол на замърсяването. Обикновено се пълнят не по-малко от 5 000 до 10 000 единици. При малки партии (например такива под 5 000 единици) броят на опаковките за целите на симулацията на асептичен процес се равнява поне на размера на производствената партида.

- VIII.5.10. Напълнените за целите на симулацията на асептичен процес единици се разклащат, завъртат и обръщат преди инкубация, за да се гарантира контакт на средата с всички повърхности от вътрешността на опаковката. Всички цели единици, които са част от симулация на асептичен процес, се инкубират и подлагат на оценка, включително единици с дефекти, които не оказват критично въздействие върху целостта на опаковката (например такива с козметичен дефект) или такива, преминали проверки в процеса на производството, при които не настъпва унищожаване.

В случай че по време на симулацията на процеса единиците се изхвърлят, а не се инкубират, то въпросните единици са съпоставими с единиците, изхвърляни по време на рутинно пълнене, и то само в случаите, в които производствените стандартни оперативни процедури ясно гласят, че единиците следва да се премахват при същите обстоятелства (т.е. вид намеса, местоположение на линията, конкретен брой на премахнатите единици). При никакви обстоятелства при интервенция, свързана с пълнене на среди, не следва да се отстраняват повече единици, отколкото биха се премахнали по време на производство. Примерите може да включват единици, които трябва да се изхвърлят при рутинен производствен процес след процеса по монтаж или след определен вид намеса.

- VIII.5.11. Когато производственият процес включва материали, които влизат в контакт с повърхности на продукта, но след това се изхвърлят (например промивки на продукта), то изхвърленият материал се симулира с хранителна среда и се инкубира като част от симулация на асептичен процес, освен ако не може ясно да се демонстрира, че този процес на изхвърляне няма да се отрази на стерилността на продукта.

- VIII.5.12. Единиците, напълнени за целите на симулация на асептичен процес, се инкубират в чиста опаковка, за да се гарантира възможност за визуална проверка за наличие на микробно развитие. В случаите, в които опаковките за продукта не са прозрачни (например от кафяво стъкло, непрозрачна пластмаса), то вместо тях може да се използват прозрачни опаковки с идентична конфигурация, за да се подпомогне откриването на замърсяване. В случай че като заместител не може да се използват прозрачни опаковки с идентична конфигурация, то следва да се разработи и валидира подходящ метод за откриване на микробно развитие. Видът на изолираните от замърсените единици микроорганизми се изяснява, когато е практически осъществимо, за да се подпомогне установяването на потенциалния източник на замърсяване.

- VIII.5.13. Напълнените за целите на симулация на асептичен процес единици се инкубират без ненужно забавяне, за да се постигне възможно най-добро улавяне на потенциални замърсители. Изборът на условия за инкубиране и продължителността на процеса са научно обосновани и валидирани с цел да осигуряват подходящо ниво на чувствителност за установяване на микробно замърсяване.

- VIII.5.14. След приключване на инкубацията напълнените за целите на симулация на асептичен процес единици се инспектират от персонал, който е подобавашо обучен и квалифициран за установяване на микробно замърсяване. Инспекцията се провежда при условия, които способстват за откриването на микробно замърсяване. В допълнение пробите от напълнените единици се подлагат на положителен контрол чрез инокулация с подходящ набор от референтни организми, които да бъдат в достатъчна степен представителни за изолираните в обекта микроорганизми.

- VIII.5.15. Целта е отсъствие на растеж. При наличие на замърсена единица симулацията на асептичен процес се счита за неуспешна, при което се предприемат следните действия:

- a) разследване с цел установяване на най-вероятната(ите) първопричина(и);
- b) определяне и прилагане на подходящи корективни мерки;
- в) извършват се достатъчно на брой успешни, последователно повторени симулации на асептичен процес (обикновено не по-малко от 3), за да се демонстрира, че контролът над процеса е възстановен;
- г) надлежен преглед на всички относими записи, свързани с асептичното производство, след последната успешна симулация на асептичен процес. Част от резултата от този преглед е оценка на риска от потенциални нарушения на стерилността по отношение на партидите, произведени след последната успешна симулация на асептичен процес. В допълнение всички останали партии, които все още не са реализирани на пазара, се включват в обхвата на разследването. Всички решения за тях, свързани с предоставянето на статут на освобождаването, отчитат резултатите от разследването;
- д) всички продукти, произведени на линия след неуспешна симулация на процес, се поставят под карантина, докато не се стигне до успешно преодоляване на несполучливата симулация на процеса;

- е) в случай че разследването на първопричината покаже, че неуспехът се дължи на дейността на оператор, се предприемат действия за ограничаване дейностите на съответния оператор, докато не премине повторно обучение и проверка за квалификация;
- ж) производството се възобновява едва след успешно приключило превалидиране.

- VIII.5.16. Всички проведени симулации на асептичен процес се документират изцяло и включват съгласуване на обработените единици (например напълнени единици, инкубирани и неинкубирани единици). В документацията се съдържа обосновка за напълнените и неинкубирани единици. Всички намеси, проведени по време на симулация на асептичен процес, се документират, включително началният и крайният час на всяка намеса и участвалото(ите) лице(а). Всички данни от мониторинга за микробно замърсяване, както и други данни от изпитвания, се вписват в документацията на произведената при симулация на асептичен процес партида.
- VIII.5.17. Симулация на асептичен процес се прекъсва само при обстоятелства, при които разписаните процедури изискват производствените серии да се третират еднакво. В такива случаи се провежда разследване, като то се документа.
- VIII.5.18. Даден асептичен процес се подлага на повторно начално валидиране, когато конкретният асептичен процес не е бил практикуван за продължителен период от време или когато е настъпила промяна в процеса, оборудването, процедурите или средата, която потенциално може да засегне асептичния процес, или са добавени нови опаковки за продукта или нови комбинации от опаковка/средство за затваряне.

РАЗДЕЛ IX

КОНТРОЛ НА КАЧЕСТВОТО (КК)

- IX.1. Осигурява се налице персонал с подходящо обучение и опит в областта на микробиологията и гарантирането на стерилност, който освен това да познава процесите, за да оказва съдействие при проектиране на производствените дейности, режима за мониторинг на околната среда, както и разследванията, които да оценяват въздействието на микробиологични събития върху безопасността на стерилния продукт.
- IX.2. Спецификациите за суровините, компонентите и продуктите включват изисквания за гранични стойности за съдържание на микроби, частици и ендотоксини/пирогени, когато необходимостта от това е установена чрез мониторинг или е посочена в цялостната стратегия за контрол на замърсяването.
- IX.3. Всяка партида се подлага на анализ за микробен товар както при асептично напълнения продукт, така и при крайно стерилизираните продукти, а резултатите се отчитат при окончателния преглед на партидата. Определят се гранични стойности за микробен товар непосредствено преди крайния стерилизиращ филтър или процеса по крайна стерилизация, които да са свързани с ефективността на предстоящия за използване метод. Вземат се проби, които да бъдат представителни за „най-лошия възможен случай“ (например в края на периода на престой). Когато за крайно стерилизираните продукти са определени параметри на стерилизация, водеща до унищожаване ⁽³⁷⁾, микробният товар се следи на подходящи планирани интервали.
- IX.4. Когато продуктите са разрешени с осъществяване на параметрично освобождаване, се разработва помощна програма за проследяване на микробния товар преди стерилизиране на напълнения продукт и чак след това се преминава към цикъла на стерилизация, а всяка партида се подлага на анализ за микробен товар. Местата за вземане на проби от напълнените единици преди стерилизация се основават на данни за „най-лошия възможен случай“ и са представителни за партидата. Всички организми, открити при изпитване за наличие на микробен товар, се идентифицират и се определя въздействието им върху ефективността на процеса по стерилизация. Когато е приложимо, се следи и нивото на ендотоксини/пирогени.
- IX.5. изпитването за стерилност, на което се подлага завършеният продукт, се валидира по отношение на съответния продукт. То се възприема само като последно от редица критични мерки за контрол, чрез които се гарантира стерилността, и не може да се използва за гарантиране стерилността на продукт, който не отговаря на неговата структура и параметри, засягащи процеса и валидирането.

⁽³⁷⁾ За целите на настоящото приложение „стерилизация, водеща до унищожаване“, означава процес, изпълнението на който е достатъчно, за да осигури намаляване с най-малко $12 \log_{10}$ на микроорганизмите, чиято минимална D-стойност е 1 минута.

- IX.6. изпитването за стерилност се провежда в асептични условия. В допълнение пробите, взети за целите на изпитването за стерилност, са представителни за цялата партида, като по-специално включват проби от онези части на партидата, които се считат за изложени на най-голям риск от замърсяване, например:
- при асептично напълнените продукти пробите включват опаковки, напълнени в началото и в края на партидата. Въз основа на риска се преценява дали да се взимат допълнителни проби (например такива, взети след критични намеси);
 - при топлинно стерилизирани продукти в крайните им опаковки взетите проби са представителни за местата, при които са налице „най-лошите възможни условия“ (например онези част на товара, при която температурата потенциално е най-ниска или която се нагрява най-бавно);
 - при продукти, преминали лиофилизация, се вземат проби от различни подложени на лиофилизацията товари.
- Бележка: когато производственият процес включва подпартиди (например крайно стерилизирани продукти), то се вземат проби за стерилност от всяка подпартида и всяка подпартида се подлага на изпитване за стерилност. Когато е уместно, се разглежда възможността за провеждане на отделно изпитване във връзка с други изпитвания на крайни продукти.
- IX.7. Когато няма възможност за получаване на резултат от изпитване за стерилност преди освобождаване, тъй като срокът на годност на продукта е твърде кратък, се обосновават научно и се документират допълнителни мерки за контрол и мониторинг на процеса и/или се прилагат алтернативни методи за изпитване, необходими за намаляване на установените рискове.
- IX.8. Процесът (например пари на водороден пероксид, ултравиолетови лъчи), използван за обеззаразяване на външните повърхности на стерилните проби преди изпитване, не трябва да се отразява негативно върху чувствителността на метода за изпитване или надеждността на пробата.
- IX.9. Средата, използвана за изпитване на продукти, преди използване се изпитва за контрол на качеството съгласно приложимата фармакопея. Средата, използвана за мониторинг на околната среда и симулация на асептичен процес, преди използване се подлага на изпитване за стимулиране на растежа, като се влага научно обоснована и специално подбрана група от референтни микроорганизми, включително представителни за изолираните в обекта микроорганизми. Крайният потребител обикновено извършва изпитване за контрол на качеството на средата. В случай че се разчита изпитването на средата да се проведе от външни изпълнители или от доставчика, то това решение се обосновава, а условията на транспорт и пренос се обмислят обстойно.
- IX.10. Данните от мониторинга на околната среда и данните за тенденциите, генерирани за класифицираните зони, се прегледат като част от сертифицирането/освобождаването на партидата продукт. Осигурява се налице писмена процедура, описваща действията, които трябва да се предприемат, когато в данните от мониторинга на околната среда се установи тенденция или превишение на определените гранични стойности. При продукти с кратък срок на годност, когато не са налице данни за околната среда към момента на производство, се изисква да се прегледат най-актуалните налични данни. В допълнение може да се обмисли възможността за използване на бързи/алтернативни методи.
- IX.11. В случаите, когато за производствени цели се използват бързи и автоматизирани микробни методи, то въпросните методи се валидират за съответния(те) продукт(и) или процеси.

ПРИЛОЖЕНИЕ II
БИОЛОГИЧНИ И ИМУНОЛОГИЧНИ ПРОДУКТИ

I. ОБХВАТ

- I.1. Посочените в настоящото приложение допълнителни изисквания се прилагат по отношение на производството, контрола и изпитването на биологични и имунологични ветеринарни лекарствени продукти, с изключение на инактивирани имунологични ветеринарни лекарствени продукти, които са произведени от патогени и антигени, получени от животно или животни в епидемиологична единица и се използват за лечение на това животно или на тези животни в същата епидемиологична единица или за лечението на животно или животни в единица, която е потвърдила епидемиологична връзка.

В цялото приложение позоваването на „биологични ветеринарни лекарствени продукти“ или „биологични вещества“ трябва да се разбира като обхващащо и имунологични лекарствени продукти.

- I.2. Антибиотиците обикновено не се считат за биологични вещества. На производителите обаче се препоръчва да спазват посочените в настоящото приложение изисквания по отношение на производствените процедури, описани в настоящия документ, които се използват при производството на такива ветеринарни лекарствени продукти.
- I.3. В таблица 1 са представени производствените дейности, които обикновено попадат в обхвата на настоящото приложение.

Таблица 1

Вид и източник на материал	Примерен продукт	Производствени етапи, обхванати от настоящото приложение, представени в сив цвят Изискванията за ДПП се увеличават от по-ранните етапи (например събиране) до крайните производствени стъпки (приготвяне, пълнене). За по-ранните етапи на производството се спазват най-малко принципите за ДПП.			
Човешки ресурси	Ензими, получени от урина, хормони	Събиране на материал ⁽¹⁾	Смесване и/или първоначална обработка	Изолиране и пречистване	Приготвяне, пълнене
Животински или растителни източници (които не са генетично модифицирани/редактирани)	Хепарини, инсулин, ензими, протеини, екстракти от алергени, имунни серуми	Събиране на растителен или животински материал ⁽²⁾	Рязане, смесване и/или първоначална обработка	Изолиране и пречистване	Приготвяне, пълнене
Вирус или бактерия/ферментация/клетъчна култура и др.	Вирусни или бактериални ваксини; ензими, протеини	Създаване и поддържане на основна клетъчна банка, оперативна клетъчна банка, основна посевка, оперативна посевка ⁽³⁾	Клетъчна култура и/или ферментация	Инактивиране, когато е приложимо, изолиране и пречистване	Приготвяне, пълнене
Биотехнология — ферментация/клетъчна култура	Рекомбинантни продукти, моноклонално анти тяло, алергени, ваксини	Създаване и поддържане на основна клетъчна банка и оперативна клетъчна банка, основна посевка, оперативна посевка ⁽⁴⁾	Клетъчна култура и/или ферментация	Изолиране, пречистване, промяна	Приготвяне, пълнене
Животински източници (генетично модифицирани/редактирани)	Рекомбинантни протеини	Основна и оперативна (генетично модифицирана/редактирана) банка	Събиране, рязане, смесване и/или първоначална обработка	Изолиране, пречистване, промяна	Приготвяне, пълнене

Вид и източник на материал	Примерен продукт	Производствени етапи, обхванати от настоящото приложение, представени в сив цвят Изискванията за ДПП се увеличават от по-ранните етапи (например събиране) до крайните производствени стъпки (приготвяне, пълнене). За по-ранните етапи на производството се спазват най-малко принципите за ДПП.			
Растителни източници: (генетично модифицирани/редактирани)	Рекомбинантни протеини, ваксини, алергени	Основна и оперативна (генетично модифицирана/редактирана) банка	Отглеждане, събиране на реколта ⁽⁵⁾	Първоначална екстракция, изолиране, пречистване, промяна	Приготвяне, пълнене

⁽¹⁾ Спазват се принципите за ДПП.

⁽²⁾ Вижте раздел IV за степенята, до която се прилагат принципите на ДПП.

⁽³⁾ Вижте раздел VI за степенята, до която се прилага ДПП.

⁽⁴⁾ Вижте раздел VI за степенята, до която се прилага ДПП. Очаква се поддържането на оперативна клетъчна банка да се извършва в среда, отговаряща на изисквания за ДПП.

⁽⁵⁾ Прилагат се стандартите за добра селскостопанска практика и практика на събиране (ДСППС) на изходни материали от растителен произход.

- I.4. В случаите, когато е налице непрекъснат процес от получаването/изолирането на активното вещество от биологичен източник до производството на крайния продукт (например ветеринарни лекарствени продукти, състоящи се от клетки, ваксини на вирусна основа, фаги), изискванията на настоящия регламент се прилагат за целия производствен процес.

II. ПЕРСОНАЛ

- II.1. Персоналът (включително този, който се занимава с почистване и поддръжка), работещ в зони, където се произвеждат и изпитват биологични продукти, преминава първоначален и периодичен курс за опресняване на уменията, специфичен за произвежданите продукти и съответните им задачи, включително мерки за защита на продукта, персонала и околната среда, както и, когато това е уместно — обучение по микробиология.
- II.2. Персоналът се предпазва от евентуална инфекция с биологичните агенти, използвани по време на производството. В случай на биологични агенти, за които е известно, че причиняват болести при хората, се предприемат адекватни мерки за предотвратяване на заразяването на персонала, който работи с тези агенти или с опитни животни. Когато е уместно, се предлагат съответни ваксинации и здравно наблюдение, като се вземат предвид специфичните характеристики на произведения продукт (например ваксина БЦЖ ⁽¹⁾, ваксина срещу бяс, бруцела, лептоспира, туберкулинови продукти) и задачите на персонала.
- II.3. Когато съответният персонал обяви здравословно състояние, което може да окаже отрицателно въздействие върху качеството на продукта, или то стане очевидно по друг начин, достъпът до производствената или контролната зона се забранява.
- II.4. Когато е необходимо да се сведе до минимум възможността за кръстосано замърсяване, се прилагат ограничения върху движението на целия персонал (включително персонала по контрол на качеството, поддръжката и почистването) въз основа на принципите за управление на риска за качеството ⁽²⁾. По принцип персоналът не преминава от зони, където е налице експозиция на живи микроорганизми, генетично модифицирани/геномно редактирани организми, токсини или животни, в зони, където се работи с други продукти или различни организми. Когато преминаването е необходимо, се прилагат подходящи мерки за контрол на замърсяването, съобразени с рисковете.

⁽¹⁾ Ваксина Bacillus Calmette–Guérin (БЦЖ).

⁽²⁾ Персонал, който влиза в затворена зона, където през предходните дванадесет часа не е работено с организми в рамките на отворени циклични операции, не се счита за изложен на риск от заразяване, освен когато съответният организъм е биологичен агент, когато съответното заболяване не съществува в съответната държава или географски район, или когато съответното заболяване е предмет на профилактични мерки или програма за ликвидиране, предприета в съответната държава или географски район.

II.5. Предприемат се подходящи мерки за предотвратяване на изнасянето на биологични агенти от персонала, действащ като преносител, извън производственото предприятие. В зависимост от вида на биологичния агент тези мерки може да включват цялостна смяна на облеклото и задължително къпане преди напускане на производствената зона.

III. ПОМЕЩЕНИЯ И ОБОРУДВАНЕ

III.1. Помещения

III.1.1. Помещенията са конструирани по такъв начин, че да се контролират рисковете за продукта и рисковете за околната среда. Това може да бъде постигнато чрез използването на затворени, чисти или контролирани зони. По-конкретно:

- а) с живи биологични агенти, които са високопатогенни, се работи в затворени зони (включително операции за контрол на качеството, изследователски и диагностични услуги и др.). Нивото на ограничаване се адаптира спрямо патогенността на агента.
- б) Без да се засягат мерките за ограничаване, които може да се изискват за определени биологични организми, както е предвидено в буква а), производството на биологични агенти може по принцип да се извършва в контролирани зони, при условие че се извършва напълно затворено и стерилизирано оборудване и всички съответни връзки са осъществени в съответствие с изискванията, посочени в приложение I.
- в) С индикативни биологични агенти се работи в чисти зони. Чистите зони се използват и когато се работи с някои неинфекциозни клетки, изолирани от многоклетъчни организми, а също и, когато е подходящо, при някои стерилизирани чрез филтриране среди.
- г) Отворени циклични операции, които включват продукти или компоненти, които не подлежат на последваща стерилизация, се извършват в съответствие с изискванията, определени в приложение I, когато е уместно.
- д) С изключение на операции по смесване и последващо пълнене (или когато се използват затворени системи) в една зона по едно и също време се работи само с един биологичен агент.
- е) Производствени операции като поддържане на клетки, подготовка на хранителна среда, култивиране на вируси и др., които е вероятно да причинят замърсяване, се извършват в отделни зони, освен ако не могат да бъдат въведени подходящи организационни и технически мерки за предотвратяване на замърсяване.
- ж) Производствени зони, в които се работи с биологични агенти, особено устойчиви на дезинфекция (например спорообразуващи бактерии), се отделят и се използват само за тази цел, докато биологичните агенти бъдат инактивирани, освен ако не се въведат подходящи организационни и технически мерки за предотвратяване на замърсяване.

III.1.2. Като част от стратегията за контрол на замърсяването, степента на контрол на околната среда върху замърсяването с частици и микроби в производствените помещения се адаптира към активното вещество, междинния или крайния продукт и производствения етап, като се има предвид потенциалното равнище на замърсяване на изходните материали и рисковете за продукта. Когато е уместно, в съответствие с принципите за управление на риска за качеството, програмата за мониторинг на околната среда се допълва с включване на методи за откриване на наличието на специфични микроорганизми (т.е. организъм гостоприемник, дрожди, плесени, анаероби и др.).

III.1.3. Съоръженията за производство и съхранение, процесите и екологичните класификации се проектирани така, че да предотвратяват външно замърсяване на продуктите. Когато процесите не са затворени и следователно има излагане на продукта на непосредствената околна среда в помещението (например по време на добавяне на добавки, среди, буфери, газове), се въвеждат адекватни мерки за контрол, включително инженерни и екологични мерки за контрол. Прилагат се съответните аспекти, разгледани в приложение I, включително аспекти, свързани с изискваните екологични степени и свързаните с тях проверки.

III.1.4. Агрегатите за обработване на въздуха са проектирани, конструирани и поддържани така, че да се сведе до минимум рискът от кръстосано замърсяване между различните производствени зони, да се осигури подходящо ограничаване, когато е приложимо, и може да се наложи да бъдат специфични за дадена зона. Обмисля се използването на еднопроходни въздушни системи въз основа на принципите за управление на риска за качеството.

- III.1.5. За обработката на стерилни продукти се използват зони с положително налягане, но отрицателното налягане в специфични зони в точката на експозиция на патогени е приемливо от съображения за ограничаване на разпространението. Когато за асептична подготовка на материали със специфични рискове (например патогени) се използват зони с отрицателно налягане или защитни камери, те са заобиколени от чиста зона с положително налягане от подходящ клас. Тази верижна процедура при налягането се определя ясно и подлежи на непрекъснато наблюдение с подходящи настройки на алармата.
- III.1.6. Филтрите за вентилация са хидрофобни и са валидирани за планирания им експлоатационен срок, като през подходящи интервали се извършва изпитване на целостта, основано на подходящи принципи за управление на риска за качеството.
- III.1.7. Когато е необходимо справяне с рисковете от замърсяване, проходите за оборудването и съблекалните разполагат с механизъм за заключване или друга подходяща система, за да се предотврати отварянето на повече от една врата едновременно. Съблекалните са снабдени с филтриран въздух по същия стандарт като този за работната зона и са оборудвани със съоръжения за изсмукване на въздуха, за да се осигури подходяща циркулация на въздуха, независима от тази в работната зона. Обикновено проходите за оборудването се проветряват по същия начин, но непроветрени проходи или такива, оборудвани само с подаван въздух, могат да бъдат приемливи.
- III.1.8. Отводнителните системи са проектирани така, че отпадъчните води да могат да бъдат ефективно неутрализирани или обеззаразени, за да се сведе до минимум рискът от кръстосано замърсяване. Местните разпоредби се следват с цел да се сведе до минимум рискът от замърсяване на външната среда, в съответствие с риска, свързан с биологично опасния характер на отпадъчните материали.

Ограничаване

- III.1.9. Помещенията за ограничаване са проектирани така, че да се гарантира лесното им дезинфекциране и имат следните характеристики:
- а) Липса на директна вентилация навън.
 - б) Вентилация с отрицателно въздушно налягане: въздухът се извлича през високоефективни въздушни филтри за прахови частици и не се пуска обратно в обръщение, освен в същата зона, и при условие че се използва допълнителна високоефективна въздушна филтрация за прахови частици (обикновено това условие би било изпълнено чрез насочване на пуснатия отново в обръщение въздух през нормалните високоефективни въздушни филтри за прахови частици за тази зона). Цикъл на повторно движение на въздух между зоните е приемлив само ако той преминава през два изпускателни високоефективни въздушни филтри за прахови частици, първият от които се следи непрекъснато за целостта си, и ако са налице адекватни мерки за безопасно отвеждане на отработения въздух в случай на повреда на този филтър.
Когато за целите на ограничаване на асептичната подготовка на материали със специфични рискове се използват зони с отрицателно налягане, те се комбинират с чиста зона с положително налягане от подходящ клас (въздушен балон или въздушен шлюз на мивката). Тази верижна процедура при налягането се определя ясно и подлежи на непрекъснато наблюдение с подходящи настройки на алармата.
 - в) Чрез дерогация от буква б) обменът на въздух от производствените зони, използвани за обработка на екзотични организми ⁽¹⁾, се извършва през два комплекта високоефективни въздушни филтри за прахови частици, които са свързани последователно, а въздухът от производствените зони не подлежи на рецикулация.
 - г) Въвежда се система за събиране и дезинфекция на течни отпадъчни води, включително замърсени кондензат от стерилизатори, биогенератори и др. Освен това твърдите отпадъци, включително животински трупове, се дезинфекцират, стерилизират или изгарят, според случая. Замърсените филтри се отстраняват по безопасен начин.
 - д) Съблекалните се проектират и се използват като въздушни шлюзове, а при необходимост се оборудват с приспособления за миене и къпане. Разликите в налягането на въздуха са такива, че да няма въздушен поток между работната зона и външната среда или риск от замърсяване на връхните дрехи, които се носят извън зоната.

⁽¹⁾ За целите на настоящото приложение „екзотичен организъм“ означава биологичен агент, при който съответната болест не съществува в съответната държава или географски район или когато болестта е предмет на профилактични мерки или програма за ликвидиране, предприета в съответната държава или географски район.

- е) За преминаването на оборудване е предвидена система от въздушни шлюзове, която е конструирана така, че да няма поток от замърсен въздух между работната зона и външната среда, нито риск от замърсяване на оборудването в шлюза. Въздушният шлюз е с подходящ размер, който да позволи ефективно повърхностно обеззаразяване на материалите, преминаващи през него. Следва да се обмисли наличието на устройство за синхронизация на заключването на вратата, за да се осигури достатъчно време за ефективен процес на обеззаразяване.
- ж) При необходимост за безопасното отстраняване на отпадъчни материали и въвеждане на стерилни предмети се използва автоклав с двойна врата.

III.1.10. Мерките и процедурите, прилагани за ограничаване на разпространението, насочени към безопасността на оператора и околната среда, не противоречат на мерките и процедурите, необходими за осигуряване на качеството на продукта.

Съоръжение за много продукти

III.1.11. Производство на биологични вещества в съоръжение за много продукти е приемливо когато се прилагат подходящи мерки за предотвратяване на кръстосано замърсяване:

- мерки за предотвратяване на кръстосано замърсяване на несвързани зони или оборудване (например използване на компоненти за еднократна употреба и инженерни мерки, като например затворени системи);
- валидирани процедури за почистване и обеззаразяване преди последващото производство на други продукти, обхващащи и отоплителни, вентилационни и климатични (ОВК) системи;
- наблюдение на околната среда в съседни зони — по време на производството и след завършване на почистването и обеззаразяването — специфични за произвеждания микроорганизъм. Надлежно се вземат предвид рисковете, произтичащи от използването на определено оборудване за наблюдение (например наблюдение на частици във въздуха) в зони, в които се бори с живи и/или спорообразуващи организми;
- проверки на движението/отстраняването на продукти, оборудване, помощно оборудване (например за калибриране и валидиране) и изделия за еднократна употреба, за да се предотврати замърсяване на други зони, други продукти или различни етапи на производство на продукти (например предотвратяване на замърсяване на инактивирани или токсидирани продукти с неинактивирани продукти);
- кампанийно производство.

Когато производството включва производството на множество малки партии от различни изходни материали, при обмисляне на приемането на паралелна работа се вземат предвид фактори като здравословното състояние на донорите и риска от пълна загуба на продукта.

III.1.12. При довършителни операции (формулиране, пълнене и опаковане), оценката на необходимостта от специални съоръжения зависи от конкретните характеристики на съответния биологичен продукт и характеристиките на други продукти, включително всички небиологични продукти, с които се работи в същото съоръжение.

Сред останалите мерки за контрол при довършителните операции са необходимостта от специфична последователност на добавяне, скорост на смесване, времеви и температурен контрол, граници на излагане на светлина, както и процедури за ограничаване и почистване при разливане.

III.2. Оборудване

III.2.1. Оборудването, използвано по време на работа с живи организми и клетки, включително оборудването, използвано за вземане на проби, е подходящо за предотвратяване на замърсяване по време на обработката, за улесняване на обеззаразяването и стерилизацията (където е приложимо) и за избягване на всякакво обръкване между различни организми или продукти.

Особено внимание се обръща на мерките за контрол за избягване на кръстосано замърсяване от части на оборудването, които не са фиксирани, като тръби, клапани и филтри (например подходяща идентификация на тяхната функция).

- III.2.2. Оборудването, използвано за съхранение на биологични агенти или продукти, трябва да е подходящо и да се използва по начин, който предотвратява евентуално объркване. Всички съхранявани артикули са ясно и недвусмислено етикетирани и в непроницаеми контейнери.
- III.2.3. Където е уместно, оборудването е оборудвано със системи за записване и/или алармени системи (например оборудване, изискващо контрол на температурата). За да се избегнат повреди се внедрява система за превантивна поддръжка, заедно с анализ на тенденциите на регистрираните данни.
- III.2.4. Затвореното оборудване, използвано за първично ограничаване, се проектира и периодически се изпитва, за да се гарантира предотвратяване на изтичането на биологични агенти в непосредствената работна среда. Входните и изходните отвори за газове се защитават, за да се постигне адекватно ограничаване, например чрез използване на стерилизиращи хидрофобни филтри. Въвеждането или отстраняването на материала се извършва с помощта на стерилизираща се затворена система или евентуално в подходящ ламинарен въздушен поток.
- III.2.5. Когато е необходимо оборудването се стерилизира по подходящ начин чрез валидиран метод. Оборудването, използвано за пречистване, разделяне или концентриране, се стерилизира или дезинфекцира поне между всяка употреба за различните продукти. Последствията от методите за стерилизация върху ефективността и валидността на оборудването се подлагат на проучване с цел да се определи срокът на експлоатация на оборудването.
- III.2.6. Когато е уместно, се използват системи „почистване на място“ ⁽⁴⁾ и „пара на място“ ⁽⁵⁾ („стерилизация на място“). Клапаните на съдовете за ферментация се стерилизират напълно с пара.
- III.2.7. Зареждането на апаратите за лиофилизиране изисква подходяща чиста/затворена зона. Разтоварването на лиофилизаторите замърсява непосредствената околна среда. Следователно, за едностранни апарати за лиофилизатори, чистото помещение трябва да бъде обеззаразено преди въвеждането на друга производствена партида в зоната, освен ако тази партида не съдържа същия(ите) организъм(и). Апаратите за лиофилизиране с двойни врати се стерилизират след всеки цикъл, освен когато се отварят в чиста зона. Стерилизацията на апарати за лиофилизиране се извършва в съответствие с приложение I. В случай на кампанията дейност те се стерилизират най-малко след всяка кампания.

IV. ЖИВОТНИ

Използването на животни или животински материали при производството на ветеринарни лекарствени продукти подлежат на специфични допълнителни изисквания:

- Биологичните вещества и продукти отговарят на най-новата версия на Обяснителните бележки към Ръководството за намаляване на риска от предаване на животински агенти, предизвикващи спонгиозна енцефалопатия чрез ветеринарните лекарствени продукти.
- В спецификациите на материалите от животински произход се разглеждат аспекти като възраст, тегло и здравен статус на животните, по целесъобразност, и в съответствие с условията на разрешението за търговия.
- Когато е приложимо, се спазват изискванията на фармакопееята, включително необходимостта от специфични изпитвания на определени етапи.
- Ще бъде създадена здравна програма за наблюдение на странични агенти, които са проблемни (зоонозни болести, болести по изходните животни). За създаването на такава програма се изисква консултация със специалист. По-специално при оценката на риска и факторите за смекчаване се вземат предвид доклади от надеждни източници относно националното разпространение на заболяванията. Такива източници включва Световната организация по здравеопазване на животните (COAJ) ⁽⁶⁾, както и информация относно наблюдението на здравето и програмата(ите) за контрол на национално и местно равнище.

⁽⁴⁾ За целите на настоящото приложение „почистване на място“ означава метод, обикновено автоматизиран, използван за почистване на вътрешните повърхности на оборудване, тръбопроводи, съдове и свързаните с тях принадлежности, без да се налага тяхното разглобяване.

⁽⁵⁾ За целите на настоящото приложение „пара на място“ означава метод, обикновено автоматизиран, за стерилизация на вътрешните повърхности на оборудване, тръбопроводи, съдове и свързаните с тях принадлежности с използване на пара, без да се налага разглобяване на оборудването.

⁽⁶⁾ <https://www.woah.org/en/home>.

- д) Случаите на влошаване на здравословното състояние на животните, използвани като източник/донор, се разследват по отношение на пригодността им, както и на пригодността на животните в контакт с тях за продължителна употреба (при производството, като източник на изходни материали и суровини, при контрола на качеството и изпитванията за безопасност). Решенията се документират.
- Въвежда се процедура за хронологично проследяване, която предоставя информация при процеса на вземане на решение относно продължаващата пригодност на биологично активното вещество или лекарствения продукт, в който са използвани или включени изходни материали или суровини от животното източник. Този процес на вземане на решения може да включва повторно изпитване на задържаните проби от предишно събиране от същото животно донор (ако е приложимо) за установяване на последното даряване с отрицателен резултат.
- Карентният срок, свързан с терапевтичните агенти, използвани за лечение на животното източник/донор, се документира и използва при определяне на срока на изключване на тези животни от програмата.
- е) Специално внимание се обръща на предотвратяването и проследяването на инфекции при животните, използвани като източник/донор, включително разглеждането на аспекти по отношение на снабдяването, съоръженията, отглеждането, процедурите за биологична сигурност, режимите на изпитване или контрола на постелката и фуражните материали. Това е от особено значение за животните без патогени ⁽⁷⁾, в случаите, при които трябва да бъдат изпълнени изискванията на монографията на Европейската фармакопея. За други категории животни (например здрави стада или ята) се определя наблюдението на подслона и здравето.
- ж) За продукти, произведени от животни, които са били генетично модифицирани или чийто геном е бил редактиран, проследимостта се поддържа при създаването на такива животни от животните източник.
- з) Подслоните за животни, използвани в производството и контрола на биологично активни вещества и лекарствени продукти, трябва да бъдат отделени от производствените и контролните зони. Такива подслони са снабдени с подходящи мерки за ограничаване и/или почистване на зоната и са отделени от другите места за настаняване на животни. Особено важно е да се гарантира, че помещенията за животни, използвани за контрол на качеството, включващ използването на патогенни биологични агенти, са изолирани по подходящ начин.
- и) На производствения обект животните, биологичните агенти и провежданите върху тях изпитвания се идентифицират надлежно, за да се предотврати риск от объркване и да се контролират всички установени опасности.
- й) Прилагат се подходящи мерки за осигуряване на качеството и проследимостта на материалите от животински произход, доставяни от кланици. По-специално с договора/споразумението за доставка с кланицата се уреждат необходимите мерки за осигуряване на проследимостта на добитите материали, както и прилагането на подходящи хигиенни и други необходими мерки за контрол в кланицата.
- к) По веригата на доставките и по време на транспортирането на животни или животински материали, използвани в производството на ветеринарни лекарствени продукти, се прилага подходящ контрол (основан на принципите за управление на риска за качеството), включително подробна документация за осигуряване на проследимост. Осигурява се проследимост, включително движението на материалите между местата на първоначално събиране, частично и окончателно пречистване, местата за съхранение, центровете, лицата, извършващи групиране и посредниците. Подробностите за тези договорености се документират, а всички нарушения се документират, разследват и се предприемат действия.

⁽⁷⁾ За целите на настоящото приложение „животни без специфични патогени“ означава животни, свободни от специфични патогени. Такива стада или ята споделят обща среда и имат свои собствени гледачи, които нямат контакт с неопределени групи без патогени.

V. ИЗХОДНИ МАТЕРИАЛИ И СУРОВИНИ

- V.1. Източникът, произходът и пригодността на биологичните изходни материали и суровини (например криопротектанти, храняващи клетки, реактиви, хранителни среди, буфери, серум, ензими, цитокини, растежни фактори) са ясно определени в писмени спецификации. Спецификациите включват изисквания относно качеството, необходими за гарантиране на пригодността на материалите за предназначенията употреба и за свеждане до минимум на променливостта (като се обхващат съответните аспекти на производството и контрола). Микробиологичните проверки са от особено значение. Определените спецификации са в съответствие с условията на разрешението за търговия. Изходните материали и суровини се установяват по подходящ начин през различните етапи на производството.
- V.2. Когато резултатите от изпитването(ията), необходим(и) за освобождаване на изходните материали, отнемат много време (например изпитване за стерилност), може да е допустимо изходните материали да се обработят преди резултатите от изпитването(ията) да са налични, при условие че рискът от използване на потенциално непригоден материал и потенциалното му въздействие върху други партии е разбран и оценен съгласно принципите за управление на риска за качеството. В тези случаи освобождаването на крайния продукт зависи от удовлетворителните резултати от тези изпитвания.
- V.3. Рискът от замърсяване на изходните материали и суровините по време на преминаването им по веригата на доставки се оценява, като се обръща особено внимание на трансмисивната спонгиозна енцефалопатия (ТСЕ). Материалите, които влизат в директен контакт с производственото оборудване или продукта (като средите, използвани в експерименти за пълнене на среди и смазочни материали, които могат да влязат в контакт с продукта) също се вземат под внимание.
- V.4. Прилага се стратегия за контрол за защита на продукта и приготвянето на разтвори, буфери и други добавки, основана на принципите, посочени в приложение I. Проверките, необходими за определяне на качеството на изходните материали и суровините, както и за асептичните производствени процеси, са от особено голямо значение за продуктите, за които не е възможно извършването на окончателна стерилизация.
- V.5. Когато се изисква стерилизация на изходни материали и суровини, тя се извършва, когато това е възможно, чрез топлина. Когато е необходимо могат да се използват и други подходящи методи за деактивиране на биологични материали (например облъчване и филтриране).
- V.6. Използването на антибиотици в ранните етапи на производство за намаляване на микробния товар (например микробен товар, свързан с набавянето на живи тъкани и клетки) по принцип се избягва. Използването им трябва да бъде надлежно обосновано. В такива случаи наличието на антибиотици се премахва от производствения процес на етапа, посочен в разрешението за търговия.
- V.7. В цялата верига на доставки се прилагат адекватни мерки, за да се гарантира проследимостта на веществата от животински и човешки произход, които се използват в производството на ветеринарни лекарствени продукти.
- При процедурата за изтегляне от пазара се взема предвид информацията за здравето на донора (човешки или животински), която има влияние върху качеството на ветеринарния лекарствен продукт и става достъпна след доставянето му.

VI. СИСТЕМА ОТ ПОСЯВКА И КЛЕТЪЧНА БАНКА

- VI.1. За да се предотврати нежеланото изменение в свойствата, което може да произтече при многократни субкултури или многобройни поколения, производството на биологични вещества и продукти, получени от микробни култури, клетъчни култури или размножаване в ембриони и животни, се основава на система от основни и оперативни посевки ⁽⁸⁾ и/или клетъчни банки ⁽⁹⁾.

⁽⁸⁾ За целите на настоящото приложение „основна посевка“ означава култура от микроорганизми, разпределена от един насипен продукт в контейнери и обработена заедно в една операция по такъв начин, че да се осигурят еднородност и стабилност и да се предотврати замърсяване.

За целите на настоящото приложение „оперативна посевка“ означава култура от микроорганизми, получена от основната посевка и предназначена за употреба в производството.

⁽⁹⁾ За целите на настоящото приложение „основна клетъчна банка“ означава култура от клетки, разпределена в контейнери с една операция, и обработена заедно и съхранявана по такъв начин, че да се осигури еднородност и стабилност и да се предотврати замърсяване.

За целите на настоящото приложение „оперативна клетъчна банка“ означава култура от клетки, получена от основната клетъчна банка и предназначена за употреба при приготвянето на производствени клетъчни култури. Генетично модифицирана/геномно редактирана оперативна банка се използва със същото значение, но за растения или животни, които са били генетично модифицирани или чийто геном е бил редактиран.

- VI.2. Броят на поколенията (двойки, пасажки) между посаявката или клетъчната банка, активното биологично вещество и крайния продукт съответстват на спецификациите в разрешението за търговия.
- VI.3. Като част от управлението на жизнения цикъл на продукта, създаването на посаявки и клетъчни банки, включително основни и оперативни поколения, се извършва при обстоятелства, които са очевидно подходящи, включително контролирана среда, в която посаявката и клетъчната банка, както и работещия с тях персонал, са защитени по подходящ начин. Освен това по време на създаването на посаявката и клетъчната банка, в същата зона или от същото лице не се обработват други живи или инфекциозни материали (например вируси, клетъчни линии или клетъчни шамове).
- VI.4. За етапите, предхождащи поколенията основна посаявка или клетъчна банка, при което може да се прилагат само принципите на ДПП, е налична документация за гарантиране на проследяването, включително за компонентите, използвани по време на разработването с потенциално въздействие върху безопасността на продуктите (например реагенти от биологичен произход), от първоначално снабдяване и генетично развитие, ако е приложимо. По отношение на ваксините се спазват изискванията в монография 01/2023:0062 „Ваксини за ветеринарна употреба“ от Европейската фармакопея.
- VI.5. След създаването на основни и оперативни клетъчни банки и основни и оперативни посаявки, се следват процедури за поставяне под карантина и освобождаване, включително подходящо характеризирани и изпитване за замърсители. Тяхната непрекъсната пригодност за употреба се доказва допълнително от систематичността на характеристиките и качеството на следващите партии от продукта. Доказателствата за стабилност и възстановяване на посаявки и банки се документират, а документацията се съхранява по начин, позволяващ оценка на тенденциите.
- VI.6. Посаявките и клетъчните банки се съхраняват и използват по такъв начин, че да се сведат до минимум рисковете от замърсяване (например съхранение в парната фаза на течен азот в запечатани контейнери). Контролните мерки за съхранение на различни посаявки и/или клетки в същата зона или оборудване предотвратява смесването и се взема предвид инфекциозният характер на материалите за предотвратяване на кръстосано замърсяване.
- VI.7. Контейнерите за съхранение се запечатват, ясно се етикетират и се съхраняват при подходяща температура. Прави се опис на складовите наличности. Температурата на съхранение се отчита непрекъснато, а ако се използва течен азот, неговите нива се наблюдават. Отклоненията от определените граници и предприетите корективни и превантивни действия се документират.
- VI.8. Желателно е запасите да се разделят на части и да се съхраняват на различни места, за да се сведе до минимум рискът от пълна загуба. Проверките на тези места осигуряват гаранциите, посочени в предходните параграфи.
- VI.9. Условията за съхранение и работа със запасите се управляват съгласно същите процедури и параметри. След като контейнерите бъдат извадени от системата за управление на посаявка/клетъчна банка не трябва да се връщат на склад.
- VII. ПРОИЗВОДСТВО
- VII.1. Принципите за управление на риска за качеството се прилагат на всички етапи от производството на биологични ветеринарни лекарствени продукти, за да се сведе до минимум изменчивостта на процеса и да се подобри възпроизводимостта. Ефективността на въведените мерки се преоценява по време на прегледите на качеството на продуктите.
- VII.2. Критичните операционни (процесни) параметри и други входни параметри, които влияят върху качеството на продукта, се идентифицират, валидират, документират и се доказва, че се поддържат в рамките на изискваните параметри.
- VII.3. Въведените в производствения процес промени съответстват на изискванията, определени в член 26, параграф 3. Освен това периодично се извършва оценка на кумулативните ефекти от промените, въведени в производствения процес, върху качеството, безопасността и ефикасността на крайния продукт.

- VII.4. Когато се използват изходни материали от различни източници се въвеждат подходящи проверки, за да се сведе до минимум риска от кръстосано замърсяване или смесване.
- VII.5. За биологични материали, които не могат да бъдат стерилизирани (например чрез филтрация), обработката се извършва асептично, за да се сведе до минимум въвеждането на замърсители. Изпълняват се изискванията за асептично производство, посочени в приложение I.
- VII.6. Условията на разрешението за търговия или, според случая, монографиите от Фармакопеята определят дали и до какъв етап веществата и материалите, използвани в производството на биологични ветеринарни лекарствени продукти, могат да имат определено ниво на микробен товар или е необходимо да бъдат стерилни. За да се гарантира спазването на конкретни граници се прилагат подходящи проверки.
- VII.7. Подходящи мерки се прилагат през всички производствени етапи и проверки, за да се предотврати или сведе до минимум появата на нежелан микробен товар и свързаните с него метаболити и ендотоксини.
- VII.8. Стратегията за контрол при въвеждането на изделия и материали в производствените зони се прилага въз основа на принципите за управление на риска за качеството. Когато е приложимо се прилага следното:
- а) При асептични процеси е за предпочитане топлоустойчивите изделия и материали, въвеждани в чиста/затворена зона⁽¹⁰⁾, да минават през автоклав с два края или пещ. Неустойчивите на топлина изделия и материали минават през въздушен шлюз с блокиране на вратите, където се подлагат на ефективни процедури за дезинфекция на повърхностите. Стерилизирането на изделията и материалите на друго място е допустимо, при условие че се използват множество опаковки, съответстващи на броя на етапите на навлизане в чистата зона, и че преминават през въздушен шлюз с подходящи предпазни мерки за дезинфекция на повърхностите.
 - б) Оборудването, стъклени съдове, външните повърхности на контейнерите с продукти и други подобни материали се дезинфекцират преди преместването им от затворена зона, като се използва валидиран метод. В зоната влизат или излизат само абсолютния минимум от материали.
 - в) За предпочитане е течните или твърди отпадъци, като например остатъци след събиране на яйца, бутилки за еднократна употреба за култури, нежелани култури или биологични агенти, да се стерилизират или дезинфекцират, преди да бъдат преместени от затворена зона. В някои случаи обаче може да са подходящи алтернативи, като например използването на запечатани контейнери или тръбопроводи.
 - г) Когато е необходимо измерване или претегляне на подходящи/критични суровини (като например хранителни среди и буфери) по време на производствения процес (например поради опасения за променливост), малки запаси от тези суровини могат да се съхраняват в производствената зона за определен период от време въз основа на определени критерии (напр. за продължителността на производството на партидата или на кампанията).
- VII.9. Представят се доказателства, че свойствата на хранителната среда, които стимулират растежа, са подходящи за предвидената ѝ употреба. Ако е възможно, хранителната среда се стерилизира на място.
- VII.10. Добавянето на материали или култури към ферментатори и други съдове и вземането на проби се извършват при внимателно контролирани условия, за да се предотврати замърсяване, а в случай на живи микроорганизми — излизане. Когато се извършва добавянето или вземането на проби се проверява дали съдовете са правилно свързани. Газовете, хранителните среди, киселините или основите, агентите против образуване на пяна и другите материали, въвеждани в стерилните биогенератори, са стерилни, когато това е уместно.
- VII.11. Може да се наложи непрекъснато следене на някои производствени процеси, например ферментацията (например непрекъснато следена на параметри като температура, pH, pO₂, CO₂ и скоростта на подаване или източник на въглерод по отношение на растежа на клетките), като данните от това се включват в документацията на партидата. Когато се използва непрекъснато култивиране, специално внимание се обръща на необходимите проверки на качеството.

⁽¹⁰⁾ За целите на настоящото приложение „чиста/затворена зона“ означава зона, изградена и експлоатирана начин, който позволява едновременно постигане на целите както на чиста зона, така и на затворена зона.

- VII.12. По време на производството образуването на капчици и пяна се избягва или се свежда до минимум, доколкото това е възможно. Центрофугирането и смесването на продуктите може да доведе до образуване на аерозоли. Поради това такива дейности се ограничават по подходящ начин с оглед на свеждането на минимум на риска от кръстосано замърсяване или, когато е целесъобразно, рисковете за операторите или околната среда.
- VII.13. При инцидентни разливи, особено на живи организми, се действа бързо и по безопасен начин. За всеки организъм или групи свързани организми са налице валидирани мерки за обеззаразяване. Когато се използват различни шамове от единични бактериални видове или много вируси, които са подобни един на друг, процесът на обеззаразяване може да бъде валидиран с един представителен шам, освен ако няма причина да се смята, че те могат да се различават значително в устойчивостта си към използвания(те) агент(и).
- VII.14. Ако са налице очевидни признаци за замърсяване, като освобождаване или наличие на аерозоли, или ако е замесен потенциално опасен организъм, производствените и контролните материали, включително документацията, се дезинфектират по подходящ начин или информацията се прехвърля с други средства.
- VII.15. За да се избегне замърсяване или объркване по време на инкубацията се вземат предпазни мерки. За заразени и незаразени контейнери, както и по принцип за различни организми или клетки, се използват отделни инкубатори. Инкубатори, съдържащи повече от един организъм или клетъчен тип, са приемливи само ако са взети подходящи мерки за запечатване, обеззаразяване на повърхността и отделяне на контейнерите. Съдовете за култивиране и всички други контейнери се етикетират внимателно и ясно. Определени са специални процедури за почистване/обеззаразяване на инкубатори.
- VII.16. В случаите, при които по време на производството е необходимо извършване на инактивиране на вирус или процес на премахване, е необходимо да се предприемат мерки за избягване на риска от повторно замърсяване на вече обработените продукти от необработените. Съдове, съдържащи неактивирани продукти, не се отварят и от тях не се вземат проби в зони, съдържащи живи биологични агенти. За стерилни продукти и за асептично производство, обработката се извършва в съответствие с приложение I.
- VII.17. Процесът на инактивиране на живи организми се документира. За продуктите, които са инактивирани чрез добавяне на реактив (например микроорганизми в процеса на производство на ваксини), процесът осигурява пълно инактивиране на живите организми и предотвратяване на всяко последващо замърсяване от която и да е повърхност на оборудването.
- VII.18. Когато при кампанийно производство и в многопродуктова среда се използва оборудване за хроматография, се въвежда подходяща стратегия за контрол (на основата на принципите за управление на риска за качеството) за матрици, корпуси и свързано оборудване. Повторното използване на една и съща матрица на различни етапи от обработката не се препоръчва. Когато това се случи, подобно повторно използване е подкрепено с подходящи данни за валидиране. Определят се критериите за приемане, работните условия, методите за регенерация, експлоатационният срок и методите на дезинфекция или стерилизация на хроматографските колонии.
- VII.19. Приложимите изисквания при използване на радиационно оборудване и материали са определени в приложение VII.
- VII.20. Пълненето се извършва възможно най-скоро след производството. Контейнерите с насипен продукт преди пълнене се запечатват, етикетират по подходящ начин и съхраняват при определени температурни условия.
- VII.21. Когато има забавяне между пълненето на крайните контейнери и тяхното етиктиране и опаковане, се установяват процедури за съхранение на немаркирани контейнери, за да се предотврати объркване и да се осигурят задоволителни условия на съхранение. Специално внимание се обръща на съхранението на неустойчиви на топлина или фоточувствителни продукти. Температурите на съхранение се уточняват.
- VII.22. Въвежда се система за гарантиране на целостта и херметичността на контейнерите след пълнене, когато крайните или междинните продукти представляват особен риск, както и наличие на процедури за справяне с евентуални течове или разливи. Въвеждат се и процедури относно операциите по пълнене и опаковане, така че продуктът да се поддържа в съответните определени граници, например време и/или температура.

VII.23. Работата с флакони (включително ограничаването им), съдържащи живи биологични агенти, се извършват по такъв начин, че да се предотврати замърсяването на други продукти или изпускането на живите агенти в работната или външната среда. Като част от управлението на тези рискове се вземат предвид жизнеспособността на тези организми и тяхната биологична класификация.

VII.24. Пригодността на първичните опаковъчни материали се гарантира, като се вземат предвид характеристиките на продукта и условията на съхранение (*например* продукти, които следва да се съхраняват при изключително ниска температура). Съвместимостта на етикетите с изключително ниските температури на съхранение, когато се използват такива температури, се проверява.

VIII. КОНТРОЛ НА КАЧЕСТВОТО (КК)

VIII.1. Тъй като контролът върху биологични продукти обикновено включва биологични аналитични техники, които обикновено имат по-голяма изменчивост от физикохимичните определяния, се обръща специално внимание на контрола в процеса на производството. Изпитването в процеса на производството се извършва на подходящи етапи от производството, за да се контролират условията, които са важни за качеството на крайния продукт. Когато се използва непрекъснато култивиране, специално внимание се обръща на проверките на качеството.

VIII.2. Може да се изисква непрекъснато наблюдение на данните по време на производствения процес, например наблюдение на физичните параметри по време на ферментацията.

VIII.3. За да се позволи повторение или потвърждаване на проверката на дадена партида може да се наложи да се запазят проби от междинни продукти в достатъчно количество и при подходящи условия на съхранение.

VIII.4. Когато междинните продукти могат да се съхраняват за продължителни периоди от време (дни, седмици или повече), се обмисля включването в програмата за постоянен контрол на стабилността на крайни продукти, произведени от материали, съхранявани за максималните им периоди на престой в производствения процес.

VIII.5. Постоянното наблюдение на стабилността може да изисква провеждането на изпитвания върху животните. В такива случаи, когато няма налични алтернативни методи за изпитване и с оглед намаляване на използването на животни за целите на изпитването, честотата на изпитването може да бъде адаптирана съгласно подход, основан на риска. Възможно е също така да се прилага подход на групиране и матричен подход, ако това е научно обосновано в протокола за стабилност.

VIII.6. Изпитванията за стерилност за клетъчни продукти се провеждат върху клетъчни култури или клетъчни банки без антибиотици, за да се осигурят доказателства за липса на бактериално и гъбично замърсяване и да се открият чувствителни организми, когато е уместно.

VIII.7. За биологични лекарствени продукти с кратък срок на годност (т.е. 14-дневен срок или по-кратък), които се нуждаят от сертифициране на партидата преди провеждане на всички изпитвания за контрол на качеството на крайния продукт (например изпитвания за стерилност), се въвежда подходяща стратегия за контрол, като се вземат предвид специфичните характеристики на продукта и производствения процес и проверките и характеристиките на изходните материали и суровини. Изисква се подробно описание на процедурата по освобождаване, включително отговорностите на различните служители, участващи в оценката на производството и аналитичните данни. Въвежда се непрекъсната оценка на ефективността на системата за осигуряване на качеството, включително съхраняване на документация по начин, който позволява оценка на тенденциите.

Когато не са налице изпитвания за крайния продукт, поради краткия му срок на годност, се обмислят алтернативни методи за получаване на еквивалентни данни, позволяващи първоначално сертифициране на партидите (например бързи микробиологични методи). Процедурата по сертифициране и освобождаване на партиди може да се извърши на два или повече етапа:

- оценка (от определено лице) на документацията за обработка на партидите, резултатите от наблюдението на околната среда (когато се извършва такава), всички отклонения от стандартните процедури и наличните аналитични резултати;

- оценка на окончателните аналитични изпитвания и на друга налична информация за окончателното сертифициране от квалифицираното лице. Въвежда се процедура за описание на мерките, които трябва да се предприемат, когато бъдат получени резултати, при които има отклонения в спецификацията. Такива събития се разследват подробно и съответните предприети корективни и превантивни мерки се документират, за да се избегне повторно възникване.

IX. СПЕЦИФИЧНИ ИЗИСКВАНИЯ ЗА ИЗБРАНИТЕ ВИДОВЕ ПРОДУКТИ

IX.1. Алергенни продукти

Следните допълнителни изисквания са приложими във връзка с алергенни продукти:

- а) изходните материали се описват достатъчно подробно, за да се осигури последователност в тяхната доставка, например общоприето и научно наименование, произход, естество, граници на замърсяване, метод на събиране. Материалите, получени от животни, са от здравословни източници. Въвеждат се подходящи проверки за биологична сигурност за колонии (например акари, животни), използвани за извличане на алергени. Алергенните продукти се съхраняват при определени условия, за да се сведе до минимум влошаването на качеството.
- б) Етапите на производствения процес, включително предварителна обработка, екстракция, филтруване, диализа, концентриране или лиофилизация, се описват подробно и се валидират.
- в) Описват се процесите за производство на модифицирани алергенни екстракти (например алергоиди ⁽¹¹⁾, конюгати). Междинните продукти в производствения процес също се установяват и контролират.
- г) Смесите от екстракти от алергени се приготвят от отделни екстракти от материали от един източник. Всеки отделен екстракт се счита за едно активно вещество.

За рекомбинантните алергени се прилагат и допълнителните изисквания в раздел IV.4.

IX.2. Продукти от животински имунни серуми

Следните допълнителни изисквания са приложими във връзка с продукти от животински имунни серуми:

- а) Особено внимание се обръща на контрола на антигените от биологичен произход, за да се гарантира тяхното качество, съгласуваност и липса на замърсяване от странични агенти. Подготовката на материалите, използвани за имунизация на изходните животни (например антигени, хаптенови ⁽¹²⁾ носители, адюванти, стабилизиращи агенти), както и условията на съхранение на такива материали непосредствено преди имунизацията са в съответствие с документираните процедури.
- б) Графиците за имунизация, вземане на кръв за изследвания и събиране на кръв са в съответствие с условията на разрешението за търговия.
- в) Производствените условия за приготвяне на субфрагменти на антитела (например Fab или F(ab')₂) и всички допълнителни модификации са в съответствие с валидираните параметри. Когато тези ензими са съставени от няколко компонента, тяхната съгласуваност се гарантира.

IX.3. Ваксини

Следните допълнителни изисквания са приложими във връзка с ваксините:

- а) Когато се използват яйца, здравният статус на всички изходни стада, използвани за производството на яйца (независимо дали са свободни от специфични патогени или здрави стада), се гарантира.
- б) Валидират се целостта на контейнерите, използвани за съхранение на междинни продукти, както и времената на запържане.
- в) Последователността на добавяне на активни съставки, адюванти и помощни вещества по време на формулирането на междинен или краен продукт е в съответствие със спецификациите.

⁽¹¹⁾ Алергени, които са химически модифицирани, за да намалят IgE реактивността.

⁽¹²⁾ Молекула с по-ниско молекулно тегло, която сама по себе си не е антигенна, освен ако не е свързана с молекула „носител“.

- г) Когато производството или изпитването включва работа с организми с по-високо ниво на биологична безопасност (например панзоотични ваксинални щамове), се въвеждат подходящи мерки за ограничаване на разпространението съгласно съответните национални изисквания. Съответните одобрения са налични за проверка.

IX.4. **Рекомбинантни продукти**

Следните допълнителни изисквания са приложими във връзка с рекомбинантни продукти:

- а) Условието на процеса по време на клетъчния растеж, експресията на протеини и пречистването се поддържат в рамките на валидирани параметри, за да се осигури постоянно производство с определен диапазон от примеси. В зависимост от вида на използваните клетки в производството, може да са необходими допълнителни мерки за осигуряване на вирусна безопасност. Когато в производствения процес се използват много на брой клетки, периодът на непрекъснато култивиране е в рамките на определени граници.
- б) Процесите на пречистване за отстраняване на нежелани протеини, нуклеинови киселини, въглехидрати, вируси и други примеси от клетките гостоприемници протичат в рамките на определени валидирани граници.

IX.5. **Продукти с моноклонални антитела**

Следните допълнителни изисквания са приложими във връзка с продукти с моноклонални антитела:

- а) моноклоналните антитела могат да се произвеждат от хибридоми или чрез рекомбинантна ДНК-технология. За да се гарантира безопасността и качеството на продукта се въвеждат контролни мерки, подходящи за различните изходни клетки (включително захранващи клетки, ако се използват такива) и материали, използвани за създаване на хибридом/клетъчна линия. Следва да се провери дали мерките са в рамките на одобрените граници. Вирусната безопасност е от особено значение. Данни, произхождащи от продукти, генерирани от същата платформа за производствена технология, могат да бъдат приемливи, за да се докаже пригодност.
- б) Определят се и се наблюдават производствените и продуктови параметри в края на производствения цикъл (например температура, рН, плътност, кислород, клетъчна жизнеспособност и др.) и за преждевременно прекратяване на производствените цикли.
- в) Производствените условия за приготвяне на субфрагменти на антитела (например Fab или F(ab')₂, scFv) и всички допълнителни модификации (например радиоактивно маркиране, конюгация, химическо свързване) са в съответствие с валидираните параметри.

IX.6. **Ветеринарни лекарствени продукти, получени от генетично модифицирани/геномно редактирани животни**

Следните допълнителни изисквания са приложими във връзка с ветеринарните лекарствени продукти, получени от генетично модифицирани/геномно редактирани животни:

- а) Животните, използвани за производство, са ясно и уникално установени и се въвеждат резервни мерки в случай на загуба на първичния маркер.
- б) Генеалогията от животните-основатели до животните за производство се документира. Тъй като генетично модифицираната/геномно редактирана линия ще бъде получена от едно генетично животно-основател, материали от различни генетично модифицирани/геномно редактирани линии не се смесват.
- в) Условието, при които се събира продуктът, са в съответствие с условията на разрешението за търговия. Графикът за събиране на клетките и условията, при които животните могат да бъдат отстранени от производство, се изпълняват в съответствие с одобрени процедури и допустими граници.
- г) Специално внимание се обръща на доказването на последователността на партидите.

IX.7. Ветеринарни лекарствени продукти, получени от генетично модифицирани/геномно редактирани растения

Следните допълнителни изисквания са приложими във връзка с ветеринарните лекарствени продукти, получени от генетично модифицирани/геномно редактирани растения.

- а) Може да са необходими допълнителни специфични мерки за предотвратяване на замърсяването на основните и работещите генетично модифицирани/геномно редактирани банки от външни растителни материали и съответни странични агенти. Стабилността на гена в рамките на определения брой поколения се наблюдава.
- б) Растенията са ясно и уникално установени, наличието на ключови характеристики на растенията в цялата култура, включително здравословното състояние, се проверява на определени интервали през периода на отглеждане, за да се осигури постоянство на добива между културите.
- в) Доколкото е възможно се определят мерки за сигурност за защита на културите, за да се сведе до минимум излагането на замърсяване от микробиологични агенти и кръстосано замърсяване с несвързани растения. Въвеждат се мерки за предотвратяване на замърсяването на продукта с материали като пестициди и торове. Създава се програма за наблюдение и всички резултати се документират. Всеки инцидент се разследва и се определя неговото въздействие върху продължаването на реколтата в производствената програма.
- г) Определят се условията, съгласно които растенията могат да бъдат преместени от производството. Определят се граници на приемливост за материали (например протеини на гостоприемника), които могат да повлияят на процеса на пречистване. Следва да се провери дали резултатите са в рамките на одобрените граници.
- д) Условията на околната среда (температура, дъжд), които могат да повлияят на качеството и добива на рекомбинантния протеин от момента на засаждане, през отглеждането до събирането на реколтата, както и междинното съхранение на вече събраните материали, се документират. При определянето на тези условия се вземат предвид принципите от документи като „Насоки за добра селскостопанска практика и практика на събиране на изходни материали от растителен произход“⁽¹³⁾.
- е) Специално внимание се обръща на доказването на последователността на партидите.

⁽¹³⁾ ЕМЕА/HMPC/246816/2005.

ПРИЛОЖЕНИЕ III

СПЕЦИАЛНИ ИЗИСКВАНИЯ ЗА ОПРЕДЕЛЕНИ ВЕТЕРИНАРНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

В настоящото приложение се предвиждат допълнителни изисквания и специфични адаптации на изискванията, определени в настоящия регламент, които се прилагат за определени видове ветеринарни лекарствени продукти.

Освен ако не е посочено друго, изискванията, съдържащи се в настоящото приложение, се прилагат в допълнение към изискванията, предвидени в регламента. В случай на противоречие специфичните изисквания, посочени в настоящото приложение, имат предимство.

I. РАСТИТЕЛНИ ВЕТЕРИНАРНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

- I.1. Като се има предвид изменчивостта на растителните материали, контролът на растителните материали (растителни вещества и растителни препарати), използвани при производството на ветеринарни лекарствени продукти, е особено важен.
- I.2. Растителните материали, използвани при производството на ветеринарни лекарствени продукти, трябва да бъдат с подходящо качество. Условието за подбор на семената, отглеждане и събиране на реколтата са важни аспекти на качеството на растителното вещество, които могат да повлияят на съответствието на крайния продукт.
- I.3. В таблица 1 е илюстрирано прилагането на добри практики във връзка с производството на ветеринарни лекарствени продукти.

Таблица 1

Дейност	Добри селскостопански практики и практики на събиране	Добра производствена практика (ДПП) за активни вещества, използвана при производството на ветеринарни лекарствени продукти, или ДПП за ветеринарни лекарствени продукти, както е приложимо	ДПП за ветеринарни лекарствени продукти
Отглеждане, събиране и прибиране на реколтата от растения, водорасли, гъби и лишеи и събиране на ексудати	Приложимо		
Рязане и сушене на растения, водорасли, гъби, лишеи и ексудати ⁽¹⁾	Приложимо	Приложимо	
Студено пресован извлек от растения и дестилация ⁽²⁾		Приложимо	
Стриване, обработка на ексудати, извличане от растения, фракциониране, пречистване, концентриране или ферментация на растителни вещества		Приложимо	

Дейност	Добри селскостопански практики и практики на събиране	Добра производствена практика (ДПП) за активни вещества, използвана при производството на ветеринарни лекарствени продукти, или ДПП за ветеринарни лекарствени продукти, както е приложимо	ДПП за ветеринарни лекарствени продукти
Допълнителна обработка във фармацевтична форма, включително опаковане като готов ветеринарен лекарствен продукт			Приложимо

- (¹) Производителите изпълняват тези стъпки в съответствие с разрешението за търговия. За първоначалните стъпки, които се извършват на полето, както е обосновано в разрешението за търговия, се прилагат стандартите за добра селскостопанска практика и практика на събиране (ДСППС) на изходни материали от растителен произход. Добрата производствена практика се прилага за по-нататъшните етапи на рязане и сушене.
- (²) Що се отнася до студеното пресоване от растения и дестилацията, ако е необходимо тези дейности да бъдат неразделна част от прибирането на реколтата, за да се поддържа качеството на продукта в рамките на одобрените спецификации, е допустимо те да се извършват на полето, при условие че отглеждането е в съответствие с ДСППС. Този подход може да бъде приет само в изключителни случаи и при условие че е договорен в съответното разрешение за търговия. За дейностите, извършвани на място, се осигуряват подходящо документиране, контрол и валидиране в съответствие с добрите производствени принципи.

I.4. Растителните материали, използвани при производството на ветеринарни лекарствени продукти, отговарят на следните изисквания:

- a) Спецификациите се определят в съответствие с разрешението за търговия и включват:
- ботаническото научно име на растението (род, вид, подвид/разновидност и автор (например Линеи); предоставя се и друга необходима информация, като например името на сорта и хемотипа, ако е необходимо;
 - подробности за произхода на растението (страна или регион на произход и, когато е приложимо, отглеждане, време на събиране на реколтата, процедури за събиране, евентуално използвани пестициди, евентуално радиоактивно замърсяване и т.н.);
 - коя(и) част(и) на растението се използва(т);
 - когато се използва изсушено растение, се посочва системата за изсушаване;
 - описание на растителното вещество и неговото макро- и микроскопско изследване;
 - подходящи изпитвания за идентификация, включително, когато е уместно, изпитвания за идентификация на съставки с известно терапевтично действие или маркери. Специфични отличителни изпитвания се изискват, когато има вероятност растителното вещество да бъде разредено/заместено с по-нискокачествено. Наличен е референтен автентичен образец за целите на идентификацията;
 - водното съдържание на растителните вещества, което трябва да се определя в съответствие с Европейската фармакопея;
 - анализ на съставки с известно терапевтично действие или, когато е подходящо, на маркери;
 - методи за определяне на евентуално замърсяване с пестициди и допустимите гранични стойности в съответствие с методите в Европейската фармакопея или, при липса на такива, с подходящ валидиран метод, освен ако не е обосновано друго;
 - изпитвания за определяне на гъбично и/или микробно замърсяване, включително афлатоксини, други микотоксини, заразяване с вредители и приети гранични стойности, според случая;

- изпитвания за токсични метали и за вероятни замърсители и фармакологично активни разреждащи вещества, ако е необходимо;
- изпитвания за чужди материали, ако е необходимо;
- всяко друго допълнително изпитване съгласно общата монография в Европейската фармакопея за растителните вещества или специфичната монография за растителното вещество, според случая.

Посочва се всяко третиране, използвано за намаляване на гъбично/микробно замърсяване или друго заразяване.

Спецификациите включват подробности за процеса, изпитванията и ограниченията за остатъчни вещества, ако е необходимо.

- б) Доставчиците на растителни материали спазват добрата селскостопанска практика и практика на събиране. Доставчиците се подлагат на одит от производителя на растителния ветеринарен лекарствен продукт в съответствие с принципите за управление на риска за качеството. Такива одити могат да бъдат възлагани на външни изпълнители.

I.5. Следните предпазни мерки се вземат по отношение на зоните за съхранение на растителни материали, използвани при производството на ветеринарни лекарствени продукти:

- а) прилагат се ефективни мерки за предотвратяване на разпространението на насекоми, други животни или микроорганизми, внесени заедно с растителното вещество, за предотвратяване на ферментацията или развитието на плесени и за предотвратяване на кръстосано замърсяване. За карантина на постъпващите растителни вещества и за одобрените растителни вещества се използват отделни затворени зони;
- б) зоните за съхранение са добре проветривани, а опаковките са разположени по такъв начин, че да позволяват свободна циркулация на въздуха;
- в) когато е необходимо, се определят и наблюдават специфични условия на влажност, температура или защита от светлина.

I.6. Идентичността и качеството на растителните материали и на растителните лекарствени продукти се определят в съответствие с приложимите актуални европейски насоки относно качеството и спецификациите на растителните лекарствени продукти и традиционните растителни лекарствени продукти или, когато е уместно, с изискванията на съответните специфични монографии от Европейската фармакопея.

I.7. В указанията за обработка се описват различните операции, които трябва да се извършат с растителното вещество, като почистване, сушене, раздробяване и пресяване, включително времето и температурата на сушене, както и методите, използвани за контрол на размера на парчетата или размера на частиците. Разработват се писмени указания и се води документация, за да се гарантира, че всяка опаковка с растително вещество се преглежда внимателно, за да се открие всякакво разреждане/подмяна или наличие на чужди тела, като например метални или стъклени парчета, части от животни или екскременти, камъни, пясък или гниене и признаци на разлагане.

В указанията за обработка също така се описват пресяване за сигурност или други методи за отстраняване на чужди материали и подходящи процедури за почистване/подбор на растителния материал преди съхранението на одобреното растително вещество или преди началото на производството.

За производството на растителен препарат указанията включват подробности за разтворителя, времето и температурата на екстракция, подробности за всички етапи на концентрация и използваните методи.

I.8. Ако по време на обработката (включително вземането на проби) се образува прах, трябва да се обмисли използването на прахоулавяне, специални помещения или други средства, за да се предотврати кръстосано замърсяване и да се улесни почистването.

I.9. Оборудването и филтриращите материали, използвани в производствения процес, са съвместими с екстракционния разтворител, за да се предотврати всякакво отделяне или нежелана абсорбция на веществото, което би могло да повлияе на продукта.

- I.10. Поради факта, че медицинските растения/растителните вещества са хетерогенни по своето естество, по отношение на вземането на проби се прилагат следните мерки:
- a) всяка партида се идентифицира чрез собствена документация;
 - б) необходима е референтна проба от растителния материал, особено в случаите, когато растителното вещество не е описано в Европейската фармакопея или в друга фармакопея на държава членка. Ако се използват прахове, се изискват проби от несмлян растителен материал.

- I.11. Персоналът, отговарящ за контрола на качеството, има специални познания и опит в областта на растителните вещества, растителните препарати и/или растителните лекарствени продукти, за да може да извършва идентификационни изпитвания и да разпознава разреждането, наличието на гъбични образувания, зарази, нееднородност в рамките на доставката на суров материал и т.н.

II. ВЕТЕРИНАРНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ, ПРЕДНАЗНАЧЕНИ ЗА ИНКОРПОРИРАНЕ В ЛЕЧЕБНИ ФУРАЖИ

- II.1. Тъй като за производството на предварителни лекарствени смеси се изисква използването на големи количества растителни вещества, които може да привлекат насекоми и гризачи, особено важно е да се гарантира, че помещенията са проектирани, оборудвани и експлоатирани по начин, който свежда до минимум риска от проникването им в обекта. Въвеждат се усъвършенствани системи за контрол върху вредителите, за да се наблюдава и свежда до минимум проникването на вредители и да се предприемат действия, когато е необходимо.
- II.2. Поради големия обем прах, генериран по време на производството на насипен материал за предварителни смеси, се обръща специално внимание на необходимостта от избягване на кръстосано замърсяване и улесняване на почистването, например чрез инсталиране на затворени транспортни системи и прахоулавяне, когато това е възможно. Инсталирането на такива системи обаче не премахва необходимостта от редовно почистване на производствените помещения.
- II.3. Частите от процеса, които могат да окажат значително неблагоприятно влияние върху стабилността на активната(ите) съставка(и) (например използването на пара при производството на пелети), се извършват по единъкъв начин от партида до партида.
- II.4. Когато е възможно, производството на предварителни смеси се извършва в специални зони, които, ако е възможно, не са част от основното производствено предприятие. Като алтернатива тези специални зони са заобиколени от буферна зона, за да се сведе до минимум рискът от замърсяване на други производствени зони.

III. ВЕТЕРИНАРНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ ПРОТИВ ЕКТОПАРАЗИТИ

Ветеринарните лекарствени продукти против ектопаразити за външно приложение върху животни могат да се произвеждат и пълнят на кампанийен принцип в зони, специално определени за пестицидите. Други категории ветеринарни лекарствени продукти обаче не трябва да се произвеждат в такива зони.

IV. ТЕЧНОСТИ, КРЕМОВЕ И МЕХЛЕМИ

Тъй като течностите, кремове и мехлемите могат да бъдат особено податливи на микробно или друго замърсяване по време на производството, се вземат предвид следните мерки:

- a) препоръчва се използването на затворени системи за обработване и пренос. В случаите, когато продуктите или отворените чисти опаковки са изложени на въздействието на околната среда, се осигурява ефективна вентилация с филтриран въздух;
- б) резервоарите, контейнерите, тръбопроводите и помпите се проектират и инсталират така, че да улесняват почистването. По-специално, оборудването включва минимум слепи краища или места, където могат да се натрупват остатъци и да се стимулира микробното размножаване;
- в) използването на стъклена апаратура се избягва, когато е възможно. Висококачествената неръждаема стомана често е предпочитан материал за частите, които влизат в контакт с продукта;

- г) химическото и микробиологичното качество на водата, използвана в производството, се определя и контролира. Полагат се грижи за поддръжката на водните системи, за да се избегне рискът от микробно размножаване. След всяка химическа дезинфекция на водните системи се прилага валидирана процедура за промиване, за да се гарантира, че дезинфекциращият агент е бил ефективно отстранен;
- д) материали, които могат да отделят власинки или други замърсители, като картон или дървени палети, не се допускат в зоните, където са изложени продукти или чисти опаковки;
- е) хомогенността на смесите или суспензиите се запазва по време на пълненето. В началото на процеса на пълнене, след прекъсване и в края на процеса се полагат специални грижи, за да се гарантира запазването на хомогенността;
- ж) когато крайният продукт не се опакова веднага, се определят и спазват максималният период на съхранение и условията на съхранение.

V. МЕДИЦИНСКИ ГАЗОВЕ

V.1. Обхват

В настоящия раздел се предвиждат допълнителни изисквания, приложими към производството на ветеринарни лекарствени продукти, които съдържат медицински газове. За целите на настоящия раздел терминът „газ“ обхваща всяко вещество, което е напълно газообразно при 1,013 бара и +20 °C или има налягане на парите над 3 бара при +50 °C.

В изключителния случай на непрекъснато производство, при което не е възможно междинно съхранение на газа между производството на активното вещество и производството на лекарствения продукт, целият процес (от изходните материали на активното вещество до крайния лекарствен продукт) попада в обхвата на настоящия регламент.

V.2. Персонал

Персоналът е специално обучен за специфичните опасности, свързани с тези продукти; програмите за обучение включват шофьорите на камиони-цистерни и персонала, нает от подизпълнители, който може да повлияе на качеството на медицинските газове (като например персонала, отговарящ за поддръжката на бутилките ⁽¹⁾ или клапаните).

V.3. Помещения

V.3.1. Бутилките и преносимите криогенни съдове ⁽²⁾ се проверяват, подготвят, пълнят и съхраняват в отделни зони от тези за немедицинските газове и не се допуска размяна на бутилки/подвижни криогенни съдове между тези зони. Допустимо е обаче да се проверяват, подготвят, пълнят и съхраняват други газове в същите зони, при условие че тези операции се извършват в съответствие с добрата производствена практика.

V.3.2. Помещенията са проектирани така, че да осигуряват отделни маркирани зони за различните газове и ясно идентифициране и разделяне на бутилките/преносимите криогенни съдове на различни етапи от обработката (например „чакащи проверка“, „чакащи пълнене“, „под карантина“, „сертифицирани“, „отхвърлени“, „подготвени доставки“). Методът, използван за постигане на тези различни нива на разделяне, зависи от естеството, обхвата и сложността на цялостната дейност. Могат да се използват маркирани подови зони, прегради, бариери, знаци, етикети или други подходящи средства.

V.3.3. Бутилките/криогенните съдове за домашна употреба ⁽³⁾ (независимо дали са празни след сортиране или поддръжка, или са напълнени) се съхраняват под капак и се предпазват от неблагоприятни атмосферни условия. Напълнените бутилки/преносими криогенни съдове се съхраняват по начин, който гарантира, че те ще бъдат доставени в чисто състояние, съвместимо със средата, в която ще бъдат използвани.

⁽¹⁾ За целите на настоящия раздел „бутилка“ означава контейнер, обикновено цилиндричен, подходящ за състен, втечнен или разтворен газ, снабден с устройство за регулиране на спонтанното изтичане на газ при атмосферно налягане и стайна температура.

⁽²⁾ За целите на настоящия раздел „преносим криогенен съд“ означава преносим термоизолиран контейнер, предназначен да поддържа съдържанието в течно състояние. Този термин не включва цистерни.

⁽³⁾ За целите на настоящия раздел „криогенен съд за домашна употреба“ означава мобилен криогенен съд, предназначен да съхранява течен кислород и да подава газообразен кислород в дома на пациент.

- V.3.4. Спазват се специфичните условия за съхранение, изисквани от разрешението за търговия (например за газови смеси, при които настъпва фазово разделяне при замръзване).

V.4. Оборудване

- V.4.1. Оборудването е така проектирано, че да се гарантира пълненето на правилния газ в правилния съд ⁽⁴⁾. Обикновено не трябва да има кръстосани връзки между тръбопроводи, по които се пренасят различни газове. Ако са необходими кръстосани връзки (например оборудване за пълнене на смеси), като част от процеса на квалификация, трябва да се гарантира, че не съществува риск от кръстосано замърсяване между различните газове. Освен това колекторите ⁽⁵⁾ са оборудвани със специфични връзки. Използването на връзки, отговарящи на различни стандарти, на един и същ обект за пълнене се контролира внимателно, както и използването на адаптери, които може да са необходими за заобикаляне на специфичните системи за свързване при пълнене.

- V.4.2. Резервоарите ⁽⁶⁾ и цистерните ⁽⁷⁾ са предназначени за едно единствено и определено качество на газа. Въпреки това медицинските газове могат да се съхраняват или транспортират в същите резервоари/контейнери за междинно съхранение/цистерни като същия немедицински газ, при условие че качеството на последния е поне равно на качеството на медицинския газ, че се поддържат стандартите на добрата производствена практика и че подходът е обоснован в съответствие с принципите за управление на риска за качеството.

- V.4.3. Обща система, подаваща газ към колекторите за медицински газ и газ, използван за немедицински цели, е приемлива само ако има валидиран метод за предотвратяване на обратния поток от газопровода за газ, използван за немедицински цели, към газопровода за медицински газ.

- V.4.4. Колекторите за пълнене са предназначени за един медицински газ или за дадена смес от медицински газове. В изключителни случаи пълненето на газове, използвани за немедицински цели, в колектори, използвани за медицински газове, може да бъде допустимо, ако е надлежно обосновано и се извършва под контрол. В тези случаи качеството на газа за немедицински цели трябва да бъде поне равно на изискваното качество на медицинския газ и да се спазват стандартите на добрата производствена практика. Освен това в такива случаи пълненето се извършва на кампанийен принцип.

- V.4.5. Операциите по ремонт и поддръжка (включително почистване и прочистване ⁽⁸⁾) на оборудването не трябва да влияят неблагоприятно върху качеството на медицинските газове. По-специално в процедурите се описват мерките, които трябва да се предприемат след операции по ремонт и поддръжка, свързани с нарушаване на целостта на системата. По-конкретно, трябва да се докаже, че оборудването е свободно от всякакви замърсявания, които могат да повлияят неблагоприятно на качеството на крайния продукт, преди да бъде пуснат за употреба. Съхранява се документация.

- V.4.6. В процедурата са разписани мерките, които трябва да се предприемат, когато цистерната се връща в експлоатация с медицински газ (след транспортиране на газ, използван за немедицински цели, при условията, посочени в раздел V.4.2, или след операция по поддръжка), което включва подходящи аналитични изпитвания.

V.5. Документиране

- V.5.1. Данните, включени в записите за всяка партида медицински газове, гарантират, че всеки напълнен контейнер може да бъде проследен с оглед на значимите аспекти на съответните операции по пълнене. По целесъобразност се вписват следните данни:

- наименование на продукта;
- партиден номер;

⁽⁴⁾ За целите на настоящия раздел „контейнер“ означава криогенен съд (резервоар, цистерна или друг вид преносим криогенен съд), бутилка, пакет от бутилки или всяка друга опаковка, която е в пряк контакт с газа.

⁽⁵⁾ За целите на настоящия раздел „колектор“ означава оборудване или апаратура, проектирана така, че да позволява изпразването или пълненето на един или повече контейнери за газ по едно и също време.

⁽⁶⁾ За целите на настоящия раздел „резервоар“ означава статичен термоизолиран контейнер, предназначен за съхранение на втечен или криогенен газ. Резервоарът може да се нарече и „стационарен криогенен съд“.

⁽⁷⁾ За целите на настоящия раздел „цистерна“ означава термоизолиран контейнер, закрепен на превозно средство за превоз на втечен или криогенен газ.

⁽⁸⁾ За целите на настоящия раздел „пречистване“ означава отстраняване на остатъчния газ от контейнер/система първо чрез повишаване на налягането и след това чрез изпускане на използвания за пречистване газ до равнище от 1,013 бара.

- дата и час на операцията по пълнене;
- идентификация на лицето(ата), извършващо(и) всяка важна стъпка (например освобождаване на газопровод, приемане, подготовка преди пълнене, пълнене и т.н.);
- референтен номер/номера на партидата(ите) за газа(овете), използван(и) за операцията по пълнене, включително статус;
- използвано оборудване (например колектор за пълнене);
- количеството на бутилките/преносимите криогенни съдове преди пълнене, включително индивидуалните идентификационни номера и водния(те) капацитет(и);
- извършените операции преди пълнене;
- ключови параметри, които са необходими за осигуряване на правилно пълнене при стандартни условия;
- резултатите от съответните проверки, за да се гарантира, че бутилките/преносимите криогенни съдове са били напълнени;
- екземпляр от етикета на партидата;
- спецификацията на крайния продукт и резултатите от изпитванията за контрол на качеството (включително посочване на статуса на калибриране на изпитвателното оборудване);
- количеството на отхвърлените бутилки/преносими криогенни съдове, с индивидуални идентификационни данни и причини за отхвърлянето;
- подробности за всякакви проблеми или необичайни събития и подписано разрешение за всяко отклонение от указанията за пълнене;
- декларация за сертифициране от квалифицираното лице с поставени дата и подпис.

V.5.2. Създава се документация за всяка партида газ, предназначена за доставка в резервоари в здравни заведения. Тази документация, според случая, включва следното:

- наименование на продукта;
- партиден номер;
- идентификационна справка за резервоара;
- дата и час на операцията по пълнене;
- идентификация на лицето(ата), което(ито) извършва(т) пълненето на резервоара/цистерната;
- посочване на цистерната (резервоара), от която/който се извършва зареждането, както и посочване на източника на газ, ако е приложимо;
- съответните подробности относно операцията по пълнене;
- спецификацията на крайния продукт и резултатите от изпитванията за контрол на качеството (включително посочване на статуса на калибриране на изпитвателното оборудване);
- подробности за всякакви проблеми или необичайни събития и подписано разрешение за всяко отклонение от указанията за пълнене;
- декларация за сертифициране от квалифицираното лице с поставени дата и подпис.

V.6. Производство

V.6.1. Прехвърлянето и доставката на криогенен и втечен газ ⁽⁹⁾ се извършват в съответствие със следните изисквания:

- a) Прехвърлянето на криогенни или втечени газове от първичното съхранение, включително контролът преди прехвърлянето, се извършва в съответствие с валидирани процедури, предназначени да избегнат възможността за замърсяване. Преносните тръбопроводи са оборудвани с възвратни клапани ⁽¹⁰⁾ или други подходящи алтернативни способи. Гъвкавите връзки, съединителните маркучи и съединителите се промиват със съответния газ преди употреба.
- b) Преносните маркучи, използвани за пълнене на резервоари и цистерни, са оборудвани с връзки, специфични за съответния продукт. Използването на адаптери, позволяващи свързването на резервоари и цистерни, които не са предназначени за едни и същи газове, се контролира по подходящ начин.
- в) Доставките на газ може да се добавят към резервоарите, съдържащи газ със същото определено качество, при условие че се изпитва проба, за да се гарантира, че качеството на доставения газ е приемливо. Тази проба може да се вземе от газа, който ще се доставя, или от приемния резервоар след доставката.
- г) Пълненето на резервоарите, задържани от клиентите в помещенията на клиента, трябва да се извършва в съответствие с раздел V.7.3.

V.6.2. Пълненето и етиктирането на бутилки и преносими криогенни съдове се извършва в съответствие със следните изисквания:

- a) Преди да се напълнят бутилките и преносимите криогенни съдове, се определя(т) партида/партиди газ(ове), която/които се контролира(т) в съответствие със спецификациите и се одобрява(т) за пълнене.
- b) В случай на непрекъснати процеси се прилага подходящ контрол в процеса на производство, за да се гарантира, че газът отговаря на спецификациите.
- в) Бутилките, преносимите криогенни съдове и клапаните отговарят на съответните технически спецификации и на съответните изисквания на разрешението за търговия. Те са предназначени само за един лекарствен газ или за дадена смес от лекарствени газове. Бутилките са обозначени с цветни кодове съгласно съответните стандарти. За предпочитане е те да бъдат оборудвани с клапани ⁽¹¹⁾ за задържане на минималното налягане с възвратен механизъм, за да се осигури подходяща защита срещу замърсяване.
- г) Бутилките, преносимите криогенни съдове и клапаните се проверяват преди първата им употреба в производството и се поддържат правилно. Когато се използват медицински изделия с маркировка „СЕ“, поддръжката се извършва в съответствие с указанията на производителя.
- д) Проверките и поддръжката не трябва да засягат качеството и безопасността на лекарствения продукт. Водата, използвана за хидростатичното изпитване на налягането на бутилките, е с качество, отговарящо най-малко на изискванията за питейна вода.
- е) Като част от проверките и техническото обслужване преди монтирането на клапана бутилките се подлагат на вътрешна визуална проверка, за да се гарантира, че не са замърсени с вода или други замърсители. По-конкретно, това се изисква, когато те са нови и първоначално са пуснати в експлоатация за медицински газове, след всеки изискван от закона хидростатичен изпитване за налягане или еквивалентно изпитване, при което клапанът е демонтиран, или при всяка подмяна на клапана.

⁽⁹⁾ За целите на настоящия раздел „втечен газ“ означава газ, който, когато е опакован за транспортиране, е частично течен (или твърд) при температура над -50 °C.

⁽¹⁰⁾ За целите на настоящия раздел „възвратен клапан“ означава клапан, който позволява поток само в една посока.

⁽¹¹⁾ За целите на настоящия раздел „клапан за задържане на минималното налягане“ означава клапан на бутилка, който поддържа положително налягане над атмосферното налягане в газовата бутилка след употреба, за да се предотврати вътрешно замърсяване на бутилката.

- ж) След монтирането клапанът се държи затворен, за да се предотврати навлизането на замърсяване в бутилката. Ако има някакво съмнение относно вътрешното състояние на бутилката, клапанът се отстранява и бутилката се проверява отвътре, за да се гарантира, че не е замърсена.
- з) Поддръжката и ремонтът на бутилките, преносимите криогенни съдове и клапаните са отговорност на производителя на лекарствения продукт. Ако са възложени на подизпълнители, те се извършват само от одобрени подизпълнители и се сключват договори, включващи технически спецификации. На подизпълнителите се прави одит, за да се гарантира, че се поддържат подходящи стандарти.
- и) Въвежда се система за осигуряване на проследяване на бутилките, преносимите криогенни съдове и клапаните.
- й) Проверките, необходими преди пълненето, включват:

- за бутилките се извършва проверка в съответствие с определена процедура, за да се гарантира, че във всяка бутилка има положително остатъчно налягане.

Ако бутилката е оборудвана с клапан за задържане на минималното налягане и няма сигнал, който да показва, че има положително остатъчно налягане, трябва да се провери правилното функциониране на клапана. Ако се окаже, че клапанът не функционира правилно, бутилката се изпраща за техническо обслужване.

Ако бутилката не е оборудвана с клапан за задържане на минималното налягане и няма положително остатъчно налягане, бутилката се оставя настрана за допълнителни мерки, за да се гарантира, че не е замърсена с вода или други замърсители; могат да се обмислят допълнителни мерки, като например вътрешна визуална проверка, последвана от почистване по валидиран метод;

- проверка дали всички етикети на предишни партии са премахнати;
- проверка за отстраняване и подмяна на всички повредени етикети на продукта;
- визуална външна проверка на всяка бутилка, подвижен преносим съд и клапан за вдлъбнатини, дъгови изгаряния, отломки, други повреди и замърсяване с масло или грес; при необходимост се извършва почистване;
- проверка на изходната връзка на всяка бутилка или преносим криогенен съд, за да се установи дали тя е от подходящия тип за конкретния газ;
- проверка на датата на следващото изпитване, което трябва да се извърши на клапана (в случай на клапани, които трябва да се изпитват периодично);
- проверка на бутилките или преносимите криогенни съдове, за да се гарантира, че всички изпитвания, изисквани съгласно националните или международните разпоредби (например хидростатично изпитване за налягането или еквивалентно на него за бутилки), са били проведени и са все още валидни;
- проверка, за да се установи дали всяка бутилка е с цветово обозначение, както е посочено в разрешението за търговия (цветово обозначение по съответните национални/международни стандарти).

- к) Върнатите за презареждане бутилки се подготвят внимателно, за да се сведат до минимум рисковете от замърсяване, в съответствие с процедурите, определени в разрешението за търговия. Тези процедури, които включват операции по евакуация ⁽¹²⁾ и/или почистване, се валидират ⁽¹³⁾.
- л) Преносимите криогенни съдове, които са върнати за презареждане, се подготвят внимателно, за да се сведат до минимум рисковете от замърсяване, в съответствие с процедурите, определени в разрешението за търговия. По-специално подвижните съдове без остатъчно налягане се подготвят по валидиран метод.

⁽¹²⁾ За целите на настоящия раздел „евакуация“ означава отстраняване на остатъчен газ от контейнер/система до налягане, по-ниско от 1,013 бара, с помощта на вакуумна система.

⁽¹³⁾ За съгстените газове трябва да се получи максимален теоретичен примес от 500 ppm v/v за налягане на пълнене от 200 бара при 15 °C (и еквивалентно за други налягания на пълнене).

- м) Установяват се подходящи проверки, за да се гарантира, че всяка бутилка/преносим криогенен съд е правилно напълнен(а).
- н) Всяка напълнена бутилка се изпитва за течове по подходящ метод, преди да се постави пломбата, която не позволява нарушаване на целостта. Методът на изпитване не трябва да вкарва никакви замърсители в изхода на клапана и, когато е приложимо, се извършва след вземане на качествена проба.
- о) След напълване клапаните на бутилките се оборудват с капаци, за да се предпазят изходите от замърсяване. Бутилките и преносимите криогенни съдове са снабдени с пломби, които не позволяват нарушаване на целостта.
- п) Всяка бутилка или подвижен криогенен съд се етикетира. Партидният номер и датата на изтичане на срока на годност могат да бъдат поставени на отделен етикет.
- р) В случай на медицински газове, произведени чрез смесване на два или повече различни газа (в поточната линия преди пълнене или директно в бутилките), процесът на смесване се валидира, за да се гарантира, че газовете са правилно смесени във всяка бутилка и че сместа е хомогенна.

V.7. Контрол на качеството

V.7.1. За бутилките планът за вземане на проби и анализът, който трябва да се извърши, отговарят на следните изисквания, освен ако в разрешението за търговия не е посочено друго:

- а) В случай на само един медицински газ, напълнен в бутилки чрез многобутилков колектор, газът от поне една бутилка от всеки цикъл на пълнене на колектора се изследва за идентичност и анализ при всяка смяна на бутилките в колектора.
- б) В случай на само един медицински газ, който се пълни в бутилки наведнъж, газът от поне една бутилка от всеки непрекъснат цикъл на пълнене се изпитва за идентичност и анализ. Пример за непрекъснат цикъл на пълнене е производството на една смяна, като се използва един и същ персонал, оборудване и партида газ за пълнене.
- в) В случай на медицински газ, произведен чрез смесване на два или повече газа в бутилка от един и същ колектор, газът от всяка бутилка се изпитва за анализ и идентичност на всеки съставен газ. За помощните вещества, ако има такива, изпитването за идентичност може да се извърши върху една бутилка на цикъл на пълнене на колектора (или на непрекъснат цикъл на пълнене в случай на бутилки, пълнени една по една). Допустимо е да бъдат подложени на изпитване по-малък брой бутилки в случай на валидирана автоматизирана система за пълнене.
- г) При предварително смесените газове се следват същите принципи като при единичните газове, когато се извършва непрекъснато изпитване по поточната линия на сместа, която трябва да се напълни. При предварително смесените газове се следва същите принципи като при медицинските газове, произведени чрез смесване на газове в бутилките, когато няма непрекъснато изпитване по поточната линия на сместа, която трябва да се напълни.

Извършва се изпитване за съдържание на вода, освен ако не е обосновано друго.

V.7.2. Окончателното изпитване на преносимите криогенни съдове включва изпитване за анализ и идентичност на всеки съд, освен ако в разрешението за търговия не е посочено друго. Изпитването по партиди е приемливо само ако е доказано, че критичните характеристики на газа, оставащ във всеки съд преди повторно напълване, са запазени.

V.7.3. Не е необходимо да се вземат проби от криогенни съдове, задържани от клиенти (резервоари в здравни заведения или криогенни съдове за домашна употреба), които се пълнят на място от специални цистерни, след като бъдат напълнени, при условие че доставката се придружава от сертификат за анализ на съдържанието на цистерната. Въпреки това трябва да се докаже, че спецификацията на газа в съдовете се запазва при следващите зареждания.

V.7.4. Не се изискват референтни проби и музейни мостри, освен ако не е посочено друго. Не се изискват текущи изследвания на стабилността, в случай че първоначалните изследвания на стабилността са заменени с библиографски данни ⁽¹⁴⁾.

⁽¹⁴⁾ Бележка за Насоки CPMP/QWP/1719/00.

VI. АЕРОЗОЛНИ ПРЕПАРАТИ ПОД НАЛЯГАНЕ ЗА ДОЗИРАЩИ ИНХАЛАТОРИ

VI.1. **Общи положения**

VI.1.1. Производството на дозирани под налягане аерозолни ветеринарни лекарствени продукти за инхалация с дозиращи клапани се извършва при условия, които свеждат до минимум микробното замърсяване и замърсяването с частици.

VI.1.2. Особено важно е да се гарантира качеството на компонентите на клапата, а при суспензиите — еднородността.

VI.2. **Помещения и оборудване**

VI.2.1. Когато е възможно, производството и пълненето се извършват в затворена система.

VI.2.2. Когато продуктите или чистите компоненти са изложени на риск, зоната се захранва с филтриран въздух, отговаря на изискванията за среда поне от клас D и в нея се влиза през въздушни шлюзове.

VI.3. **Контрол на производството и качеството**

VI.3.1. Спецификациите, вземането на проби и изпитването на измервателните клапани отговарят по подходящ начин на тяхната сложност.

VI.3.2. Производителят на клапаните е одитиран по отношение на спазването на изискванията за качество.

VI.3.3. Всички течности (например течни или газообразни горива) се филтрират, за да се отстранят частици, по-големи от 0,2 микрона. Когато е възможно, трябва да се обмисли допълнително филтриране непосредствено преди пълнене.

VI.3.4. Контейнерите и клапаните се почистват по валидирана процедура, подходяща за употребата на продукта, за да се гарантира отсъствието на всякакви замърсители като спомагателни вещества (например смазочни материали) или ненужни микробиологични замърсители. След почистването клапаните се съхраняват в чисти, затворени контейнери и се вземат предпазни мерки, за да не се внесе замърсяване при последваща обработка, например вземане на проби. Контейнерите се подават към линията за пълнене в чисто състояние или са почиствани на самата линия непосредствено преди пълнене.

VI.3.5. Вземат се предпазни мерки, за да се осигури равномерност на суспензиите в точката на пълнене по време на целия процес на пълнене.

VI.3.6. Когато се използва процес на двуетапно пълнене, е необходимо да се гарантира, че и двата етапа са с правилно тегло, за да се постигне правилна композиция. За тази цел се препоръчва 100 % проверка на теглото на всеки етап.

VI.3.7. Мерките за контрол след пълненето гарантират липсата на ненужно изтичане. Всяко изпитване за наличие на изтичане се извършва по начин, който предотвратява микробно замърсяване или остатъчна влага.

ПРИЛОЖЕНИЕ IV
КОМПЮТРИЗИРАНИ СИСТЕМИ

I. ОБХВАТ

Посочените в настоящото приложение изисквания се прилагат за компютризирани системи, които се използват във връзка с производството на ветеринарни лекарствени продукти, доколкото това използване попада в обхвата на добрите производствени практики. Използването на компютърни системи в производствени обекти за цели, които не са свързани със системата за качество на фармацевтичните продукти (например въпроси, свързани с персонала, търговски въпроси и др.), не се отнася до изискванията в настоящото приложение.

II. ОБЩИ ИЗИСКВАНИЯ

- II.1. ИТ инфраструктура⁽¹⁾, използвана при производството на ветеринарни лекарствени продукти, се подлага на квалификация. Всяко свързано софтуерно приложение също се валидира. Обхватът на валидирането се основава на принципите за управление на риска, като се отчита необходимостта от осигуряване на качеството на продукта и целостта на данните.
- II.2. Възлагането на външни изпълнители на задачи/операции, свързани с инсталирането, конфигурирането, валидирането, поддръжката, модификацията на компютризирана система или всяка друга свързана услуга или за обработка на данни, се извършва чрез писмен договор, в който се предвижда ясно разграничаване на отговорностите на всяка страна.
- II.3. Пригодността на изпълнителя (включително чрез одити, когато е уместно) се оценява, като се прилагат принципите за управление на риска.
- II.4. Документацията, предоставена с пазарно утвърдени продукти, се преглежда от производителя, за да се провери дали са изпълнени изискванията на ползвателя.
- II.5. Доставчиците на софтуер, специално разработен/адаптиран за употреба в производствения процес, преминават квалификация. При необходимост и по искане на инспекторите, производителят на ветеринарни лекарствени продукти може да предостави информация от системата за качество на доставчиците или разработчиците на такъв специфичен софтуер. Договорните споразумения между доставчиците на софтуер и производителя на ветеринарни лекарствени продукти съдържат подходящи разпоредби в този смисъл.

III. ЕТАП НА РАЗРАБОТВАНЕ

- III.1. Производителят предприема всички разумни стъпки, за да гарантира, че системата е подходяща за осигуряване на качеството на продукта, последователността на производствения процес и съответствието с целите на системата за качество на фармацевтичните продукти.
- III.2. В спецификациите на изискванията на ползвателите се посочват необходимите функции на компютризираната система и те се основават на принципите за оценка на риска. Спецификациите на изискванията на ползвателите подлежат на проследяване през целия жизнен цикъл на компютризираната система.
- III.3. Стандартите, протоколите, критериите за приемане, процедурите и документацията се обосновават въз основа на оценка на риска.
- III.4. Документацията и докладите за валидиране обхващат съответните етапи от целия жизнен цикъл. Документацията за валидиране включва документация за контрол на промените (ако е приложимо) и доклади за всички отклонения, наблюдавани по време на процеса на валидиране.
- III.5. Въвежда се процес за валидиране на поръчкови или персонализирани компютризирани системи, който осигурява официална оценка и докладване на параметрите за качество и производителност за всички етапи от жизнения цикъл на системата.

⁽¹⁾ За целите на настоящото приложение „ИТ инфраструктура“ означава хардуерът и софтуерът, необходими за функционирането на системата (например мрежов софтуер и операционни системи).

- III.6. Пригодността на процедурите и сценариите за изпитване се демонстрира. Ограниченията на системните (процесни) параметри, ограниченията на данните и обработката на грешки се вземат надлежно предвид. Когато се използват инструменти за автоматизирано изпитване, се изисква оценка на тяхната пригодност, включително на средата, в която се провежда изпитването.
- III.7. Когато се прехвърлят данни в друг формат или друга система, се правят проверки дали процесът на прехвърляне не е променил данните (като стойност или значение).
- IV. ОПЕРАТИВЕН ЕТАП
- IV.1. Поддържа се актуален списък на всички съответни системи и тяхната функционалност (инвентаризация). В случай на критични системи в описанието на системата се съдържа подробно описание на физическите и логистичните условия, потоците от данни и интерфейсите с други системи или процеси, всички хардуерни и софтуерни предварителни изисквания и мерките за сигурност.
- IV.2. Компютризираните системи, с които се извършва обмен на данни по електронен път с други системи, включват подходящи вградени проверки за правилното и сигурно въвеждане и обработка на данни.
- IV.3. При ръчно въведените критични данни се извършва допълнителна проверка за тяхната прецизност. Тази проверка може да се извърши от втори оператор или от валидирани електронни средства. Критичността и потенциалните последици при грешно или неправилно въвеждане на данни се разглеждат съгласно принципите за управление на риска.
- IV.4. Данните се защитават от повреждане както с физически, така и с електронни средства. Разбираемостта и точността на съхраняваните данни се гарантира, както и тяхната достъпност през периода на съхранение.
- IV.5. Периодично се правят резервни копия на всички съответни данни. Целостта и точността на данните от резервните копия и възможността за възстановяването им се проверяват при валидирането и се наблюдават периодично.
- IV.6. Гарантира се, че електронно съхраняваните данни могат да бъдат отпечатани. Документацията в подкрепа на освобождаването на партида позволява разпечатване на всички промени в данните, извършени след първоначалното им въвеждане.
- IV.7. Въз основа на оценка на риска може да е подходящо да се разработи система за регистрация на всички промени, които са от значение за демонстриране на съответствие с добрата производствена практика, както и на заличаванията (генерирана от системата „одитна следа“). Причините за промяна или заличаване на съответните данни се документират. Налице са одитни следи и те могат да се преобразуват в разбираема форма и периодично да се преглеждат.
- IV.8. Промени в компютризирана система, включително системните конфигурации, се правят по контролиран начин в съответствие с определена процедура.
- IV.9. Компютризираните системи периодично се оценяват, за да се потвърди, че продължават да функционират правилно и са в съответствие с изискванията, установени в настоящото приложение. При необходимост такива оценки включват настоящия обхват от функции, документацията за отклонения, инциденти, проблеми, данните за надграждане, изпълнението, надеждността, сигурността и докладите за статуса на валидиране.
- IV.10. С цел достъпът до компютризираните системи и зоната за съхранение на данни да се ограничи само до упълномощени лица, се въвеждат физически или логически проверки. Въвеждат се подходящи методи за предотвратяване на неразрешен достъп до системата, съобразени с критичността на компютризираната система.
- IV.11. Генерирането, промяната или анулирането на разрешения за достъп се документира.
- IV.12. Самоличността на операторите, които създават, променят, потвърждават или изтриват данни, се записва, включително датата и часа на извършване на операциите.

- IV.13. Всички инциденти, не само повреди на системата и грешки в данните, се докладват и оценяват. Основната причина за всеки критичен инцидент се идентифицирана и представлява основанието за прилагането на корективни и превантивни действия, когато това е подходящо.
- IV.14. Електронните записи могат да се подписват с електронен подпис. Електронните подписи са трайно свързани със съответния им запис и включват часа и датата, на които са генерирани.
- IV.15. Когато компютризирана система се използва за документиране на сертифицирането, системата се проектира/контролира така, че да се гарантира, че партидите може да се сертифицират само от квалифицираното лице.
- IV.16. В случай на срыв в системата се осигурява непрекъснатост на операциите, извършвани от компютризирани системи, които поддържат критични процеси (например чрез използване на ръчна или друга алтернативна система). Времето, необходимо за привеждане в действие на алтернативните договорености, се съобразява с рисковете. Прилагането на договореностите се документира и изпитва.
- IV.17. Данните могат да се архивират. Тези данни се проверяват за достъпност, четливост и пълнота. Ако в системата се направят съответните промени (например компютърно оборудване или програми), се осигурява и изпитва способността за възстановяване на данните.
-

ПРИЛОЖЕНИЕ V
КВАЛИФИКАЦИЯ И ВАЛИДИРАНЕ

I. ОБХВАТ

Изискванията, посочени в настоящото приложение, се прилагат по отношение на квалификацията на оборудването, апаратурите, съоръженията за комунални услуги и системите, използвани при производството на ветеринарни лекарствени продукти, и за валидирането на производствения процес. Компютъризираните системи, използвани при производството на ветеринарни лекарствени продукти, се валидират съгласно изискванията, посочени в приложение IV.

II. ОБЩИ ИЗИСКВАНИЯ

II.1. Решенията относно обхвата и степента на квалификацията/валидирането се основават на документирана оценка на риска. Не се приема ретроспективната квалификация/валидиране. Данните в подкрепа на проучванията за квалификация/валидиране, получени от източници, различни от собствените програми на производителя, могат да се използват, при условие че този подход е обоснован и е налице достатъчна гаранция за неговата надеждност в подкрепа на предвидената квалификация/валидиране.

II.2. При дейностите по квалификация и валидиране се взема предвид жизненият цикъл на съответното оборудване, апаратури, съоръжения за комунални услуги, системи, както и на ветеринарния лекарствен продукт.

II.3. Всички планирани промени в оборудването, апаратурите, съоръженията за комунални услуги, системите или производствения процес, които могат да повлияят на качеството на ветеринарния лекарствен продукт, се документират официално и се оценява тяхното въздействие върху валидирания статус или стратегията за контрол.

II.4. Дейностите по квалификация и валидиране се извършват само от подходящо обучен персонал, който спазва одобрени процедури, включително по отношение на докладването. Необходим е подходящ надзор върху целия жизнен цикъл на валидирането.

II.5. Ключовите елементи на програмата за квалификация и валидиране в обекта са ясно определени и документиран в общия план за валидиране или в еквивалентен документ, който включва или се позовава най-малко на следното:

- а) общия подход за квалификация и валидиране, прилаган от производителя,
- б) организационната структура, включително ролите и отговорностите за дейностите по квалификация и валидиране,
- в) обобщение на оборудването, апаратурите, съоръженията за комунални услуги, системите, производствените процеси в обекта и техния квалификационен/валидационен статус,
- г) стратегията за въвеждането на промени („контрол на промените“) и управление на отклоненията при квалификация и валидиране,
- д) ръководство за разработване на критерии за приемане,
- е) позовавания на документи, подкрепящи/документиращи квалификацията и валидирането,
- ж) стратегията/плана за квалификация и валидиране на оборудването, апаратурите, съоръженията за комунални услуги, системите или процесите, включително повторна квалификация, когато е приложимо.

II.6. По отношение на дейностите по квалификация и валидиране се използва подход за управление на риска за качеството. С оглед на все по-голямото знание, придобито по време на жизнения цикъл, оценките на риска се повтарят при необходимост. Начинът, по който оценките на риска се използват в подкрепа на дейностите по квалификация и валидиране, се документира.

II.7. Дейностите по квалификация и валидиране включват подходящи проверки, за да се гарантира целостта на всички получени данни.

III. ДОКУМЕНТИРАНЕ

- III.1. Всички документи, генерирани по време на квалификацията и валидирането, се одобряват и утвърждават от определен персонал в съответствие с фармацевтичната система по качеството.
- III.2. Взаимовръзката между документите в комплексни проекти за квалификация/валидиране се дефинира ясно.
- III.3. В протоколите за квалификация/валидиране се определят критичните системи, свойствата, параметрите и се изготвят свързаните с тях критерии за приемане.
- III.4. При необходимост документите от квалификацията се съчетават, например инсталационна и операционна квалификация.
- III.5. Когато протоколите за квалификация/валидиране и друга документация се предоставят от трета страна, предоставяща валидационни услуги, определен персонал от производствения обект потвърждава преди одобряването им тяхната пригодност и съответствието им с вътрешните процедури. Протоколите на продавача може да бъдат придружени и от допълнителна документация/протоколи от изпитвания преди използването им.
- III.6. Всички значителни промени в одобрен протокол по време на изпълнение (например критерии за приемане, работни параметри и др.), се документират като отклонение и са научно обосновани.
- III.7. Резултатите, които не отговарят на предварително определените критерии за приемане, се регистрират като отклонение и се проучват подробно. Последствията за статуса на квалификация/валидирането се обсъждат в доклада.
- III.8. Прегледът и заключенията от квалификацията/валидирането се докладват и получените резултати се обобщават спрямо критериите за приемане. Всички последващи промени в критериите за приемане са научно обосновани и се изготвя окончателна препоръка относно резултата от квалификацията/валидирането.
- III.9. Официалното освобождаване за следващия етап от процеса на квалификация/валидиране се разрешава от определен отговорен персонал или като част от одобряването на доклада за годността/валидирането, или като отделен обобщен документ. Условно одобрение за пристъпване към следващия етап от квалификацията/валидирането може да се предостави, когато определени критерии за приемане или отклонения не са напълно изпълнени и е налице документирана оценка, че това няма да доведе до значимо въздействие върху следващата дейност.

IV. ЕТАПИТЕ НА КВАЛИФИКАЦИЯТА НА ОБОРУДВАНЕ, АПАРАТУРИ, СЪОРЪЖЕНИЯ И СИСТЕМИ

- IV.1. При дейностите по квалификация се вземат предвид всички етапи — от първоначалното изготвяне на спецификацията за изискванията на ползвателя до приключването на използването на дадено оборудване, съоръжение, комунална услуга или система. Макар че специфичните етапи/критерии трябва да бъдат адаптирани към специфичните характеристики на проекта, основните етапи и някои критерии, които могат да бъдат включени на всеки етап, са посочени в раздели IV.2—IV.7 като ориентир.

IV.2. Спецификация за изискванията на ползвателя

Спецификациите на оборудването, апаратурите, съоръженията за комунални услуги или системите се определят в спецификация за изискванията на ползвателя или документ с функционална спецификация. Основните елементи за качество се залагат на този етап и всички рискове се ограничават до приемливо равнище. Спецификацията за изискванията на потребителя е отправна точка през целия цикъл на валидиране.

IV.3. Квалификация на конструкцията

Квалификацията на конструкцията е документираното потвърждение, че предложеният конструктивен проект на оборудването, апаратурите, съоръженията за комунални услуги или системите е подходящ за планираната цел. Чрез квалификацията на конструкцията се доказва и документира и съответствието на конструкцията с добрата производствена практика. Изискванията в спецификацията за изискванията на ползвателя се проверяват по време на квалификацията на конструкцията.

IV.4. Изпитване за приемане при фабриката/изпитване за приемане на обекта

При необходимост оборудването може да се оцени на обекта на продавача преди доставката му. Това може да е особено важно в случай на нови или сложни технологии.

При необходимост преди монтажа се потвърждава съответствието на оборудването със спецификацията за изискванията на ползвателя/функционалната спецификация на обекта на продавача.

Когато е подходящо и обосновано, може да се провери документацията и да се извършат някои изпитвания като част от изпитването за приемане на обекта или други етапи, без да е необходимо те да се повтарят на обекта като част от инсталационната или операционната квалификация, при условие че е указано, че функционалността не е засегната от транспорта и монтажа.

Изпитването за приемане при фабриката може да бъде допълнено чрез извършване на изпитване за приемане на обекта след получаване на оборудването на производствения обект.

IV.5. Инсталационна квалификация (ИК)

Инсталационната квалификация е документираното потвърждение, че оборудването, апаратурите, съоръженията за комунални услуги или системите, както са монтирани или изменени, отговарят на одобрения конструктивен проект и препоръките на производителя.

Инсталационната квалификация включва, но не се ограничава до следното:

- а) проверка на правилното монтиране на компоненти, измервателна апаратура, оборудване, тръбопроводи и други елементи спрямо инженерните чертежи и спецификации,
- б) проверка на правилното монтиране спрямо предварително определените критерии,
- в) събиране и систематизиране на инструкциите за експлоатация и работа на доставчиците и изискванията за поддръжка,
- г) калибриране на инструменти,
- д) проверка на материалите за строителството.

IV.6. Операционната квалификация (ОК)

Операционната квалификация е документираното потвърждение, че оборудването, апаратурите, съоръженията за комунални услуги или системите, както са монтирани или изменени, работят по предназначение в рамките на очакваните работни диапазони. Макар че операционната квалификация обикновено следва квалификацията на монтажа, в зависимост от сложността на оборудването може да се извърши едновременно инсталационната/операционната квалификация.

Операционната квалификация включва, но не се ограничава до следното:

- изпитвания, разработени на основата на познаването на процесите, системите и оборудването, за да се гарантира, че системата функционира, както е проектирана;
- изпитвания за потвърждение на горните и долните работни граници и/или в условия на „най-лош сценарий“.

IV.7. Квалификация на поведението

Квалификацията на поведението е документираното потвърждение, че оборудването, апаратурите, съоръженията за комунални услуги или системите могат да работят ефективно и възпроизводимо въз основа на одобрените спецификации и производствен процес. Макар че този етап обикновено се извършва след успешното завършване на инсталационната и операционната квалификация, в някои случаи може да е подходящо да се извърши заедно с операционната квалификация или валидирането на процеса.

Квалификацията на поведението включва изпитвания, при които се използват материали за производство, годни заместители или симулиран продукт с доказано равностойно поведение при нормални условия на работа и в най-лошия възможен случай за размери на партида. Честотата на вземане на проби за контрол на процеса се обосновава.

Изпитванията обхващат целия работен диапазон на процеса, освен ако не е налично документирано доказателство от етапите на разработване, което определя точно работния диапазон.

Други изисквания

- IV.8. Качеството на парата, водата, въздуха и други газове се потвърждава след монтажа в съответствие с горепосочения подход. При определяне на периода и обхвата на квалификацията се отчитат надлежно сезонните колебания (когато е уместно) и предвидената употреба на съоръжението за комунална услуга.
- IV.9. Оценка на риска се извършва в случаите, когато е възможен пряк контакт с продукта (например системи за отопление, вентилация и климатизация (ОВК) или непряк контакт (например чрез топлообменници), за да се ограничат рисковете от повреда.
- IV.10. Квалификацията на оборудването, използвано за първично опаковане, се извършва при минималните и максималните работни скорости, определени за критичните параметри на процеса, като температура, скорост на машината и налягане на запечатване.

V. ПОВТОРНА КВАЛИФИКАЦИЯ

- V.1. Оборудването, апаратурите, съоръженията за комунални услуги и системи се оценяват отново с подходяща честота, за да се потвърди, че те продължават да бъдат подходящи за предвидените операции.
- V.2. Необходимостта от повторна квалификация (например след промени в оборудването/системите) се оценява въз основа на принципите за управление на риска за качеството.

VI. ВАЛИДИРАНЕ НА ПРОЦЕСА

VI.1. **Общи изисквания**

- VI.1.1. Валидирането на процеса е документирано доказателство, че процесът, прилаган в установените параметри, може да функционира ефективно и възпроизводимо, за да се произведе ветеринарен лекарствен продукт в рамките на необходимите спецификации и качествени характеристики и в съответствие с условията на разрешението за търговия.
- VI.1.2. Чрез валидирането на процеса се показва, че всички качествени характеристики и параметри на процеса, които са важни за осигуряване на необходимото качество на продукта, могат да бъдат последователно изпълнени чрез процеса. Класификацията на параметрите на процеса и качествените характеристики като критични или некритични се извършва, като се вземат предвид наличните познания за продукта ⁽¹⁾ и процеса и се основава на оценка на риска; тя е надлежно документирана.
- VI.1.3. Преди пускането на ветеринарните лекарствени продукти на пазара се доказва, че производствените процеси са способни да осигурят постоянно производство на продукт с необходимото качество и в съответствие с изискванията, определени в разрешението за търговия. Не се приема ретроспективно валидиране.
- VI.1.4. Валидирането на процесите за нови продукти обхваща всяка предлагана на пазара концентрация и производствени обекти. Използването на подход на групиране на новите продукти може да бъде обосновано въз основа на обширни познания за процесите — от етапа на разработване, в съчетание с подходяща програма за текуща проверка.
- VI.1.5. При валидиране на процеси за продукти, които се прехвърлят от един обект в друг или в рамките на един обект, броят на валидационните партии може да се намали чрез използването на подход на групиране. Този подход е научно обоснован въз основа на обширни познания за продукта. Когато е обосновано, използването на подход на групиране е приложимо и при различни концентрации, размери на партидите и размери на опаковките/вид на контейнера.
- VI.1.6. Обикновено размерът на партидите, използвани за валидиране на процеса, съпада с размера на планираните търговски партии; използването на различен размер на партида следва да бъде надлежно обосновано.

⁽¹⁾ Адекватните познания за процесите са особено важни, когато се използва концепцията за проектен диапазон, както и за разработването на математически модели.

VI.1.7. Оборудването, апаратурите, съоръженията за комунални услуги и системите, използвани за валидирането на процеса, се подлагат на квалификация. Освен това методите за изпитване, използвани за валидиране на процеса, се валидират за предназначението им.

VI.1.8. Валидационни партии могат да бъдат пуснати на пазара само ако това е предварително определено и при условие че отговарят на добрата производствена практика (включително критериите за приемане на валидирането или критериите за непрекъсната проверка на процеса) и на условията на разрешението за търговия.

VI.2. Традиционен подход за валидиране на процес

VI.2.1. Съгласно така наречения традиционен подход определен брой партии краен продукт се произвеждат при рутинни условия, за да се потвърди възпроизводимостта.

VI.2.2. Макар че обикновено се приема, че най-малко три последователно произведени партии при рутинни условия са необходими за валидиране на процеса, броят на партидите, използвани за валидиране на процеса, се обосновава на базата на оценка на риска, при която се взема предвид сложността на процеса и изменчивостта на резултатите от процеса, както и други съответни фактори.

Обосноваването на алтернативен брой партии е възможно, като се вземе предвид дали се използват стандартни методи на производство и дали подобни продукти или процеси вече се произвеждат/използват на обекта. Първоначалното валидиране с три партии може да се наложи да бъде допълнено с още данни, получени при производството на следващите партии, като част от подхода за текуща проверка на процеса.

VI.2.3. Съставя се протокол за валидиране, в който са определени критичните параметри на процеса (т.е. параметри на процеса, чиято изменчивост оказва влияние върху критичните качествени характеристики и които следователно се наблюдават или контролират, за да се осигури желаното качество на продукта), критичните качествени характеристики (т.е. физични, химични, биологични или микробиологични характеристики, които се контролират, за да се гарантира желаното качество на продукта) и свързаните критерии за приемане, основани на данните, получени по време на разработването, или на други документирани данни за процеса.

VI.2.4. Протоколите за процеса на валидиране включват, без да са ограничени до следното:

- а) кратко описание на процеса и препратка към съответното основно партидно досие,
- б) функции и отговорности,
- в) обобщение на критичните качествени характеристики, които трябва да се проверят,
- г) обобщение на критичните параметри на процеса и границите им,
- д) обобщение на други (некритични) характеристики и параметри, които трябва да се проверят или наблюдават по време на валидирането, както и причините за тяхното включване,
- е) списък на оборудването/съоръженията, които трябва да се използват (включително оборудване за измерване/наблюдение/отчитане) и посочване на статуса им на калибриране,
- ж) списък на аналитичните методи и при необходимост — валидиране на метода,
- з) предложени мерки за контрол в процеса на производството, заедно с критериите на приемане и причината(ите) за избора на всяка мярка за контрол в процеса на производството,
- и) допълнително изпитване, което следва да се проведе спрямо критериите за приемане,
- й) план за вземане на проби и основанията за него,
- к) методи за отчитане и оценка на резултатите,
- л) процес на освобождаване и сертифициране на партидите (ако е приложимо).

VI.3. Текуща проверка на процеса

VI.3.1. При продукти, разработени с подход на заложен в проекта качество, за които по време на разработването е научно установено, че установената стратегия за контрол осигурява с висока степен на гаранция качеството на продукта, може да се използва подходът за непрекъсната проверка на процеса като алтернатива на традиционното валидиране на процеса.

VI.3.2. Методът, по който се проверява процесът, е ясно определен. Разработена е научно обоснована стратегия за контрол на необходимите характеристики на изходните материали, на критичните качествени характеристики и критичните параметри на процеса. Извършва се редовна оценка на стратегията за контрол. Могат да се използват като инструменти процесно-аналитичната технология и мултивариантният статистически контрол на процеса.

VI.3.3. Броят на партидите, необходими за доказване, че процесът е способен постоянно да произвежда продукт с желаното качество и в съответствие с условията на разрешението за търговия, се определя за всеки случай поотделно, като се вземат предвид спецификите на продукта и се прилагат принципите за управление на риска за качеството.

VI.4. **Комбиниран подход**

VI.4.1. Съчетание от традиционния подход за валидиране и непрекъсната проверка на процеса може да се използва, когато са налице значителни познания за продукта и процеса, придобити от производствения опит и данни от минали периоди за партидите.

VI.4.2. Този подход може да се използва също и при дейности по валидиране след извършени промени или по време на текущо валидиране на процеса, въпреки че първоначално е бил приложен традиционен подход.

VI.5. **Текуща проверка на процеса по време на жизнения цикъл**

VI.5.1. Текущата проверка на процеса (известна също като непрекъсната проверка на процеса) е документираното доказателство, че производственият процес е способен да осигури постоянно производство на продукт с необходимото качество и в съответствие с изискванията, определени в разрешението за търговия. Текущата проверка на процеса е приложима независимо от прилагания подход за валидиране на процеса (традиционен, непрекъснат или комбиниран).

VI.5.2. Степента и честотата на текущата проверка на процеса се преразглеждат периодично, като се взема предвид нивото на разбиране на процеса и неговото изпълнение.

VI.5.3. Текущата проверка на процеса се провежда съгласно одобрен протокол или еквивалентен документ и се изготвя доклад за документиране на получените резултати. При необходимост в подкрепа на всички заключения се използват статистически инструменти.

VI.5.4. Текущата проверка на процеса се използва през целия жизнен цикъл на продукта, за да се подкрепи валидираният статус на продукта, като се вземат предвид резултатите от прегледа на качеството на продукта. Настъпилите с течение на времето промени също се вземат под внимание и се оценява необходимостта от допълнителни действия, например увеличаване на вземанията на проби.

VI.6. **Паралелно валидиране**

VI.6.1. При изключителни обстоятелства, когато има силно съотношение полза/риск за лекуваното животно, може да е приемливо да не се завършва програма за валидиране преди започване на рутинното производство и да се използва паралелно валидиране. Решението за извършване на паралелно валидиране обаче трябва да бъде обосновано, документирано и одобрено от упълномощен персонал.

VI.6.2. Когато е възприет подход за паралелно валидиране, има достатъчно данни, които да подкрепят заключението, че всяка дадена партида продукт е еднородна и отговаря на определените критерии за приемане. Резултатите и заключенията се документират официално и са достъпни за квалифицираното лице преди сертифицирането на партидата.

VII. ВАЛИДИРАНЕ НА МЕТОДИТЕ ЗА ИЗПИТВАНЕ

- VII.1. Аналитичните методи, използвани при производството или контрола на ветеринарни лекарствени продукти (включително подпомагащите валидирането и квалификацията) се валидират. С валидирането се доказва пригодността на аналитичните методи за планираната цел.
- VII.2. Аналитичните процедури, които са описани в Европейската фармакопея, фармакопеята на държава членка или са свързани с монография на специфичен продукт и се извършват съгласно монографията, обикновено се считат за валидирани. В такива случаи се проверява пригодността на валидираното изпитване за планираната цел.
- VII.3. Когато се извършва микробиологично изпитване на продукта, методът се валидира, за да се гарантира, че продуктът не влияе на възстановяването на микроорганизмите.
- VII.4. Когато се извършва микробиологично изпитване на повърхността в чисти помещения, методът на изпитване се валидира, за да се гарантира, че хигиенизиращите средства не влияят на възстановяването на микроорганизмите.

VIII. ВАЛИДИРАНЕ НА ПОЧИСТВАНЕТО

- VIII.1. Валидирането на почистването е документирано доказателство, че дадена процедура за почистване възпроизводимо премахва замърсители, остатъчни количества от предишни продукти и почистващи препарати под предварително определен праг. Почистването се валидира, за да се потвърди ефективността на процедурите за почистване на всички части от оборудването, които имат контакт с продукта.
- VIII.2. Симулиращи средства (т.е. материали, които много наподобяват специфичните характеристики на съответния продукт) могат да се използват, при условие че използването им е научно обосновано.
- VIII.3. Валидирането на почистването за сходни видове оборудване може да бъде групирено, при условие че е надлежно обосновано.
- VIII.4. Визуалната проверка на чистотата е част от критериите за приемане при валидиране на почистването, но не се допуска този критерий да се използва самостоятелно. Освен това неколнократните почиствания и последващи изпитвания до постигането на приемливи резултати по отношение на остатъчните количества не се считат за приемлив подход.
- VIII.5. Признава се, че валидирането на почистването може да изисква допълнително време, като в някои случаи до приключване на валидирането може да е необходима проверка ⁽²⁾ след всяка партида. Когато се прилага този подход са налични достатъчно данни от проверката в подкрепа на заключението, че оборудването е чисто и годно за следваща употреба.
- VIII.6. Валидирането се съобразява с нивото на автоматизация на процеса на почистване. Когато се използва автоматичен процес, се валидира определеният нормален функционален диапазон на съоръженията за комунални услуги и оборудването.
- VIII.7. Извършва се оценка за определяне на променливите фактори, които влияят на ефективността и изпълнението на процедурата по почистване (например оператори, детайлност на описаното в процедурите, като време на изплакване и др.). Ако са идентифицирани променливи фактори, изследванията за валидирането на почистването се основават на подхода за най-лош сценарий.

⁽²⁾ За целите на настоящото приложение „проверка на почистването“ означава събирането на доказателства чрез химичен анализ след всяка партида/кампания, за да се покаже, че остатъците от предишния продукт или почистващи препарати са намалени под определената максимална граница от научна гледна точка.

- VIII.8. Границите за пренасяне на остатъчните количества от продукт се основават на токсикологична оценка⁽³⁾. Обосновката на избраните граници се документира в оценка на риска, която включва всички подкрепящи референции. Установяват се граници за отстраняването на използваните почистващи препарати. Критериите за приемане са съобразени с потенциалния кумулативен ефект от множеството елементи на използваното оборудване. Възможни са обаче следните адаптации:
- а) известно е, че терапевтичните макромолекули и пептиди се разграждат и денатурират при излагане на много високо или много ниско рН и/или топлина, и могат да станат фармакологично неактивни. Поради това токсикологичната оценка може да не е приложима при тези обстоятелства;
 - б) ако не е възможно да се провеждат изпитвания за специфични остатъчни количества, могат да бъдат избрани други представителни параметри, например общ органичен въглерод (ООВ) и проводимост.
- VIII.9. Рискът от замърсяване с микроби и ендотоксини се взема предвид при изготвянето на протоколи за валидиране на почистването.
- VIII.10. Влиянието на времето между производство и почистване и между почистване и следваща употреба на оборудването се взема предвид, за да се определят времената за престой на непочистено и почистено оборудване.
- VIII.11. При кампанийно производство се взема предвид лекотата на почистване в края на кампанията, а максималната продължителност на кампанията (измерена във време и/или брой партии) се основава на валидиране на почистването.
- VIII.12. Когато като модел за валидиране на почистването се използва подходът на най-лош сценарий, се представя научна обосновка за избора на продукта в най-лошия сценарий и се оценява влиянието на новите продукти на обекта. Критериите за определяне на най-лош сценарий може да включват разтворимост, възможност за почистване, токсичност и активност.
- VIII.13. В протоколите от валидирането на почистването се посочват или се прави препратка към местата, от които се вземат проби, обосновката за избора на тези места, както и се определят критериите за приемане.
- VIII.14. Вземането на проби може да се извърши с натривка, промивка или по друг начин в зависимост от естеството на производственото оборудване. Материалите и методът за вземане на проби не влияят на резултата. Следва да се докаже, че е възможно възстановяване от взетите проби от всички материали в контакт с продукта и при всички използвани методи за вземане на проби.
- VIII.15. Процедурата за почистване се изпълнява подходящ брой пъти съгласно оценка на риска и отговаря на критериите за приемане, за да се докаже, че методът на почистване е валидиран.
- VIII.16. Когато процесът на почистване е неефективен или неподходящ за дадено оборудване се използва специално предназначено оборудване или се предприемат други подходящи мерки.
- VIII.17. Когато се извършва ръчно почистване на оборудване, ефективността на ръчното почистване се проверява през определени интервали.
-

⁽³⁾ Вж. Ръководството на ЕМА относно определянето на здравословни граници на експозиция, които да се използват за идентифициране на риска при производството на различни лекарствени продукти в споделени съоръжения.

ПРИЛОЖЕНИЕ VI

ОБРАЗЕЦ ЗА ОСНОВНИЯ ДОКУМЕНТ НА ПРОИЗВОДСТВЕНИЯ ОБЕКТ

Бележка 1: основният документ на производствения обект се отнася до фармацевтичните дейности, извършвани в конкретен обект. Ако в обекта се извършва само част от производствения процес, основният документ на производствения обект трябва да се отнася само до тези операции (например анализ, опаковане).

Бележка 2: основният документ на производствения обект съдържа достатъчна информация, чийто обем обаче не е по-голям от 25—30 страници заедно с приложения, доколкото това е възможно. Документът е четлив при разпечатване във формат A4.

Бележка 3: основният документ на производствения обект се актуализира и е представителен за текущите дейности. Този документ има номер на версия, дата на влизане в сила и дата, на която трябва да бъде преразгледан. Всяко допълнение може да има отделна дата на влизане в сила и да подлежи на конкретна дата на преразглеждане.

1. ОБЩА ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

1.1. Информация за контакт с производителя

- Наименование и официален адрес на производителя.
- Наименование и адрес на обекта, сградите и производствените единици, разположени в обекта.
- Информация за контакт с производителя, включително телефонния номер на персонала за връзка в случай на дефекти на продуктите или изтегляния от пазара (този номер е винаги активен, включително извън работно време).
- Идентификационен номер на обекта, като се използва система за геопространствено локализиране, като „Галилей“ или глобална система за определяне на местоположението (GPS). Освен това услугата за управление на организацията ⁽¹⁾ е задължителна за подавания в ЕИП.

1.2. Разрешени фармацевтични производствени дейности в обекта

- Като допълнение 1 се предоставя копие от валидно разрешение за производство, издадено от съответния компетентен орган. Като алтернатива може да бъде предоставено препращане към базата данни EudraGMDP (когато е приложимо). В случаите, когато съответният компетентен орган не е издал разрешение за производство, това се пояснява.
- Кратко описание на производството, контрола, съхранението, вноса, износа, транспортирането или други дейности, разрешени от съответния(ите) компетентен(ни) орган(и), включително чуждестранни органи, с позоваване съответно на разрешените фармацевтични форми/дейности, когато не са включени в разрешението за производство.
- Като допълнение 2 се предоставя списък на видовете продукти, които понастоящем се произвеждат в обекта, когато не попадат в обхвата на допълнение 1 или не са включени в EudraGMDP.
- Списък на инспекциите за ДПП в обекта за последните 5 години, включително датите и наименованието/държавата на компетентния орган, извършил инспекцията.
- Като допълнение 3 се предоставя копие от актуален сертификат за ДПП или като алтернатива — позоваване на базата данни на EudraGMDP.

1.3. Всички други производствени дейности, извършвани в обекта

- Описание на нефармацевтичните дейности, извършвани в обекта, когато има такива.

⁽¹⁾ <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/data-medicines-iso-idmp-standards-overview/substance-product-organisation-referential-spor-master-data/organisation-management-service-oms>.

2. СИСТЕМА НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ ЗА УПРАВЛЕНИЕ НА КАЧЕСТВОТО

2.1. Системата на производителя за управление на качеството

- Кратко описание на системите за управление на качеството, управлявани от дружеството, и позоваване на използваните стандарти.
- Отговорностите, свързани с поддържане на системата за качество, включително тези на ръководния персонал.
- Информация за дейностите, за които обектът е акредитиран и сертифициран, която включва и датите и съдържанието на акредитациите, както и наименованията на органите, извършили акредитациите.

2.2. Процедура за освобождаване на крайни продукти

- Подробно описание на изискванията за квалификация (образование и професионален опит) на упълномощеното(ите) лице(а)/квалифицираното(ите) лице(а), отговорно за процедурите за сертифициране и освобождаване на партидите.
- Общо описание на процедурата за сертифициране и освобождаване на партиди.
- Кратко описание на процеса на освобождаване на партиди, включително конкретните задачи на упълномощеното лице/квалифицираното лице и мерките за осигуряване на съответствие с разрешението за търговия (когато е приложимо).
- Договореностите между упълномощените лица/квалифицираните лица, когато участват няколко такива лица.
- Посочване дали стратегията за контрол използва технология за анализ на процеса (PAT) или за освобождаване в реално време или параметрично освобождаване.

2.3. Управление на доставчици и изпълнители по договор

- Кратко обобщение на веригата на доставките и на външната програма за одит.
- Кратко описание на системата за квалификация на изпълнителите по договор, производителите на активни фармацевтични съставки и други доставчици на материали с критично значение.
- Мерки, които гарантират, че произведените продукти са в съответствие с насоките за TSE (трансмисивна спонгиозна енцефалопатия), когато е приложимо.
- Мерки, които се предприемат при случаи на съмнение или установяване на подправени/фалшифицирани продукти, насипни продукти (т.е. неупаковани таблетки), активни фармацевтични съставки или помощни вещества.
- Използване на външна научна, аналитична или друга техническа помощ във връзка с производствени дейности или дейности за контрол.
- Като допълнение 4 се предоставя списък на производителите и лабораториите, с които е сключен договор, включително адреси и съответната информация за връзка, както и диаграми на веригите за доставките за извършване на възложени с договор дейности, свързани с производството и контрола на качеството (например стерилизация на първични опаковъчни материали за асептични процеси, изпитване на изходните суровини и материали и др.).
- Кратък преглед на разпределението на отговорностите между възложителя и изпълнителя по договора за постигане на съответствие с разрешението за търговия (когато не е включено в точка 2.2.).

2.4. Управление на риска за качеството

- Кратко описание на методиките за управление на риска за качеството, използвани от производителя.
- Обхват и акцент на управлението на риска за качеството, включително кратко описание на всички дейности, които се извършват на корпоративно и на местно равнище. Посочва се всяко прилагане на системата за управление на риска за качеството за избягване на прекъсвания на доставките, свързани с производствени проблеми.

2.5. Прегледи на качеството на продукта

- Кратко описание на използваната методика.

3. ПЕРСОНАЛ

- Като допълнение 5 се предоставя организационна схема, показваща договореностите за позициите/длъжностите при управлението на качеството, производството и контрола на качеството, включително висшето ръководство и квалифицираното(ите) лице(а).
- Броят на служителите, участващи съответно в управление на качеството, производството, контрола на качеството и съхранението.

4. ПОМЕЩЕНИЯ И ОБОРУДВАНЕ

4.1. Помещения

- Кратко описание на инсталацията, включително размера на обекта и списък на сградите. Ако производството за различни държави се извършва в различни сгради в обекта, в списъка се посочва за кои пазари се произвеждат продукти в съответната сграда (ако не са установени в точка 1.1.).
- Кратък план или описание на производствените зони с посочване на мащаба (архитектурни и инженерни чертежи не се изискват).
- Като допълнение 6 се предоставят технологични схеми и диаграми на производствените зони, показващи класификацията на помещенията и разликите в налягането между съседните зони, както и производствените дейности (например смесване, пълнене, съхраняване, опаковане и др.) в помещенията.
- Като част от допълнение 6 се предоставят технологични схеми на складовете и зоните за съхранение с обозначение на специалните зони за съхранение и работа със силно токсични, опасни и сенсibiliзирани материали, когато е приложимо.
- Кратко описание на специфичните условия за съхранение, когато е приложимо, освен когато вече са посочени в технологичните схеми.

4.1.1. Кратко описание на системите за отопление, вентилация и климатизация (ОВК):

- принципи за определяне на подаването на въздух, температурата, влажността, разликите в налягането и циркуляцията на въздуха, политиката за повторна циркулация (%).

4.1.2. Кратко описание на системите за вода:

- референтни данни за качеството на произведената вода.
- Като допълнение 7 са предоставени схеми на системите.

4.1.3. Кратко описание на други съответни съоръжения, като за пара, компресиран въздух, азот и др.

4.2. Оборудване

4.2.1. Като допълнение 8 се предоставя списък на основното производствено и контролно лабораторно оборудване с идентифициране на критичните му точки.

4.2.2. Почистване и хигиенизиране:

- кратко описание на методите за почистване и хигиенизиране на повърхностите, които са в контакт с продукта (т.е. ръчно почистване, автоматизирано почистване на място и др.).

4.2.3. Критични по отношение на ДПП компютризирани системи:

- описание на критичните по отношение на ДПП компютризирани системи (с изключение на програмируеми логически контролни модули, специфични за оборудването).

5. ДОКУМЕНТИРАНЕ

- Кратко описание на системата за документиране (например електронно, ръчно въвеждане).
- Когато е приложимо се предоставя списък с видовете документи/записи, съхранявани или архивирани извън обекта (включително данни за фармакологична бдителност, когато е приложимо), както и наименованието и адреса на обекта, в който се съхраняват, и приблизителното време, необходимо за доставяне на документите от архива, който се намира извън обекта.

6. ПРОИЗВОДСТВО

6.1. Видове продукти ⁽²⁾

- Списък на произведените продукти, включително списък на фармацевтичните форми.
- Работа с токсични или опасни вещества (например с висока фармакологична активност и/или със сенситизиращи свойства).
- Видове продукти, произведени в специално съоръжение или на кампанийен принцип, ако е приложимо.
- Използвана технология за анализ на процеса (РАТ), ако е приложимо: общо описание на съответната технология и свързаните с нея компютризираните системи.

6.2. Валидиране на процеси

- кратко описание на общата политика за валидиране на процесите.
- кратко описание на политиката за повторна обработка или преработка на активно вещество.

6.3. Управление на материалите и складиране

- Кратко описание на мерките за работа с материали, използвани в производството, включително опаковъчни материали, насипни и крайни продукти. Вземането на проби, карантинирането, освобождаването и съхранението също се разглеждат.
- Кратко описание на мерките за работа с отхвърлени материали и продукти.

7. КОНТРОЛ НА КАЧЕСТВОТО (КК)

- Кратко описание на дейностите за контрол на качеството, извършвани в обекта, с оглед на физични, химични, микробиологични и биологични изпитвания.

8. ТРАНСПОРТИРАНЕ, РЕКЛАМАЦИИ, ДЕФЕКТИ НА ПРОДУКТИТЕ И ИЗТЕГЛЯНИЯ ОТ ПАЗАРА

8.1. Мерки за транспортиране (приложими по отношение на ролята на производителя):

- видове (притежатели на лиценз за търговия на едро, притежатели на лиценз за производство и др.) и местонахождение (ЕС/ЕИП, САЩ и др.) на дружествата, на които се доставят продукти от обекта.
- Описание на системата, използвана за проверка дали всеки клиент/получател има законно право да получава продуктите от производителя.
- Кратко описание на системата за осигуряване на подходящи условия по време на транспортиране, например мониторинг/контрол на температурата.
- Организация на разпространението на продуктите и методи, чрез които се поддържа проследимостта на продуктите.
- Мерки, предприети за предотвратяване на попадането на продукти на производителите в незаконната верига за доставки.

⁽²⁾ Допустимо е кръстосано позоваване на информацията, предоставена в допълнение 1 или 2.

8.2. **Рекламации, дефекти на продуктите и изтегляния от пазара**

— Кратко описание на системата за разглеждане на оплаквания, дефекти на продуктите и изтегляния от пазара.

9. **САМОИНСПЕКЦИИ**

— Кратко описание на системата за самоинспекция с акцент върху критериите, използвани за избор на областите, които да бъдат обхванати по време на планираните инспекции, практическите договорености и последващите дейности.

Допълнения

- Допълнение 1: копие на валидно разрешение за производство.
 - Допълнение 2: списък на произведените фармацевтични форми, включително международни непатентни наименования или възприето наименование (което е налично) на използваните активни фармацевтични съставки (API).
 - Допълнение 3: копие на валиден сертификат за ДПП.
 - Допълнение 4: списък на производителите и лабораториите, с които е сключен договор, включително адреси и информация за връзка, както и диаграми на веригите за доставките за тези възложени с договор дейности.
 - Допълнение 5: организационни схеми.
 - Допълнение 6: технологични схеми на производствените зони, включително потоци на материали и персонал и общи диаграми на производствените процеси за всеки вид продукт (фармацевтична форма), както и технологични схеми на зоните за складиране и съхранение.
 - Допълнение 7: схеми на системите за вода.
 - Допълнение 8: списък на основно производствено и лабораторно оборудване.
-

ПРИЛОЖЕНИЕ VII

ИЗПОЛЗВАНЕ НА ЙОНИЗИРАЩО ЛЪЧЕНИЕ ПРИ ПРОИЗВОДСТВОТО НА ВЕТЕРИНАРНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ**I. ОБЩИ ПОЛОЖЕНИЯ**

Посочените в настоящото приложение изисквания се прилагат по отношение на използването на йонизиращо лъчение при производството на ветеринарни лекарствени продукти. Специфичните изисквания, посочени в настоящото приложение, се прилагат само по отношение на процеса на йонизиращо лъчение, като другите аспекти на производствения процес съответстват на определените в настоящия регламент изисквания, когато това е приложимо.

Необходимата радиационна доза, която трябва да се приложи, включително съответните гранични стойности, се посочва в разрешението за търговия.

II. ПОМЕЩЕНИЯ

Помещенията са конструирани и използвани така, че да отделят облъчените от необлъчените контейнери, за да се избегне тяхното кръстосано замърсяване. Когато с материалите се работи в затворени контейнери за облъчване, може да не е необходимо разделянето на материалите, предназначени за употреба при производството на лекарствени продукти, от други видове материали, при условие че няма риск първите да бъдат замърсени от вторите. Изключва се всяка възможност за замърсяване на продуктите с радионуклиди от източника.

III. ОБОРУДВАНЕ**III.1. Дозиметри**

III.1.1. Използваните дозиметри се калибрират съгласно съответните стандарти. Периодът на валидност на калибрирането се документира писмено с подходящата обосновка и се спазва.

III.1.2. Обикновено за установяване на калибрационната крива на дозиметрите и за измерване промяната на поглъщане след облъчване се използва един и същ уред. Ако се използват различни уреди се установява абсолютната поглъщаемост на всеки от тях.

III.1.3. В зависимост от вида на дозиметъра, който се използва, се вземат предвид възможните причини за неточност, включително промяна на съдържанието на влага, промяна в температурата, изтеклото време между облъчването и измерването или размера на дозата.

III.1.4. Дължината на вълната на уреда, използван за измерване на промяната на поглъщаемостта на дозиметрите, и на уреда, който се използва за измерване на тяхната плътност, се проверява редовно чрез калибрирането на интервали на базата на стабилност, цел и употреба.

III.2. Облъчватели**III.2.1. Квалификация**

III.2.1.1. Чрез подходяща документация се доказва, че когато се експлоатират съгласно спецификациите на процеса облъчвателите са способни да работят постоянно в предварително определени граници. В този контекст, предварително определените граници представляват максималните и минималните дози, предназначени да бъдат погълнати от контейнера за облъчване. Не следва да е възможно да възникнат промени в работата на облъчвателя, в резултат на които контейнера да се облъчва с доза извън тези граници без знанието на оператора.

III.2.1.2. Когато има промяна в процеса или в облъчвателя, която би могла да повлияе на разпределението на дозата в контейнера за облъчване (например смяна на снопа лъчи, който е източник), се прави повторна оценка дали облъчвателят продължава да работи постоянно в рамките на предварително определените граници. Обхватът на необходимата оценка зависи от степента на промяна в облъчвателя или от натоварването, което е настъпило.

III.2.2. Източници на гама-лъчения

III.2.2.1. Структура

При проектирането на облъчвателя се взема предвид, че погълнатата доза, получена от определена част от контейнера за облъчване във всяка конкретна точка на облъчвателя, може да бъде повлияна от следните фактори:

- активност и геометрия на източника;
- разстояние между източника и контейнера;
- времетраене на облъчването, контролирано от специално часовниково устройство или от скоростта на пренасяне;
- състав и плътност на материала, включително други продукти, между източника и всяка част на контейнера;
- пътя на контейнерите през облъчвател с непрекъснато действие или модела на натоварване в облъчвател за партии;
- броя на циклите на облъчване.

III.2.2.2. Планиране на дозата

Резултатите от процедурата за планиране на дозата посочват минималните и максималните погълнати дози от продукта и от повърхността на контейнера за даден набор от параметри на облъчвателя, плътност на продукта и модел на натоварване.

По отношение на процедурата за планиране на дозата се прилагат следните елементи:

- а) облъчвателят е пълен с контейнери за облъчване, които съдържат имитация на продукт или представляват продукт със същата плътност. Дозиметрите се поставят най-малко в три заредени контейнера за облъчване, които минават през облъчвателя, и са заобиколени със сходни контейнери или имитация на продукти. Ако продуктът не е опакован с еднакви опаковки, дозиметрите се поставят в по-голям брой контейнери.
- б) Позициите на дозиметрите зависят от размера на контейнера за облъчване. Например за контейнери с размери 1 x 1 x 0,5 m може да е подходяща триизмерна мрежа от 20 cm в целия контейнер, включително външните повърхности. Ако очакваните позиции на минималната и максималната доза са познати от предишна характеристика на работата на облъчвателя, някои дозиметри могат да се преместят от област на средна доза и да бъдат заменени, за да се образува мрежа от 10 cm в областите за екстремна доза.
- в) В идеалния случай се използват еталонни дозиметри, поради тяхната по-голяма прецизност. Рутинните дозиметри са допустими, но е препоръчително до тях да се поставят еталонни дозиметри на очакваните позиции за минимална и максимална доза и на рутинните наблюдавани позиции на всеки от дублираните контейнери за облъчване. Наблюдаваните стойности на дозите ще имат известна неточност, която се преценява според промените при повторните измервания.
- г) Минималната очаквана доза, измерена с рутинни дозиметри, която е необходима за осигуряване получаването на минимална изисквана доза от всички контейнери за облъчване, се определя, като се взема предвид случайната променливост на използваните рутинни дозиметри.
- д) Параметрите на облъчвателите се поддържат постоянни, наблюдават се и се записват по време на планирането на дозата. Записите, заедно с резултатите от дозиметрията и всички други получени записи, се съхраняват.

III.2.3. Източници на електронни лъчения

III.2.3.1. Структура

При проектирането на облъчвателя се взема предвид, че погълнатата доза, получена от определена част от облъчвания продукт във всяка конкретна точка на облъчвателя, може да бъде повлияна от следните фактори:

- характеристиките на лъча, които са: електронна енергия, средна струя на лъча, ширина и постоянство на сканирането;
- скорост на конвейера;

- състав и плътност на продукта;
- състав, плътност и дебелина на материала между прозореца за готовата продукция и конкретната част от продукта;
- разстояние от прозореца за готовата продукция до контейнера.

III.2.3.2. Планиране на дозата

Резултатите от процедурата за планиране на дозата посочват минималните и максималните погълнати дози от продукта и от повърхността на контейнера за даден набор от параметри на облъчвателя, плътност на продукта и модел на натоварване.

При процедурата за планиране на дозата дозиметрите се поставят между пластове на хомогенните абсорбционни листове, които правят имитация на продукт, или между пластове на представените продукти с еднаква плътност с разчет, че могат да бъдат извършени най-малко десет измервания в рамките на максималния обхват на електроните. Прилагат се и изискванията, определени в раздел III.2.2.2, букви б) — г).

IV. ДОКУМЕНТИРАНЕ

- IV.1. Броят на получените, облъчените и изпратените контейнери се съгласува помежду им, както и със съответната документация. Всяко несъответствие се докладва и се отстранява.
- IV.2. Операторът на облъчвателя удостоверява в писмен вид обхвата на дозите, получени от всеки облъчен контейнер в партидата или доставката.
- IV.3. Записите на процесите и контролът на всяка партида за облъчване се проверяват и подписват от упълномощено за това лице и се съхраняват.
- IV.4. Документацията, свързана с валидирането/квалификацията на облъчвателя, се съхранява една година след изтичане на датата или най-малко пет години след освобождаване на последния обработен продукт от облъчвателя — от двата срока се спазва по-дългият.

V. ОБРАБОТКА

V.1. **Общи положения**

- V.1.1. Контейнерите за облъчване са опаковани в съответствие с определения(ите) модел(и) на натоварване, установени по време на валидирането.
- V.1.2. По време на процеса радиационната доза върху контейнерите за облъчване се следи с помощта на валидирани дозиметрични процедури. Връзката между тази доза и погълнатата доза от продукта в опаковката трябва да е била установена по време на валидирането на процеса и като част от квалификацията на облъчвателя.
- V.1.3. Като помощно средство за отделяне на облъчените от необлъчените контейнери се използват радиационни индикатори. Те обаче не следва да се използват като единствените средства за отделяне, нито да се считат за индикатор за задоволителна обработка.
- V.1.4. Обработването на смесени товари от контейнери в облъчвателната клетка се извършва само когато има доказателства, с които се потвърждава, че радиационната доза, получена от отделните контейнери, остава в рамките на определените граници.

V.1.5. Когато при планирането е определено, че необходимата радиационна доза ще се получи чрез повече от една експозиция или преминаване, това трябва да бъде посочено като част от договора, включително съответните подробности относно предварително определения период от време. Непланирани прекъсвания по време на облъчване, които удължават процеса на облъчване извън посочените в договора спецификации, се съобщават на възложителя, който трябва да доведе информацията до знанието на квалифицираното лице.

V.1.6. Необлъчените продукти се отделят от облъчените продукти по всяко време. Методите за постигане на тази цел включват използването на радиационни индикатори и подходяща структура на помещенията.

V.2. **Източници на гама-лъчения**

V.2.1. При непрекъснатите методи на обработка ⁽¹⁾ се прилага следното:

- а) дозиметрите се поставят така, че поне два от тях да са изложени през цялото време на облъчване;
- б) трябва да има положителен знак за точното положение на източника и синхронизиране между положението на източника и движението на конвейера. Скоростта на конвейера се наблюдава и записва непрекъснато.

V.2.2. При дозиращите методи ⁽²⁾ се прилага следното:

- а) поне два дозиметъра са разполагат така, че да отговарят на позицията за минимална доза;
- б) движението на източника и времето на експозиция за всяка партида се наблюдават и се записват.

V.2.3. За подаване на желаната доза при разпад на източника и добавяне на източник е необходимо настройване на таймерното устройство и скоростта на конвейера. Периодът на валидност на настройката или скоростта се спазва и се записва.

V.3. **Източници на електронно лъчение**

V.3.1. Всеки контейнер трябва да притежава дозиметър.

V.3.2. Непрекъснато се записва средният поток на лъча, електронната енергия, ширината на сканиране и скоростта на конвейера. Тези променливи величини с изключение на скоростта на конвейера се контролират по предварително определени граници, установени съгласно раздел III.2.1.

VI. **ВАЛИДИРАНЕ НА ПРОЦЕСА**

VI.1. Чрез процеса на валидиране се доказва, че чрез получаването на планираната погълната доза от продукта ще се постигнат очакваните резултати.

VI.2. Валидирането включва планиране на дозата, за да се установи разпределението на погълнатата доза в контейнера за облъчване, когато е опакован с продукт в определена конфигурация.

VI.3. Спецификациите за процесите на облъчване включват най-малко следното:

- а) подробности за опаковането на продукта;
- б) модела(ите) на натоварване на продукта в контейнера за облъчване. Когато в контейнера за облъчване се допуска смес от продукти, се вземат конкретни мерки за недопускане на по-слабо облъчване на плътни продукти или засенчване на едни продукти от плътни продукти. Всяко смесване на продукти е точно определено и валидирано;

⁽¹⁾ За целите на настоящото приложение „непрекъснат метод на обработка“ означава вид процес на облъчване, при който автоматична система пренася продуктите в радиационната клетка покрай изложения източник на радиация по определен път и с подходяща скорост и накрая излиза от нея.

⁽²⁾ За целите на настоящото приложение „дозиращ метод“ означава вид процес на облъчване, при който продуктът е поставен на определени места около източника на радиация и не може да се въвежда и извежда, докато източникът на радиация действа.

- в) модела на натоварване в контейнерите за облъчване около източника (дозиращ метод) или пътя през клетката (непрекъснат метод);
- г) максималните и минималните граници на погълнатата доза от продукта, както и свързаната рутинна дозиметрия;
- д) максималните и минималните граници на погълнатата доза от контейнера за облъчване и свързаната рутинна дозиметрия за наблюдение на въпросната поглъщана доза;
- е) други параметри на процеса, включително размера на дозата, максималното време на експозиция, брой на облъчвания и други.

Когато облъчването е възложено на трета страна, в договора се включват и точки г) и д).

VII. МИКРОБИОЛОГИЧНО НАБЛЮДЕНИЕ

Микробиологичното наблюдение е отговорност на производителя на ветеринарни лекарствени продукти. Преди облъчването може да се изисква наблюдение на околната среда и на микробния товар, както е посочено в разрешението за търговия.

VIII. ВЪЗЛАГАНЕ НА ПОДИЗПЪЛНИТЕЛИ

VIII.1. Когато обработката чрез облъчване се възлага на подизпълнител, подизпълнителят трябва да притежава съответното разрешение за производство.

VIII.2. Производителят на ветеринарния лекарствен продукт носи отговорност за качеството на продукта, включително за постигането на целта на облъчването. Подизпълнителят за процеса на облъчване трябва да гарантира, че радиационната доза, изисквана от производителя, се доставя до контейнера за облъчване (т.е. най-външния контейнер, в който продуктите се облъчват).

ПРИЛОЖЕНИЕ VIII

I. Модел за потвърждение на частично производство

[ПИСМО БЛАНКА НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ, КОЙТО Е ИЗВЪРШИЛ ПРОИЗВОДСТВЕНАТА ДЕЙНОСТ]

1. Наименование на продукта и описание на етапа на производство (например таблетки парацетамол, първична опаковка под формата на блистери).
2. Номер на партидата.
3. Наименование и адрес на обекта, където е извършено частичното производство.
4. Препратка към писменото споразумение, в което се описват подробно отговорностите между двете страни (в съответствие с член 43).
5. Декларация за потвърждение:

с настоящото потвърждавам, че етапите на производство, установени в посоченото в раздел 4 писмено споразумение, са проведени в пълно съответствие с приложимите в ЕС изисквания за добра производствена практика и с условията, описани в споразумението, предоставено от [възложителя по договора/производителя, който сертифицира и освобождава партидата].
6. Наименование на квалифицираното лице, което потвърждава частичното производство.
7. Подпис на квалифицираното лице, което потвърждава частичното производство.
8. Дата на подписване.

II. Модел на сертификат за освобождаване на партида

[ПИСМО БЛАНКА НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ, КОЙТО СЕРТИФИЦИРА И ОСВОБОЖДАВА ПАРТИДАТА]

1. Наименование, концентрация/действие, форма на дозиране и размер на опаковката (идентично с текста относно опаковката на крайния продукт).
2. Номер на партидата на крайния продукт.
3. Име на държавата/държавите на местоназначение на партидата, най-малкото когато се намира в ЕС.
4. Декларация за сертифициране:

с настоящото удостоверявам, че всички етапи на производство на тази партида от крайния продукт са проведени в пълно съответствие с приложимите в ЕС изисквания за добра производствена практика и с изискванията на разрешението за употреба [да се добави само при износ на партидата: на държавата/държавите на местоназначение].
5. Наименование на квалифицираното лице, което сертифицира партидата.
6. Подпис на квалифицираното лице, което сертифицира партидата.
7. Дата на подписване.

ПРИЛОЖЕНИЕ IX

ИЗПИТВАНЕ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ В РЕАЛНО ВРЕМЕ И ПАРАМЕТРИЧНО ОСВОБОЖДАВАНЕ

I. ИЗПИТВАНЕ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ В РЕАЛНО ВРЕМЕ

I.1. Съгласно подхода за изпитване за освобождаване в реално време комбинацията от мониторинг и контрол в процеса на производството може да замести изпитването на крайния продукт в контекста на освобождаването на партии. Посоченият подход може да бъде приложен само ако е разрешен в разрешението за търговия.

I.2. При разработването на стратегията за изпитване за освобождаване в реално време се вземат предвид следните минимални критерии:

- предложените измерване и контрол в реално време на съответните междинни характеристики на материалите и параметрите на процеса се приемат като точна прогноза за съответните характеристики на крайния продукт;
- пригодността на комбинацията от съответните оценявани характеристики на материалите и параметри на процесите за заместване на изпитването на крайния продукт са подкрепени с научни доказателства;
- комбинираните измервания на процесите (параметри на процесите и характеристики на материалите) и всички други данни от изпитванията, получени по време на производствения процес, предоставят стабилна основа за решението за освобождаването на партии.

I.3. Стратегията за изпитване за освобождаване в реално време се интегрира и контролира като част от системата за качество на фармацевтичните продукти, по-специално по отношение на:

- а) персонал: прилагането на изпитването за освобождаване в реално време изисква участието на многофункционален/мултидисциплинарен екип със съответния опит по теми като инженерство, анализ, хеометрично моделиране или статистика;
- б) стратегия за контрол: при прилагането на изпитването за освобождаване в реално време е от първостепенно значение да се гарантира надеждността на проверките, прилагани по време на производствения процес, и тяхната пригодност за гарантиране на качеството на продукта и постоянното производство. Стратегията за контрол се адаптира през жизнения цикъл с оглед на придобитите познания и в съответствие с принципите за управление на риска за качеството;
- в) управление на промените: изискванията, посочени в член 26, параграф 3, са особено важни при прилагането на изпитването за освобождаване в реално време;
- г) политика за валидиране и квалификация: квалификацията и валидирането на директни ⁽¹⁾ и онлайн ⁽²⁾ аналитични методи са особено важни, когато се прилага изпитване за освобождаване в реално време, особено когато се използват усъвършенствани аналитични методи. Особено внимание се обръща на мястото, където е поставена сондата за вземане на проби в производственият оборудване;
- д) Всяко отклонение или грешка в процеса се разследва подробно и всички неблагоприятни тенденции, показващи промяна в контрола на процеса, оборудването или съоръженията, се проследяват по подходящ начин;
- е) непрекъснатото обучение чрез събиране и анализ на данни през жизнения цикъл на продукта е важно. Производителите правят научна оценка на данните (включително тенденции в данните), за да преценят възможностите за подобряване на качеството и/или постоянството. За прилагането на промените се прилага член 26, параграф 3.

⁽¹⁾ Оборудването за изпитване е интегрирано в технологичната линия, където анализът се извършва при технологични условия. След измерването пробата се придвижва непрекъснато напред по линията. Това е бил оригиналният метод за анализ в реално време.

⁽²⁾ Пробата се получава от технологичната линия по статистически представителен начин и се въвежда в зоната на измерване. Условията на измерване са подобни на тези на технологичната линия. След измерването пробата може да се отцеди като отпадък или да се върне обратно в технологичната линия.

- I.4. Когато в разрешението за търговия е одобрено изпитване за освобождаване в реално време, този подход се използва рутинно за освобождаване на партии и не може да бъде заменен от изпитване на крайния продукт (освен ако условията на разрешението за търговия не бъдат изменени). В случай че резултатите от изпитването за освобождаване в реално време са неуспешни или с тенденция за неуспех се провежда задълбочено разследване. Резултатите от разследването се вземат надлежно предвид при вземането на решение за освобождаване на партидите (освобождаване може да се осъществи само ако се установи, че продуктът отговаря на условията на разрешението за търговия и добрата производствена практика). Тенденциите се проследяват по подходящ начин.
- I.5. Характеристиките (например еднородност на съдържанието), които са индиректно контролирани с одобрени изпитвания за освобождаване в реално време, се включват в сертификата за анализ на партидите. Одобреният метод за изпитване на крайния продукт се посочва, а резултатите се представят като „съответства при изпитване“ с бележка под линия: „контролирани с одобрени изпитвания за освобождаване в реално време“.

II. ПАРАМЕТРИЧНО ОСВОБОЖДАВАНЕ

- II.1. Параметричното освобождаване за крайни стерилизирани продукти представлява освобождаването на партида въз основа на прегледа на критичните параметри за контрол на процеса, вместо да се разчита на изпитване на крайния продукт за стерилност. Прилагат се изискванията, посочени в приложение 1, относно крайната стерилизация.
- II.2. Изпитването за стерилност на крайния продукт има ограничени възможности за откриване на замърсяване, тъй като се използват само малък брой проби спрямо общия размер на партидата, както и това, че хранителната среда може да стимулира растежа само на някои, но не и на всички микроорганизми. Следователно изпитването на крайния продукт за стерилност дава възможност само за откриване на по-големите пропуски в системата за осигуряване на стерилността (т.е. пропуски, които водят до замърсяване на голям брой единици от продукта или до замърсяване със специфични микроорганизми, чийто растеж се стимулира от използваната хранителна среда). За разлика от това данните, получени от контрола в процеса на производството (например микробен товар на продукта преди стерилизацията или мониторинга на средата) и чрез мониторинг на съответните параметри по време на стерилизацията, може да предоставят по-точна и съответна информация за осигуряване на стерилността на продукта.
- II.3. Параметричното освобождаване може да се прилага само за продукти, които се подлагат на стерилизация в крайната им опаковка, като се използва влажна топлина, суха топлина или йонизиращо лъчение (дозиметрично освобождаване) в съответствие с изискванията на Европейската фармакопея. Освен това производителят трябва да има добър опит в спазването на добрата производствена практика и да разполага с надеждна програма за осигуряване на стерилност, за да се представи последователен контрол на процеса и разбиране на процеса.
- II.4. Програмата за осигуряване на стерилност се документира и включва най-малко идентификация и мониторинг на критичните параметри на процеса, разработване и валидиране на цикъла на стерилизация, валидиране на целостта на контейнерите/опаковките, контрол на микробния товар, програма за мониторинг на средата и съответните аспекти относно персонала, помещенията, оборудването и съоръженията.
- II.5. Управлението на риска е съществен аспект на параметричното освобождаване и е насочено към намаляване на факторите, които увеличават риска от невъзможност да се постигне и поддържа стерилност във всяка единица продукт от всяка партида. При разглеждане на нов продукт или процес за параметрично освобождаване се извършва оценка на риска по време на разработването на процеса, включително оценка на производствените данни от съществуващи продукти, ако е приложимо. Ако се разглежда съществуващ продукт или процес, оценката на риска включва оценка на данните за минали периоди.
- II.6. Персоналът, участващ в процеса на параметрично освобождаване, има опит в следните области: микробиология, осигуряване на стерилност, инженерство, производство и стерилизация. Квалификацията, опитът и обучението на персонала, ангажиран в параметричното освобождаване, се документират.
- II.7. Всяка предложена промяна, която може да повлияе върху осигуряването на стерилността, се разглежда в съответствие с член 26, параграф 3 от подходящ квалифициран персонал и с необходимия опит в осигуряването на стерилност.

- II.8. Разработва се програма за мониторинг на микробния товар на продукта преди стерилизация и първичния опаковъчен материал, които да послужат за подпомагане на параметричното освобождаване. Мониторингът се извършва за всяка партида, а местата за вземане на проби от напълнените единици преди стерилизация се основават на най-лошия сценарий и са представителни за партидата. Всички открити организми се идентифицират, за да се потвърди, че не са спорообразуващи, тъй като последните могат да бъдат по-устойчиви на процеса на стерилизация.
- II.9. Подходящото измерване на критични параметри на процеса по време на стерилизация е критично изискване в програмата за параметрично освобождаване. Стандартите, използвани за устройствата за измерване на процеси, трябва да бъдат посочени, а калибрирането трябва да може да се проследи спрямо национални или международни стандарти.
- II.10. Критичните параметри на процеса трябва да се определят, дефинират и да подлежат на периодична преоценка. Работните диапазони се разработват въз основа на процеса на стерилизация, възможностите на процеса, границите на допустимо отклонение при калибриране и критичността на параметрите.
- II.11. Рутинният мониторинг на стерилизатора трябва да показва, че валидираните условия, необходими за постигане на определения процес, са постигнати във всеки цикъл. Критичните процеси трябва да бъдат специално наблюдавани по време на етапа на стерилизация.
- II.12. Съхраняваните записи от стерилизацията включват всички критични параметри на процеса. Записите от стерилизацията се проверяват за съответствие със спецификациите от най-малко две независими системи. Тези системи могат да се състоят от двама души или от валидирана компютърна система плюс един човек.
- II.13. След като параметричното освобождаване е одобрено като част от разрешението за търговия, решенията за освобождаване или отхвърляне на партидите се основават на одобрените спецификации и на прегледа на данните за контрол на критичните процеси. Рутинните проверки на стерилизатора, промените, отклоненията, непланираните и планирани дейности по поддръжката се документират, оценяват и одобряват преди пускане на продуктите на пазара. Несъответствието със спецификацията за параметрично освобождаване не може да бъде отменено чрез изпитване за стерилност.
-