

ЗАТВЕРДЖЕНО

Наказ Міністерства аграрної політики  
та продовольства України

№ \_\_\_\_\_

## **ПРАВИЛА НАЛЕЖНОЇ ВИРОБНИЧОЇ ПРАКТИКИ ВЕТЕРИНАРНИХ ПРЕПАРАТІВ**

### **I. ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ**

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

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

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

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

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

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

7. Терміни у цих Правилах вживаються в такому значенні:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

валідація процесу – документоване підтвердження того, що процес, який відбувається в межах встановлених параметрів, може здійснюватися ефективно та з відтворюваними результатами і призводить до отримання ветеринарного препарату, що відповідає заздалегідь встановленим специфікаціям і характеристикам якості;

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

валідація супутня – валідація, що проводиться в ході серійного виробництва продукції, призначеної для продажу;

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

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

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

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

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

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

виробництво за принципом “кампаній” – послідовне виробництво ряду серій тієї самої продукції за даний період часу за умови суворого дотримання прийнятих заходів контролю перед переходом на виробництво

іншої продукції. Різну продукцію не виробляють одночасно, але можуть виробляти на тому самому обладнанні;

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

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

вихідна сировина – будь-яка речовина, що використовується при виготовленні ветеринарного препарату, за винятком пакувальних матеріалів;

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

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

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

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

відхилення – відступ від затвердженої інструкції чи встановленого стандарту;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

зооноз – захворювання тварин, що можуть передаватися людині;

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

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

калібрування – ряд операцій, проведених за певних умов, за допомогою яких установлюють співвідношення між показаннями приладу чи системи вимірювання або значеннями, отриманими при фізичному вимірюванні, і відповідними відомими величинами еталонних зразків;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

негативному тиску по відношенню до оточуючого зовнішнього навколишнього середовища і дозволяти ефективно усувати незначні кількості джерел контамінації, що знаходяться в повітрі;

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

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

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

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

лікарська рослина – ціла рослина або її частина, що використовується в медичних цілях;

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

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

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

мікробне навантаження – рівень і вид (тобто, небажаний або допустимий) мікроорганізмів, присутніх у вихідних матеріалах, поживних середовищах, біологічних речовинах, проміжній продукції або препаратах. Якщо рівень та/або вид не відповідає вимогам специфікації, застосовують термін “контамінація”;

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

оператор процесу – особа, відповідальна за робочий процес;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

серія – визначена кількість вихідної сировини, пакувальних матеріалів або продукції, що піддається обробці в одному або в ряді послідовних

технологічних процесів таким чином, що можна розраховувати на однорідність продукції;

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

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

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

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

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

специфікація – перелік випробувань, посилань на аналітичні методики та критеріїв прийнятності, що являють собою числові межі, інтервали чи інші критерії для відповідних випробувань. Специфікація встановлює набір критеріїв, яким має відповісти матеріал, щоб вважатися прийнятним для його передбачуваного застосування. “Відповідність специфікації” означає, що матеріал, який пройшов випробування згідно з переліченими аналітичними методиками, буде відповідати наведеним критеріям прийнятності.

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

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

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

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

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

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

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

## **II. ОСНОВНІ ВИМОГИ ДО НАЛЕЖНОЇ ВИРОБНИЧОЇ ПРАКТИКИ ВЕТЕРИНАРНИХ ПРЕПАРАТІВ**

### **1. УПРАВЛІННЯ ЯКІСТЮ**

#### **1. Принципи**

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

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

## 2. Забезпечення якості

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

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

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

всі виробничі процедури та випробування з контролю якості повинні бути ретельно задокументовані у відповідності до вимог належної виробничої практики;

чітко визначені відповідальність і обов'язки керівництва;

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

проведений весь необхідний контроль проміжної продукції, будь-який інший виробничий контроль і валідація;

готова продукція правильно виготовлена і перевірена відповідно до встановлених методик;

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

реалізація ветеринарних препаратів без реєстрації – заборонена;

ветеринарні препарати не будуть продані й поставлені до того, як Уповноважена особа не засвідчить, що кожна серія продукції була виготовлена і проконтрольована відповідно до вимог реєстраційного дос'є та нормативно-правових актів щодо виготовлення, контролю і випуску

ветеринарних препаратів;

здійснені достатні заходи, які гарантують, що якість ветеринарних препаратів підтримується протягом усього терміну придатності при їхньому зберіганні, розподілу й наступному обігу;

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

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

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

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

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

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

#### **3. Основні вимоги належної виробничої практики:**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### 4. Контроль якості

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

2. До контролю якості висувають такі основні вимоги:

наявність необхідних приміщень, обладнання, приладів та належних засобів;

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

відбір проб вихідної сировини, пакувальних матеріалів, проміжної, нерозфасованої та готової продукції здійснюється атестованим персоналом у відповідності з методиками, затвердженими відділом контролю якості;

методи випробування мають пройти валідацію;

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

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

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

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

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

## **5. Огляд якості продукції**

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

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

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

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

огляд всіх серій, що не відповідали встановленим специфікаціям, та результатів відповідних розслідувань;

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

огляд всіх змін, внесених до процесів або аналітичних методик;

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

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

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

огляд правильності попередніх коригувальних заходів щодо процесу виробництва або обладнання;

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

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

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

3. Виробник і власник реєстраційного посвідчення (якщо це не одна особа) мають оцінювати результати такого огляду та робити висновок щодо необхідності коригувальних та запобіжних дій або проведення ревалідації в рамках системи забезпечення якості. Мають бути наявні керівні методики щодо управління та огляду таких дій; ефективність цих методик має бути підтверджена під час самоінспекції. При науковому обґрунтуванні огляди якості можна групувати за видом продукції, наприклад, тверді лікарські форми, рідкі лікарські форми, стерильні препарати тощо.

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

## **6. Управління ризиками для якості**

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

2. Принципи управління ризиками для якості:

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

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

3. Загальний процес управління ризиками для якості включає:

загальне оцінювання ризику;

контроль ризику;

інформування про ризик;

огляд ризиків.

## **2. ПЕРСОНАЛ**

### **1. Принцип**

1. Робочий персонал, повинен мати достатню кваліфікацію для виконання всіх завдань, що знаходяться у сфері відповідальності виробника. Підприємство має бути укомплектовано персоналом необхідної кількості і кваліфікації. Кожен співробітник повинен чітко розуміти індивідуальну відповідальність, яка має бути документована. Весь персонал повинен знати принципи належної виробничої практики, що стосуються його діяльності, а також пройти первинне і подальше навчання

відповідно до його обов'язків, включаючи інструктаж з виконання гігієнічних вимог.

## **2. Загальні вимоги**

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

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

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

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

забезпечити постійну придатність і ефективність системи управління якістю та відповідності вимогам належної виробничої практики шляхом участі у перевітках з боку керівництва.

### **3. Керівний (ключовий) персонал**

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

2. Ключовий персонал працює у режимі повного робочого дня.

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

4. Уповноважена особа має такі службові обов'язки:

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

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

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

перевірена відповідно до вимог, визначених чинним законодавством України.

Уповноважена особа відповідає за регулярне проведення самоінспектування, бере участь у зовнішньому аудиті та у програмах валідації.

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

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

забезпечувати виробництво і зберігання продукції згідно з затвердженою документацією для досягнення необхідної якості;

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

забезпечувати оцінювання і підписання виробничих документів уповноваженим на це персоналом;

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

забезпечувати проведення відповідної валідації;

забезпечувати проведення необхідного первинного і подальшого навчання персоналу свого відділу з урахуванням конкретних потреб.

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

забезпечити роботу підвідомчого відділу, обслуговування його приміщень і обладнання;

схвалювати або відхиляти (відбракувати), як він вважає за необхідне, вихідну сировину, пакувальні матеріали, а також проміжну, нерозфасовану і готову продукцію;

забезпечувати проведення всіх необхідних випробувань та оцінювання відповідних протоколів;

затверджувати специфікації, інструкції з відбору проб, методи випробування та інші методики з контролю якості;

затверджувати кандидатури аналітиків, які залучаються до роботи за контрактом, і здійснювати за ними нагляд;

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

забезпечувати проведення відповідної валідації;

забезпечувати проведення необхідного первинного і подальшого навчання персоналу свого відділу з урахуванням конкретних потреб.

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

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

моніторинг і контроль навколишнього середовища на виробництві;

нагляд за дотриманням гігієни праці на підприємстві;

валідація процесів;

навчання;

затвердження постачальників матеріалів і нагляд за ними;

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

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

зберігання протоколів;

моніторинг дотримання вимог належної виробничої практики;

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

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

забезпечення своєчасного та ефективного процесу інформування та привертання уваги, що до розгляду питання якості на відповідних рівнях керівництва.

#### **4. Навчання**

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

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

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

4. Відвідувачів або співробітників, які не пройшли навчання, як правило, не можна допускати у зони виробництва і контролю якості. Якщо

це неминуче, то їх необхідно заздалегідь поінформувати, зокрема щодо гігієнічних вимог до персоналу і використання захисного одягу. За ними потрібен ретельний нагляд.

5. Під час навчальних занять слід докладно обговорити систему забезпечення якості, а також всі заходи, що можуть поліпшити її розуміння і впровадження.

### **5. Гігієнічні вимоги до персоналу**

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

2. При влаштуванні на роботу кожен повинен пройти медичний огляд. Виробник відповідає за наявність інструкцій, відповідно до яких забезпечується його інформування про такий стан здоров'я співробітників, який може вплинути на якість продукції. Після першого медичного огляду подальші проводяться періодичний огляд, а також у тих випадках, коли це необхідно для роботи або для здоров'я персоналу – позачерговий.

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

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

5. У виробничих зонах і зонах зберігання заборонено їсти, пити, жувати або палити, а також зберігати їжу, напої, тютюнові вироби або особисті лікарські засоби. Заборонені будь-які дії, що порушують гігієнічні вимоги усередині виробничих зон або в будь-якій іншій зоні, якщо вони можуть негативно вплинути на продукцію.

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

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

### 3. ПРИМІЩЕННЯ ТА ОБЛАДНАННЯ

#### 1. Принцип

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

#### 2. Загальні вимоги

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

2. Приміщення слід бережно експлуатувати й обслуговувати, гарантуючи, що ремонт і експлуатація не будуть становити ніякої

небезпеки для якості продукції. Приміщення слід прибирати і дезінфікувати відповідно до письмових методик.

3. Освітлення, температура, вологість і вентиляція мають відповідати призначенню приміщення і не мають чинити несприятливого впливу (прямого або непрямого) на ветеринарні препарати під час їхнього виробництва і зберігання, ні на функціонування обладнання.

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

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

### **3. Виробнича зона**

1. Для виготовлення певних ветеринарних препаратів, таких що сильно сенсibiliзують (наприклад, пеніциліни), або біологічних препаратів (наприклад, із живих мікроорганізмів), повинні бути окремі, призначені тільки для цього технічні засоби для зведення до мінімуму ризику небезпеки для здоров'я споживачів внаслідок перехресної контамінації. Виготовлення певної іншої продукції, такої як певні антибіотики, певні гормони, цитотоксини, певні сильнодіючі ліки, а також продукції не ветеринарного медичного призначення, не слід здійснювати за допомогою тих самих технічних засобів. Для такої продукції у виняткових випадках може бути заснований принцип виробництва методом проведення кампаній, за допомогою тих самих технічних засобів, якщо вжиті особливі застережні заходи і проведена необхідна валідація. Забороняється виробництво отрут технічного призначення, таких як пестициди і гербіциди, у приміщеннях де виготовляються ветеринарні

препарати.

2. Оптимально, щоб планування приміщень було проведене відповідно до логічної послідовності технологічних операцій і необхідних рівнів чистоти.

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

4. Там, де вихідна сировина і первинні пакувальні матеріали, проміжна або нерозфасована продукція можуть підлягати впливу навколишнього середовища, внутрішні поверхні (стіни, підлога і стеля) мають бути гладенькими, без щілин і тріщин на стиках, а також легко й ефективно очищатися і при необхідності дезінфікуватися; від них не мають відокремлюватися частки.

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

6. Стоки мають бути відповідних розмірів і обладнані для запобігання зворотного потоку. По можливості слід уникати відкритих зливальних жолобів; якщо вони необхідні, то мають бути неглибокими для полегшення очищення і дезінфекції.

7. Виробничі зони слід ефективно вентилювати; в них мають бути засоби для контролю параметрів повітря (включаючи температуру і, де необхідно, вологість і фільтрацію) відповідно до оброблюваної продукції, проведених операцій і зовнішнього навколишнього середовища.

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

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

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

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

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

#### **4. Складські зони**

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

2. Складські зони мають бути спроектовані або пристосовані для забезпечення належних умов зберігання. Зокрема, вони мають бути чистими і сухими, в них слід підтримувати необхідну температуру. Якщо потрібні спеціальні умови зберігання (наприклад, температура, вологість), то їх слід забезпечувати, перевіряти і контролювати.

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

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

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

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

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

8. Оскільки друковані пакувальні матеріали вважаються критичними для відповідності ветеринарного засобу, слід приділяти

особливу увагу безпечному і надійному зберіганню цих матеріалів.

### **5. Зони контролю якості**

1. Як правило, лабораторії з контролю якості мають бути відокремлені від виробничих зон. Це особливо важливо для лабораторій з контролю біологічних і мікробіологічних препаратів, а також радіоізотопів, які мають бути також відокремлені одна від одної.

2. Контрольні лабораторії мають бути спроектовані таким чином, щоб відповідати операціям, що в них проводяться. Щоб уникнути плутанини і перехресної контамінації вони мають бути достатньо просторими. Необхідно виділити відповідні та придатні площі для зберігання зразків і протоколів.

3. Для чутливих приладів, що вимагають захисту від електричних перешкод, вібрації, вологості та ін., можуть використовуватися окремі кімнати.

4. У лабораторіях, де працюють зі специфічними субстанціями, такими як біологічні і радіоактивні зразки, необхідно встановити спеціальні вимоги.

### **6. Допоміжні зони**

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

2. Засоби для зміни одягу, а також для умивання і туалету мають бути легкодоступні і відповідати кількості користувачів. Не допускається, щоб туалети безпосередньо сполучалися з виробничими або складськими зонами.

3. Майстерні, по можливості, мають бути відокремлені від виробничих зон. Якщо запасні частини й інструменти зберігаються у виробничій зоні, то їх слід утримувати в передбачених для цього кімнатах або місцях.

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

## **7. Обладнання**

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

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

3. Виробниче обладнання має бути спроектоване таким чином, щоб його можна було легко і ретельно очищати. Очищення слід проводити відповідно до докладних письмових методик; обладнання слід зберігати тільки в чистому і сухому стані.

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

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

6. Виробниче обладнання не має становити ніякої небезпеки для продукції. Не можна, щоб частини виробничого обладнання, що стикаються з продукцією, вступали з нею в реакцію, виділяли або

абсорбували речовини в такій мірі, щоб це могло вплинути на якість продукції та створювати, таким чином, будь-яку небезпеку.

7. Для виробничих і контрольних операцій мають бути в розпорядженні ваги й обладнання для вимірювань із відповідним діапазоном і точністю.

8. Засоби вимірювань, ваги, контрольні прилади та пристрої, що записують, через певні проміжки часу слід калібрувати і перевіряти відповідними методами. Необхідно вести і зберігати протоколи таких випробувань.

9. Стационарні трубопроводи мають бути чітко марковані з указівкою їхнього вмісту; при необхідності слід позначити напрямок потоку.

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

11. Несправне обладнання по можливості має бути вилучене з виробничих зон і зон контролю якості або принаймні чітко промарковане як таке.

## 4. ДОКУМЕНТАЦІЯ

### 1. Принцип

1. Належна документація становить невід'ємну частину системи забезпечення якості та є ключовим елементом для роботи відповідно до вимог належної виробничої практики. У системі забезпечення якості виробника мають бути чітко встановлені різні види використовуваної документації та носіїв інформації. Документація може існувати у різних

формах, у тому числі на паперовому, електронному або фотографічному носіях. Головною метою застосовуваної системи документації має бути встановлення, управління, контроль та протоколювання всієї діяльності, що може безпосередньо або опосередковано впливати на всі аспекти якості ветеринарних лікарських засобів.

## **2. Вимоги до документації згідно належної виробничої практики**

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

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

3. Технологічний регламент включає:

Виробничу рецептуру;

Технологічні інструкції;

Інструкції з пакування;

Форми (бланки) протоколів виробництва та пакування серії.

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

5. Досьє дільниці виробника ветеринарних препаратів (Site Master File Manufacturer of veterinary medicinal products) – документ, що підготовлений виробником ветеринарних препаратів і містить спеціальну інформацію щодо політики та діяльності управління якістю на дільниці виготовлення та/або контролю при проведенні операцій з виробництва ветеринарних препаратів, здійснюваних на виробництві, а також про будь-які тісно взаємопов'язані роботи на сусідніх та прилеглих дільницях виробництва. Якщо на даній дільниці здійснюється лише частина технологічних операцій, то в досьє дільниці виробника ветеринарних препаратів мають бути описані лише вони (наприклад: аналіз, пакування тощо)

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

специфікації, докладно описують вимоги, яким мають відповідати продукція або матеріали, що використовуються чи одержуються в ході виробництва. Вони є основою для оцінювання якості.

стандартні робочі методики (стандартні операційні процедури), детальні письмові інструкції, що точно вказують, як слід виконувати будь-яку операцію.

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

технологічні інструкції складаються з даних про місце проведення процесу і основне обладнання, що застосовується; з методик, що використовуються для підготовки необхідного обладнання (наприклад, очищення, монтаж, калібрування, стерилізація). Інструкції докладно описують кожну дію (наприклад, перевірку сировини, попередню обробку,

порядок завантаження сировини, час змішування, температурний режим тощо); інструкції з будь-якого контролю в процесі виробництва із зазначенням граничних меж, необхідні вимоги до зберігання нерозфасованої продукції, включаючи тару, маркування та спеціальні умови зберігання; усі обов'язкові застережні заходи. У технологічних інструкціях необхідно зазначати дії персоналу при виникненні відхилень від заданих параметрів процесу або порушенні стандартного ходу виконання операцій.

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

інструкції з випробувань, є письмові інструкції з детальним описом методик проведення випробувань згідно реєстраційного дос'є на препарат;

правила, інструкції щодо виконання та протоколювання певних окремих операцій.

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

#### 7. Вид документації “Протокол/звіт”:

протокол виробництва серії складається і зберігається для кожної серії. Протокол виробництва серії готового ветеринарного препарату повинен містити наступну інформацію: найменування продукції, номер виготовленої серії, дати і час початку та завершення технологічного процесу, а також основні та проміжні операції, прізвище особи, відповідальної за кожну стадію технологічного процесу, номер серії або номер сертифікату якості вихідної сировини, назву та кількість фактично

відвантаженої сировини. Протокол виробництва серії повинен містити відомість про технологічну операцію та про основне використане обладнання. Протокол виробництва серії повинен включати протокол контролів у процесі виробництва та прізвище особи (осіб), що їх виконували та отримані результати, вихід продукції на різних стадіях виробництва; докладні відомості про особливі проблеми, підписаний Уповноваженою особою дозвіл на будь-яке відхилення від виробничої рецептури або технологічних інструкцій.

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

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

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

### **3. Створення та управління документацією**

1. На підприємстві мають бути визначені всі види документів, які застосовуються в системі забезпечення якості виробництва. Їх слід ретельно дотримуватися. Вимоги застосовуються рівною мірою до усіх форм документів на різних видах носіїв інформації. Слід мати комплексну систему документації, яка повинна бути зрозумілою, належним чином задокументованою, валідованою та адекватно контрольованою. Більшість документів (інструкцій та/або протоколів) можуть існувати в змішаних формах, наприклад, деякі елементи в електронному вигляді, а інші – на паперових носіях. Як для змішаних, так і для однотипних систем слід установити взаємозв'язок та заходи контролю щодо первинних документів, офіційних копій, обробки даних та протоколів. Слід впровадити відповідні заходи контролю щодо електронних документів, таких як шаблони, форми та первинні документи. Мають бути відповідні контрольні заходи для забезпечення цілості протоколів протягом терміну зберігання. Документи мають бути ретельно розроблені, підготовлені, переглянуті та розповсюджені. Залежно від виду, вони мають відповідати певним специфікаціям на препарати та реєстраційному досьє. Відтворення робочих документів з первинних документів має бути без внесення будь-яких помилок через процес копіювання. Документи, що містять інструкції, мають бути затверджені, підписані та датовані відповідними уповноваженими на це особами. Зміст документів має бути однозначним; документи повинні мати унікальну ідентифікацію. Слід встановити термін дії документів.

2. Документи в межах системи управління якістю слід регулярно переглядати і актуалізувати.

3. Необхідно, щоб документація не була рукописною; проте якщо в документи необхідно внесення даних, для таких записів має бути передбачено достатньо місця.

#### **4. Належна практика документування**

1. При веденні документації на підприємстві потрібно дотримуватися наступних вимог належної практики документування:

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

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

будь-яка зміна, внесена в документ, має бути підтверджена підписом і датована; зміна має дозволяти прочитання початкової інформації;

При необхідності має бути запротокольована причина зміни.

#### **5. Зберігання документів**

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

2. Особливі вимоги висуваються до документації серії, яку слід зберігати протягом одного року після закінчення терміну придатності серії, якої вона стосується, або, щонайменше, п'ять років після сертифікації серії Уповноваженою особою (залежно від того, який термін довше). Для досліджуваних ветеринарних засобів документацію серії слід зберігати,

щонайменше, п'ять років після закінчення або офіційного припинення останніх клінічних випробувань, у яких використовували цю серію. У законодавчих документах стосовно специфічних видів препаратів можуть бути викладені інші вимоги до зберігання документації та встановлені більш тривалі періоди зберігання для певних документів.

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

## 5. ТЕХНОЛОГІЧНИЙ ПРОЦЕС

### 1. Принцип

1. Операції технологічного процесу слід здійснювати за чітко встановленими методиками. Вони мають відповідати принципам належної виробничої практики з метою одержання продукції необхідної якості та бути у відповідності з вимогами до виробництва і реєстраційним досьє, які їх стосуються.

### 2. Загальні вимоги

1. Технологічний процес повинні здійснювати і контролювати компетентні особи.

2. Будь-які дії, проведені з матеріалами і продукцією, такі як одержання і карантин, відбір проб, зберігання, маркування, розподіл, обробка, пакування і дистрибуція, слід здійснювати відповідно до письмових методик або інструкцій і при необхідності протоколювати.

3. Усі матеріали, що надходять, необхідно перевіряти, щоб гарантувати, що постачання відповідає замовленню. Контейнери (тара) при

необхідності мають бути очищені і марковані з указівкою необхідної інформації.

4. Ушкодження тари і будь-які інші причини, що могли б несприятливо вплинути на якість матеріалу, мають бути досліджені, запротокольовані, а інформація про них повідомлена у відділ контролю якості.

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

6. Якщо закупається проміжна і нерозфасована продукція, то з нею при одержанні слід поводитися як із вихідною сировиною.

7. Всі матеріали і всю продукцію слід зберігати у відповідних умовах, вказаних виробником, і у визначеному порядку для забезпечення поділу за серіями і оборотності складського запасу.

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

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

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

11. При роботі із сухими матеріалами і продукцією необхідно вжити особливих застережних заходів з метою запобігання утворенню і поширенню пилу. Це особливо важливо при роботі з сильнодіючими або сенсibiliзуючими матеріалами.

12. Протягом усього часу обробки усі використовувані матеріали, контейнери для нерозфасованої продукції, основні одиниці обладнання і при необхідності кімнати мають бути марковані етикетками або іншим способом із вказівкою оброблюваної продукції або матеріалу, а також їхньої активності (якщо це необхідно) і номера серії. Таке маркування має також указувати стадію технологічного процесу.

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

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

15. Наскільки це можливо, слід уникати будь-якого відхилення від інструкцій або методик. Якщо відбулося відхилення від них, то воно має бути письмово санкціоноване компетентною особою із залученням при необхідності відділу контролю якості.

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

17. Слід уникати виготовлення продукції не ветеринарного

призначення в зонах і на обладнанні, призначеного для виробництва ветеринарних лікарських засобів.

### **3. Запобігання перехресній контамінації при проведенні технологічного процесу виготовлення ветеринарних препаратів**

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

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

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

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

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

забезпечення відповідними повітряними шлюзами і витяжними пристроями;

зведення до мінімуму ризику контамінації, що виникає внаслідок рециркуляції або повторного надходження необробленого або недостатньо обробленого повітря;

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

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

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

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

випробування на наявність залишків в обладнанні сировини або продукції;

застосування етикеток, що вказують статус очищення обладнання.

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

4. Заходи щодо запобігання перехресної контамінації та їх ефективність слід періодично перевіряти згідно установленими методиками.

#### **4. Валідація**

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

2. Якщо вводять нову виробничу рецептуру або спосіб виготовлення, то мають бути виконані дії, які демонструють їхню придатність для рутинного (серійного) виробництва. Має бути доведено, що встановлений

процес при використанні специфікованих матеріалів і обладнання дозволяє постійно одержувати продукцію необхідної якості.

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

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

## **5. Вихідна сировина**

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

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

3. Вихідну сировину слід закуповувати тільки у затверджених постачальників, зазначених у відповідній специфікації, а якщо можливо, безпосередньо у виробника.

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

5. У кожній поставці необхідно контролювати цілісність пакування, а також відповідність між даними, зазначеними в накладній, сертифікаті на сировину і на етикетках постачальника.

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

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

найменування продукції та при необхідності посилання на внутрішньозаводський код;

номер серії, присвоєний при одержанні;

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

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

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

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

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

10. Необхідно здійснювати незалежну перевірку кожної виданої речовини, а також її маси чи об'єму. Ця перевірка має бути запротокольована.

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

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

## **6. Технологічні операції: проміжна та нерозфасована продукція**

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

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

3. Критичні процеси мають пройти валідацію.

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

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

## **7. Пакувальні матеріали**

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

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

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

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

## **8. Операції з пакування**

1. При складанні програми для операцій з пакування особливу увагу слід приділити зведенню до мінімуму ризику перехресної контамінації, плутанини або підміни. Різну продукцію не слід пакувати в безпосередній близькості одна від одної, за винятком випадків, що передбачають фізичний розподіл.

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

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

4. Всі використовувані пакувальні матеріали і продукція мають бути перевірені при поставці у відділення пакування стосовно кількості, ідентичності та відповідності до інструкцій з пакування.

5. Пакувальні матеріали для вторинного пакування мають бути чистими. Необхідно приділити увагу запобіганню будь-якій контамінації, такій як уламки скла і шматочки металу.

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

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

8. Особливої обережності необхідно дотримуватися при використанні розрізаних етикеток, а також коли штампування здійснюється поза пакувальною лінією. Звичайно етикетки в рулоні мають перевагу над розрізаними етикетками у плані запобігання плутанині.

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

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

11. Контроль продукції на лінії в ході пакування має включати принаймні перевірку нижченаведеного:

загального зовнішнього вигляду паковань;

комплектності паковань;

чи використані відповідні види продукції і пакувальних матеріалів;

правильності будь-якого штампування;

правильності функціонування контрольних приладів на лінії;

зразки, взяті з пакувальної лінії, не можна повертати назад.

12. Якщо при пакуванні продукції відбулися непередбачені події, то така продукція може бути знову повернута в процес після проведення спеціальної інспекції та дослідження, а також з дозволу уповноваженого на це персоналу. Необхідно зберегти докладний протокол цієї операції.

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

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

## **9. Готова продукція**

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

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

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

## **10. Відбраковані, регенеровані та повернені матеріали**

1. Відбраковані матеріали і продукцію слід чітко маркувати й зберігати окремо в зонах з обмеженим доступом.

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

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

4. Регенерацію всієї серії або частини попередніх серій необхідної якості, шляхом введення в серію такої ж продукції на певній стадії

виробництва має бути заздалегідь санкціоновано. Таку регенерацію необхідно здійснювати відповідно до встановленої методики після оцінювання ризику, що загрожує, включаючи будь-який можливий вплив на термін придатності. Регенерацію слід протоколювати.

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

6. Продукція, повернута з продажу має бути знищена за винятком випадків, коли немає сумнівів, що її якість є задовільною; питання про її повернення в продаж, перемаркування або включення в наступну серію може бути розглянуте лише після критичної оцінки відділом контролю якості за письмовою методикою. Прийняте рішення повинне бути затверджене Уповноваженою особою. При такій оцінці мають бути прийняті до уваги тип (природа) продукції, особливі вимоги до умов зберігання, її стан та історія, а також час, який пройшов з моменту випуску (реалізації). При виникненні будь-якого сумніву щодо якості продукції не може розглядатися питання про її повторний випуск (реалізацію) або використання, хоча можливе проведення глибокої хімічної переробки для регенерації активного інгредієнта. Будь-яка виконана дія підлягає відповідному протоколюванню.

## 6. КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ

### 1. Принцип

1. Контроль якості – це частина належної виробничої практики, яка пов'язана із відбором проб, специфікаціями і проведенням випробувань, а також з організацією, документуванням і процедурами видачі Уповноваженою особою дозволів на випуск (реалізацію) продукції, які гарантують, що проведені всі необхідні випробування і що матеріали не

були дозволені для використання, а продукція не була дозволена для продажу або постачання до того, як їх якість була визнана задовільною. Контроль якості не обмежується лабораторними роботами, він має бути залучений до прийняття всіх рішень, що стосуються якості продукції. Основним принципом для задовільної роботи відділу контролю якості вважається його незалежність від виробничого відділу.

## **2. Загальні вимоги**

1. Кожний виробник ветеринарних препаратів повинен мати відділ контролю якості. Цей відділ має бути незалежним від інших відділів і знаходитися під керівництвом особи, яка має відповідну кваліфікацію та досвід, у розпорядженні якої знаходиться одна або декілька контрольних лабораторій. Необхідно мати в наявності достатні ресурси для гарантування, що всі заходи щодо контролю якості проводяться ефективно і надійно.

2. Відділ контролю якості повинен відповідати таким вимогам:

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

відбір проб вихідної сировини, пакувальних матеріалів, проміжної, нерозфасованої та готової продукції здійснюється персоналом і методами, затвердженими керівником відділу контролю якості;

методи випробування мають пройти валідацію;

мають бути складені протоколи, які документально підтверджують, що всі необхідні заходи щодо відбору проб, контролю та методик випробування дійсно проведені. Будь-які відхилення мають бути повністю запротокольовані і досліджені;

до складу готової продукції мають входити активні інгредієнти та

допоміжні речовини, які відповідають реєстраційному досьє щодо якісного і кількісного складу. Вони повинні мати необхідну чистоту, належне пакування і правильно марковані;

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

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

необхідно зберігати достатню кількість контрольних зразків вихідної сировини та препаратів, що дозволяє проводити випробування продукції в процесі зберігання. Препарат слід зберігати в остаточному пакуванні, крім пакувань великих об'ємів.

### 3. Обов'язки відділу контролю якості:

відділ контролю якості зобов'язаний забезпечити належне проведення перевірок якості продукції;

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

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

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

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

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

перевірка заповнених протоколів виробництва серії та протоколів

лабораторного контролю щодо критичних стадій технологічного процесу перед видачею Уповноваженою особою дозволу на випуск (реалізацію) готової продукції для дистрибуції;

забезпечення розслідування причин критичних відхилень і їх усунення;

затвердження всіх специфікацій і основних виробничих інструкцій;

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

забезпечення проведення внутрішніх аудитів (самоінспекції);

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

затвердження змін, що потенційно можуть вплинути на якість продукції;

перевірка та затвердження протоколів та звітів з валідації;

забезпечення проведення розслідування та прийняття рішень щодо рекламаций, пов'язаних з якістю;

забезпечення відповідних випробувань матеріалів, а також документування результатів;

забезпечення контролю за калібруванням критичного обладнання;

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

### **3. Належна лабораторна практика контролю якості**

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

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

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

#### **4. Документація**

1. Лабораторна документація має відповідати принципам, викладеним у підрозділі 4 розділу II цих Правил. Основна частина цієї документації має відношення до контролю якості, і у відділі контролю якості має знаходитися документація нижченаведених категорій:

специфікації;

методики відбору проб та проведення випробувань;

протоколи (включаючи аналітичні робочі листки та/або лабораторні журнали);

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

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

протоколи випробувань та/або сертифікати аналізу;

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

при необхідності протоколи валідації методик випробування.

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

3. Деякі види даних (наприклад, результати випробувань, виходи продукції, результати контролю оточуючого середовища) слід протоколювати способом, що дозволяє оцінити тенденцію. Необхідно розглядати будь-які дані щодо невідповідності специфікації або тенденції до невідповідності; вони мають бути об'єктом розслідування.

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

## **5. Відбір проб**

1. Відбір проб слід здійснювати згідно з затвердженими письмовими методиками, що визначають:

спосіб відбору проби;

обладнання, що використовується;

кількість проби, що має бути відібрана;

інструкції з будь-якого необхідного поділу проби;

тип і стан тари, що використовується для проби;

ідентифікацію тари з відібраними пробами;

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

умови зберігання;

інструкції з очищення і зберігання обладнання для відбору проб.

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

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

4. Подальші вимоги щодо контрольних та архівних зразків наведено у підрозділу 12 розділу III цих Правил.

## **6. Проведення випробувань**

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

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

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

найменування матеріалу або препарату і при необхідності лікарської форми;

номер серії та при необхідності назва виробника і/або постачальника;

посилання на відповідні специфікації та методики проведення випробувань;

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

дати проведення випробувань;  
прізвища осіб, які виконали випробування;  
прізвища осіб, які перевірили проведення випробувань і обчислення,  
при необхідності;  
чіткий висновок про видачу дозволу або про відхилення (чи рішення  
про інший статус) і датований підпис призначеної відповідальної  
особи;  
посилання на використовуване обладнання.

4. Весь контроль у процесі виробництва, включаючи і той, що виконуються у виробничій зоні виробничим персоналом, необхідно здійснювати відповідно до методів, затверджених відділом контролю якості, а його результати – протоколювати.

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

6. Слід створити систему стандартних зразків, що придатні для використання за їх призначенням. Їх кваліфікація і сертифікація мають бути чітко визначені і задокументовані. Якщо існують стандартні зразки з офіційно визнаних джерел, переважно їх слід використовувати в якості первинних стандартних зразків, якщо інше не є всебічно обґрунтованим (використання вторинних стандартних зразків допускається тільки за умови, що їх простежуваність стосовно первинних стандартних зразків є доведеною та задокументованою). Такі фармакопейні речовини слід використовувати для цілей, зазначених у відповідній монографії, якщо інше не дозволено національним компетентним органом.

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

8. При необхідності, на контейнері слід вказувати дату одержання кожної речовини, що використовується для проведення випробувань (наприклад, реактивів і стандартних зразків). Необхідно дотримуватися інструкції з їх використання і зберігання. У певних випадках після одержання або перед використанням реактивів може бути необхідним проведення їхнього випробування на ідентичність і/або інше випробування.

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

10. Використані мікробіологічні середовища та штами слід дезінфікувати відповідно до стандартної методики і утилізувати таким чином, щоб запобігти перехресній контамінації. Слід встановити, задокументувати і обґрунтувати підтвердити результатами валідаційних випробувань термін придатності мікробіологічних середовищ при їх застосуванні.

11. Перед роботою з тваринами, використовуваними для проведення випробувань компонентів, матеріалів або препаратів, їх слід при необхідності утримувати в карантині. Тварин потрібно утримувати і контролювати таким чином, щоб забезпечити їх придатність для

запланованого використання. Тварини мають бути ідентифіковані; необхідно вести відповідні протоколи, що відтворюють історію їхнього використання.

## **7. Програма подальшого випробування стабільності**

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

2. Мета програми подальшого випробування стабільності полягає в тому, щоб контролювати продукцію протягом усього терміну її придатності та визначити, що препарат при зберіганні в зазначених у маркуванні умовах залишається (та можна очікувати, що залишиться) відповідним специфікаціям.

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

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

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

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

відповідні фізичні, хімічні, мікробіологічні та біологічні методи випробувань;

критерії прийнятності;

посилання на методи випробувань;

опис системи контейнер/закупорювальний засіб;

частоту випробувань (точки контролю у часі);

опис умов зберігання (слід використовувати стандартизовані ІСН умови для тривалого випробування стабільності<sup>1</sup>, що відповідають умовам, зазначеним у маркуванні препарату);

інші необхідні параметри, специфічні для даного ветеринарного препарату.

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

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

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

9. Результати подальшого випробування стабільності мають бути у розпорядженні ключового персоналу та особливо Уповноваженої(их) особи (осіб). Якщо подальше випробування стабільності здійснюється на іншій ділянці поза ділянкою виробництва нерозфасованої продукції або готової продукції, має бути письмова угода між сторонами-учасниками. Результати подальшого випробування стабільності мають бути в наявності на виробничій ділянці для перевірки з боку компетентного органу.

10. Невідповідність специфікаціям або значні нетипові тенденції слід досліджувати. Про будь-який підтверджений результат, що є за межами

специфікації, або про значну негативну тенденцію, що впливають на видачу Уповноваженою особою дозволу на реалізацію серії продукції, слід повідомити відповідні компетентні органи. Відповідно до вимог підрозділу 8 розділу II цих Правил, а також при консультації з відповідними компетентними органами слід розглянути можливі дії щодо серій, які знаходяться на ринку.

11. Слід вести у письмовому виді резюме всіх отриманих даних, у тому числі будь-яких проміжних висновків щодо програми. Таке резюме слід піддавати періодичному огляду.

## 7. ЗОВНІШНЯ (АУТСОРСИНГОВА) ДІЯЛЬНІСТЬ

### 1. Принцип

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

### 2. Загальні вимоги

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

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

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

### **3. Замовник**

1. Система якості замовника має включати контроль та огляд будь-якої зовнішньої (аутсорсингової) діяльності. Замовник несе основну відповідальність за наявність процедур, що забезпечують контроль за зовнішньою (аутсорсинговою) діяльністю. Ці процедури мають враховувати принципи управління ризиками для якості.

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

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

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

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

#### **4. Виконавець**

1. Виконавець повинен мати відповідні приміщення та обладнання, необхідні знання і досвід, а також компетентний персонал для задовільного виконання робіт, доручених замовником.

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

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

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

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

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

## **5. Контракт**

1. Між замовником і виконавцем має бути укладений контракт, в якому слід визначити їх взаємні зобов'язання та процедури передачі інформації, що пов'язані з зовнішньою (аутсорсинговою) діяльністю. Технічні аспекти контракту повинні складала компетентні особи, які мають відповідні знання щодо зовнішньої (аутсорсингової) діяльності та належної виробничої практики. Необхідно, щоб всі домовленості щодо зовнішньої (аутсорсингової) діяльності відповідали чинним регуляторним вимогам та реєстраційному досьє на відповідну продукцію, а також були погоджені обома сторонами.

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

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

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

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

6. У разі аналізу за контрактом виконавець підлягає інспектуванню з боку компетентного органу.

## 8. РЕКЛАМАЦІЇ, ДЕФЕКТИ ЯКОСТІ ТА ВІДКЛИКАННЯ ПРОДУКЦІЇ

### 1. Рекламації. Процедури обробки та розслідування рекламацій

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

ветеринарний препарат є шкідливим при звичайних умовах його застосування;

терапевтична ефективність є недостатньою;

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

якісний та кількісний склад не відповідає зазначеному в реєстраційному досьє;

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

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

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

4. Повинні бути в наявності письмові методики, що визначають дії, які потрібно вжити в тих випадках, коли отримана рекамація щодо можливо дефектної продукції, включаючи необхідність ухвалення рішення про відкликання.

5. Будь-яка рекамація, що стосується дефекту продукції, має бути запротокольована з усіма подробицями і старанно досліджена. Особа, відповідальна за контроль якості, як правило, повинна брати участь у вивченні таких проблем.

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

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

8. Записи про рекамації необхідно регулярно переглядати для виявлення специфічних або повторюваних проблем, що вимагають уваги і,

можливо, відкликання реалізованої продукції.

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

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

## **2. Відкликання продукції та інші дії для зниження ризику**

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

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

3. Необхідно, щоб дії щодо відкликання могли бути початі відразу й у будь-який час.

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

5. Протоколи дистрибуції мають бути легкодоступні для особи,

відповідальної за відкликання, і містити достатню інформацію про оптових торговців і безпосередньо замовників, які одержали продукцію, включаючи тих, що пов'язані з експортом продукції та постачанням зразків ветеринарних засобів.

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

7. Має бути запротокольований весь хід подій у процесі відкликання і виданий остаточний звіт, що містить співвідношення (баланс) між поставленою і повернутою кількістю продукції.

8. Регулярно слід оцінювати ефективність заходів щодо відкликань.

### **3. Аналіз основних причин і коригувальні та запобіжні дії**

1. Під час розслідування дефектів якості та з аналізу основних причин їх виникнення слід здійснювати на відповідному рівні. Якщо не можна визначити дійсну основну причину дефекту якості, слід приділити увагу виявленню найбільш ймовірних причин та розглянути їх.

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

3. У відповідь на дефект якості мають бути визначені і здійснені відповідні коригувальні та запобіжні дії. Ефективність таких дій слід перевіряти та оцінювати.

4. Щоб визначити специфічні або повторювані проблеми, що

потребують уваги, слід регулярно здійснювати огляд записів щодо дефектів якості та аналіз тенденцій.

## 9. САМОІНСПЕКЦІЯ

### 1. Принцип

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

### 2. Загальний механізм проведення самоінспекції

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

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

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

## III. ОКРЕМІ ВИМОГИ ДО ВИРОБНИЦТВА ВЕТЕРИНАРНИХ ПРЕПАРАТІВ.

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

## 1. Загальні вимоги

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## **2. Класифікація чистих приміщень та устаткування з чистим повітрям**

1. Чисті приміщення та устаткування з чистим повітрям слід класифікувати відповідно до стандарту ДСТУ ГОСТ ІСО 14644-1:2004N або EN ISO 14644-1. Встановлення класу слід чітко розмежувати із моніторингом навколишнього середовища при проведенні процесу. Максимально допустима кількість часток у повітрі для кожного класу наведена в таблиці 1.1.

**Таблиця 1.1**

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

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

3. Клас у експлуатованому стані може бути доказаний під час звичайної роботи, що моделює робочі операції, або у ході фасування поживних середовищ, як того вимагає моделювання “найгіршого випадку”. У стандарті EN ISO 14644-2 представлена інформація щодо випробувань для доказу постійної відповідності встановленому класу чистоти.

### **3. Моніторинг чистих приміщень та устаткування з чистим повітрям**

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

під час встановлення класу приміщення або устаткування з чистим повітрям.

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

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

4. Системи контролю повітря щодо часток мають складатися з незалежних лічильників часток; з системи послідовно розташованих точок відбору проб, приєднаних трубопроводом до єдиного лічильника часток;

або поєднувати ці два підходи. Обрані системи мають бути підходящими з огляду на розмір часток. Якщо застосовуються дистанційні системи відбору проб, слід приділити увагу довжині трубки та радіусам будь-яких загинів трубки з огляду на втрати часток у цій трубці. При виборі системи контролю слід також враховувати будь-який ризик зі сторони матеріалів, що використовують під час виробничих операцій, наприклад, живих організмів або радіофармацевтичних ветеринарних препаратів.

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

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

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

8. Моніторинг зон класу С та D при проведенні операцій слід здійснювати відповідно до принципів управління ризиком для якості. Вимоги до попереджувальної межі та межі, що вимагає вживання заходів, будуть залежати від характеру виконуваних операцій, однак має бути досягнутий рекомендований “період очищення”.

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

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

Таблиця 1.2

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

Таблиця 1.3

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

11. При виконанні операцій в асептичних умовах необхідно проводити частий контроль із використанням таких методів, як седиментація на пластини, відбір проб з об'єму повітря і з поверхонь (наприклад, за допомогою змивів і контактних пластин). Необхідно, щоб методи відбору проб, використовувані у експлуатованому стані, не завдавали шкоди захисту зони. Результати контролю мають бути

розглянуті при проведенні огляду документації протоколу серії для видачі Уповноваженою особою дозволу на випуск (реалізацію) готової продукції. Після критичних операцій потрібно проводити контроль поверхонь і персоналу. Слід також додатково здійснювати мікробіологічний контроль, коли не проводяться технологічні операції, наприклад, після валідації систем, очищення і санітарної обробки.

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

Таблиця 1.4

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

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

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

#### 4. Ізолююча технологія

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

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

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

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

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

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

## 5. Технологія видування / дозування / герметизації

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

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

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

4. Враховуючи особливості та специфіку цієї технології, необхідно приділяти особливу увагу принаймні нижченаведеному:

конструкції та кваліфікації обладнання;

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

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

навчанню оператора та його одягу;

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

## **6. Продукція, яку піддають кінцевій стерилізації**

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

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

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

## **7. Приготування в асептичних умовах**

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

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

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

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

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

## **8. Персонал**

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

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

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

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

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

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

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

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

8. Опис необхідного одягу для кожного класу наведено нижче.

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

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

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

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

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

## 9. Приміщення

1. У чистих зонах усі відкриті поверхні мають бути гладенькими, непроникними і непошкодженими, щоб звести до мінімуму утворення і накопичення часток або мікроорганізмів, а також дозволити багаторазово застосовувати очищувальні та при необхідності дезінфікуючі засоби.

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

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

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

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

мають бути забезпечені сифонами або водяними затворами для запобігання зворотному потоку.

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

7. Обоє дверей повітряного шлюзу не можуть бути відкриті одночасно. Для запобігання відчинянню в один і той же час більше одних дверей має працювати блокувальна система або система візуального і/або звукового попередження.

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

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

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

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

## **10. Обладнання**

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

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

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

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

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

## **11. Санітарія**

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

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

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

## 12. Обробка

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

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

3. Валідація після інактивації можуть бути розфасовані в тих же процесів, що проводяться в асептичних умовах, має включати випробування, що моделює процес, з використанням поживного середовища (фасування поживних середовищ). Поживне середовище слід вибирати з урахуванням лікарської форми препарату, а також селективності, прозорості, концентрації та придатності поживного середовища до стерилізації.

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

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

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

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

якщо наповнювали від 5000 до 10000 одиниць;

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

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

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

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

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

9. Джерела води, обладнання для обробки води й оброблену воду необхідно регулярно контролювати на хімічну і біологічну контамінацію, а також при необхідності на контамінацію ендотоксинами. Результати контролю і будь яких здійснених дій слід протоколювати.

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

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

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

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

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

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

16. Час між початком приготування розчинів та їх стерилізацією або стерилізуючою фільтрацією має бути мінімальним. Необхідно встановити

максимально допустимий час для кожного виду продукції з урахуванням її складу і затверджених способів зберігання.

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

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

19. Ефективність будь-якої нової процедури має бути підтверджена при валідації, яку необхідно регулярно повторювати згідно з графіком, що враховує експлуатаційні якості, а також при будь-якій значній зміні в процесі або обладнанні.

### 13. Стерилізація

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

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

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

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

4. Застосування біологічних індикаторів слід розглядати тільки як додатковий метод контролю стерилізації. Біологічні індикатори необхідно зберігати і використовувати відповідно до інструкцій виробника, а їх якість контролювати методами позитивного контролю. У випадку використання біологічних індикаторів необхідно вжити суворих заходів, які запобігають мікробній контамінації з самих індикаторів.

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

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

#### **14. Термічна стерилізація**

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

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

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

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

## **15. Вологий жар**

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

2. Об'єкти, які мають бути простерилізовані, крім продукції в герметичних контейнерах (первинних пакуваннях), мають бути загорнені в матеріал, що пропускає повітря і пар, але запобігає повторній контамінації після стерилізації. Всі частини завантаження мають знаходитися в контакті з стерилізуючим агентом при необхідній температурі протягом необхідного часу.

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

## **16. Сухий жар**

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

## **17. Стерилізація опроміненням**

1. Стерилізація опроміненням використовується, головним чином, для стерилізації матеріалів і продукції, що чутливі до нагрівання. Багато ветеринарних засобів і деяких пакувальних матеріалів чутливі до випромінювання, отже, цей метод допустимий тільки тоді, коли була експериментально підтверджена відсутність шкідливого впливу на продукцію.

2. Під час процесу стерилізації необхідно вимірювати дозу випромінювання. Для цих цілей доцільно використовувати дозиметри, показання яких не залежать від інтенсивності випромінювання, але забезпечують кількісну реєстрацію дози випромінювання, поглинену продукцією, що стерилізується. Дозиметри мають бути розміщені серед завантаження в достатній кількості і на достатньо близькій відстані один від одного, щоб гарантувати наявність дозиметрів у всіх місцях, що піддаються опроміненню. Пластмасові дозиметри слід застосовувати лише в межах терміну дії їх калібрування. Показання дозиметрів необхідно знімати протягом короткого відрізка часу після закінчення опромінення.

3. Для додаткового контролю можуть бути використані біологічні індикатори.

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

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

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

### **18. Стерилізація оксидом етилену**

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

2. Істотне значення має безпосередній контакт між газом і мікробними клітинами; необхідно вжити запобіжних заходів, які усувають можливість проникнення мікробів у матеріал, такий як кристали або сухий білок. Тип і кількість пакувальних матеріалів можуть істотно вплинути на процес.

3. Перед обробкою газом має бути забезпечена відповідність вологості і температури матеріалів вимогам процесу. Необхідний для цього час слід

привести у відповідність із протилежною вимогою – звести до мінімуму час перед стерилізацією.

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

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

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

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

1. Якщо можлива стерилізація в остаточному первинному пакуванні (*fi-nal container*), то одна фільтрація не може розглядатися як достатній спосіб. Беручи до уваги наявні в розпорядженні методи, слід надавати перевагу стерилізації паром. Якщо продукція не може бути простерилізована в остаточному первинному пакуванні, то розчини або рідини можуть бути профільтровані через стерильний фільтр із номінальним розміром пори 0,22 мкм (або менше) чи через фільтр з аналогічною спроможністю затримувати мікроорганізми в попередньо простерилізовані контейнери (первинні пакування). Такі фільтри можуть вилучати більшість бактерій і пліснявих грибів, але не усі віруси або

мікоплазми. Тому має бути розглянута можливість доповнення процесу фільтрації термічною обробкою певного ступеня.

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

3. Здатність фільтрів відокремлювати волокна має бути мінімальною.

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

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

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

## **20. Закінчення процесу виробництва стерильної продукції**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10. Заповнені контейнери (первинні пакування) з продукцією для парентерального введення необхідно контролювати поштучно на сторонні вклучення або інші дефекти. Якщо контроль проводиться візуально, то його слід здійснювати при відповідних і контрольованих умовах освітлення і фону. Оператори, які здійснюють контроль, мають регулярно проходити перевірку зору при необхідності в окулярах; при виконанні такого виду контролю слід надавати часті перерви. Якщо використовуються інші методи контролю, то процес має пройти валідацію, а експлуатаційні якості обладнання потрібно періодично перевіряти. Результати необхідно протоколювати.

## **21. Контроль якості**

1. Випробування готової продукції на стерильність необхідно розглядати тільки як завершальний етап у серії контрольних заходів, що

гарантують стерильність. Потрібно, щоб це випробування пройшло валідацію для кожної відповідної продукції.

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

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

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

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

## 2. ВИРОБНИЦТВО ВЕТЕРИНАРНИХ ІМУНОБІОЛОГІЧНИХ ЗАСОБІВ

### 1. Загальні вимоги

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

2. Внаслідок складності та різноманітності технології виготовлених препаратів, ветеринарні імунобіологічні засоби повинні бути особливо захищені від перехрестної контамінації. Враховуючи, що обсяг виробництва часто виявляється не значним, рекомендовано застосовувати на виробництво виготовлення продукції за принципом проведення кампаній. Також має бути захищеним навколишнє середовище, особливо

коли у виробництві використовують патогенні для людини біологічні агенти, то персонал повинен бути ретельно захищений.

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

## **2. Персонал**

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

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

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

4. Працівники повинні проходити регулярні медичне обстеження. У разі необхідності, персонал повинен бути вакцинований.

5. Співробітники з будь-якими змінами у стані здоров'я, що можуть несприятливо вплинути на якість продукції, повинні припинити роботу у виробничій зоні.

6. Мають бути вжиті відповідні заходи проти перенесення мікроорганізмів людьми за межі виробничої зони. У залежності від виду мікроорганізмів до таких заходів можуть відноситись повне переодягання і обов'язкове прийняття душу у санпропускнику перед виходом із виробничої зони.

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

8. Для запобігання перехрестної контамінації персонал повинен пересуватись із однієї зони в іншу із дотриманням правил, які виключають ризик контамінації. Ці правила повинні бути викладені в інструкціях. На протязі робочого часу персонал не повинен переходити із зон, де можлива контамінація живими мікроорганізмами або утримуються тварини, у приміщення, де працюють з іншими продуктами або мікроорганізмами. Якщо таких переміщень уникнути неможливо, персонал, залучений до такого виробництва, повинен виконувати чітко встановлені методики деконтамінації, у тому числі виконувати зміну одягу, взуття, і в міру необхідності приймати душ.

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

### **3. Приміщення**

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

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

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

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

5. Якщо виробництво ветеринарних імунобіологічних засобів знаходиться у цьому приміщенні, то інші операції з живими мікроорганізмами (зокрема, контроль якості, дослідження та діагностика) повинні виконуватись в окремих ізолюваних приміщеннях. Рівень ізоляції повинен залежати від патогенності даного виду мікроорганізмів та від того, чи був він класифікований як екзотичний. При виконанні

діагностичних операцій існує ризик внесення високо патогенних мікроорганізмів. Рівень ізоляції повинен відповідати усім вище перерахованим ризикам. Ізоляція може знадобитися також у випадках, коли контроль якості та інші операції проводяться у приміщеннях, що знаходяться поблизу виробничих зон.

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

відсутність прямого виходу вентилязованого повітря назовні;

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

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

Повітря, що виходить з виробничих зон, у яких відбувається робота з екзотичними мікроорганізмами, повинне проходити через два послідовно встановлені HEPA – фільтри. При цьому рециркуляція повітря між виробничими зонами не допускається.

На виробництві імунобіологічних ветеринарних препаратів повинні бути передбачені системи збору та дезінфекції рідких відходів, включаючи контамінований конденсат із стерилізаторів або біореакторів. Тверді

відходи, у тому числі трупи тварин, необхідно дезінфікувати, стерилізувати або спалювати. Контаміновані фільтри необхідно видаляти безпечним способом;

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

Для переміщення обладнання, приладів та матеріалів необхідно передбачати систему повітряних шлюзів, конструкція яких повинна запобігати руху контамінованого повітря робочої зони у зовнішню середу та ризик контамінації обладнання всередині шлюзу. Розмір шлюзу повинен дозволяти проводити ефективну деконтамінацію поверхні матеріалів, які переміщують;

У багатьох випадках для безпечного видалення відходів та подачі стерильних предметів необхідно використовувати прохідний автоклав;

Передавальні шлюзи та кімнати для перевдягання (санпропускники) повинні бути облаштовані блокуючими або іншими відповідними пристроями, які перешкожують одночасному відкриттю більш ніж однієї двері. У кімнати для перевдягання (санпропускники) необхідно подавати відфільтроване повітря такого самого рівня очищення, що і для виробничих зон. Вони повинні бути облаштовані системами видалення повітря, які забезпечать обмін повітря, незалежний від виробничих зон. Передавальні шлюзи повинні вентилюватись таким же чином, але допускається застосування шлюзів, що не вентилюються, та шлюзів, що облаштовані лише припливними системами.

7. Стадії технологічного процесу, при яких може відбуватись контамінація продукції, повинні виконуватись в окремих зонах. Особлива

обережність вимагається при роботі з тваринами та продуктами тваринного походження.

8. Операції з мікроорганізмами, які проявляють високу витривалість до дезінфекції (наприклад, спороутворюючі бактерії), до їх інактивації повинні проводитись в ізольованих зонах, спеціально призначених для проведення таких операцій.

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

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

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

12. Проектування виробничих зон повинно бути здійснено таким чином, щоб передбачити можливість проведення дезінфекції виробничих

зон у проміжках між виробничими циклами з використанням валідованих методів.

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

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

15. Доступ до виробничих зон можуть мати лише працівники, у яких є на це дозвіл. Необхідно мати чітку інструкцію щодо режиму доступу у виробничі зони.

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

#### **4. Обладнання**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

11. При необхідності перед використанням обладнання його потрібно стерилізувати. Стерилізацію бажано проводити насиченою парою під тиском. Інші методи стерилізації застосовуються у разі, якщо властивості обладнання не дозволяють використовувати насичений пар.

12. Обладнання, яке використовується для проведення технологічних процесів, повинно стерилізуватися або дезінфікуватися при переході від використання одного виду продукту до іншого.

13. Методи стерилізації повинні бути валідовані.

14. Конструкція обладнання та організація технологічного процесу повинні виключати можливість переплутання різних організмів або продуктів.

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

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

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

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

19. Завантаження ліофільних сушильних установок повинно відбуватись у чистій ізольованій зоні. Операції по розвантаженню ліофільної установки призводять до забруднення оточуючого середовища. По цій причині при використанні ліофільних сушильних установок, що відкриваються з однієї сторони, чисте приміщення повинне пройти деконтамінацію до переміщення у цю зону іншої серії продукції, за виключенням серій з однаковими організмами. Двохсторонні ліофільні

сушильні установки повинні стерилізуватись після кожного циклу виробництва, якщо тільки вони не відкриваються у чисту зону.

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

## **5. Тварини та приміщення для їх утримання (віварії)**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

8. Тварини, біологічні агенти та випробування, які проводяться, повинні бути чітко ідентифіковані у відповідності до встановленої системи

запобігання ризику переплутаними та з метою контролю усіх можливих видів небезпеки.

### **6. Дезінфекція. Утилізація відходів**

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

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

### **7. Виробництво**

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

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

### **8. Вихідна сировина та матеріали**

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

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

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

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

5. До того, як тканини і клітини будуть поставлені виробникові ветеринарного препарату, відповідальна особа установи з обробки тканин повинна дозволити їх випуск, після чого застосовують звичайний контроль вихідної сировини для ветеринарного препарату. Результати випробувань всіх тканин/клітин, що постачаються установою з обробки тканин, мають бути доступні виробникові ветеринарного препарату. Таку інформацію слід використовувати для відповідних рішень щодо розділення матеріалів та зберігання. Якщо виробництво має бути розпочато до отримання результатів випробувань від установи з обробки тканин, тканини і клітини можуть бути відправлені виробникові ветеринарного препарату за умови

наявності контролю для запобігання перехресній контамінації з тканинами і клітинами, що вже були дозволені до випуску відповідальною особою установи з обробки тканин;

6. Особливу увагу слід надати даним про систему забезпечення якості постачальника при оцінці відповідності джерел сировини та матеріалів, а також про об'єм випробувань, що вимагаються при проведенні вхідного контролю якості.

7. При наявності можливості, необхідно стерилізувати вихідну сировину термічним методом. Допускається використання також інші валідовані методи, наприклад, іонізуюче випромінювання.

## **9. Середовища**

1. Ростові властивості середовищ повинні заздалегідь підтверджуватись відповідним чином.

2. Потрібно надавати перевагу тому, щоб середовища стерилізувалися на місці або на лінії. Найкращим є метод термічної стерилізації. Всі додаткові речовини, що вводяться до стерильного біореактору, повинні бути теж стерильними.

## **10. Система посівних матеріалів та банків клітин**

1. Для запобігання небажаній зміні властивостей, яка може бути результатом частих пересівань або багатократних відтворень, виготовлення біологічних ветеринарних препаратів, що одержують із мікробних культур, клітинних культур або розмноженням в ембріонах і тваринах, має ґрунтуватися на системі головної та робочої посівних культур вірусів та/або банків клітин. Така система може бути незастосовною до всіх видів високотехнологічних ветеринарних препаратів.

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

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

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

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

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

7. Слід постійно протоколювати температуру зберігання, а при використанні рідкого азоту – контролювати його рівень. Відхилення від заданих меж, а також вжиті коригувальні й запобіжні дії необхідно протоколювати.

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

## **11. Принципи роботи**

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

2. При управлінні змінами на періодичній основі слід враховувати ефекти, у тому числі сумарні ефекти змін, внесених у процес, на якість, безпеку та ефективність готової продукції.

3. Стратегія контролю щодо внесення предметів і матеріалів у виробничі зони має бути заснована на принципах управління ризиками для якості. При веденні процесів в асептичних умовах внесення термостійких предметів та матеріалів у чисту зону або чисту/ізольовану зону бажано здійснювати через двосторонні автоклави або сухожарові шафи. Термолабільні предмети та матеріали слід вносити через повітряний шлюз з блокуванням дверей, де вони мають пройти ефективні процедури санітарної обробки поверхні. Дозволяється стерилізація предметів та матеріалів в інших місцях за умови, що їх упаковка містить кількість шарів, яка відповідає числу стадій для вступу в чисту зону, і що їх вносять

через шлюз з дотриманням відповідних заходів перестороги шляхом санітарної обробки поверхні.

4. Операції, що включають переміщення таких матеріалів, як стерильні середовища, культури або продукти, повинні проводитись у заздалегідь стерилізованих закритих системах. Якщо це неможливо, операції по переміщенню матеріалів повинні проводитись у ламінарному потоці повітря.

5. Під час технологічних процесів необхідно уникати або зводити до мінімуму утворення крапель або піни.

6. Аварійні розливи, особливо живих організмів, слід ліквідувати швидко та безпечно. Для кожного організму або групи організмів мають бути кваліфіковані заходи деконтамінації. Якщо використовують різні штами одного виду бактерій або дуже схожі віруси, валідацію процесу деконтамінації можна провести стосовно одного репрезентативного штаму за умови, що немає підстав вважати, що вони можуть суттєво відрізнятися за стійкістю до знезаражуючого(их) агента(ів).

7. Рідкі або тверді відходи, такі як шкарлупа після забору матеріалу з яєць, одноразові бутлі для культур, небажані культури або біологічні агенти необхідно стерилізувати або дезінфікувати перед їх видаленням із ізольованої зони.

8. Додавання матеріалів або культур у біореактори (ферментери) або інші посудини, а також відбір проб необхідно здійснювати в ретельно контрольованих умовах, щоб запобігти контамінації. Слід переконатися, що під час додавання або відбору проб посудини з'єднані правильно.

9. Може бути необхідним безперервний моніторинг деяких виробничих процесів (наприклад, ферментації); дані такого моніторингу мають становити частину протоколу серії. У разі безперервного культивування слід приділити особливу увагу вимогам контролю якості, що впливають з даного способу виробництва.

10. Центрифугування і змішування продукції може призводити до утворення аерозолів, тому необхідно проводити такі роботи в умовах ізоляції, щоб звести до мінімуму перехресну контамінацію.

11. Виробник повинен здійснювати ретельний контроль того, щоб у виробничу зону потрапляли лише ті предмети, матеріали, документація, які відносяться до продукції, що виробляється.

12. Виробник повинен приймати відповідні запобіжні заходи для запобігання контамінації або переплутування культур клітин або мікроорганізмів на протязі періоду інкубації. Необхідно затвердити методику очищення і дезінфекції інкубаторів. Контейнери, що знаходяться в інкубаторах, повинні бути чітко і ретельно марковані.

13. Якщо інактивацію вірусів або процес видалення здійснюють під час виробництва, мають бути вжиті заходи, щоб уникнути ризику повторної контамінації обробленої продукції з боку ще необробленої продукції.

14. Для продуктів, що інактивують шляхом додавання реагентів (наприклад, мікроорганізми у ході виробництва вакцин), процес має забезпечувати повну інактивацію живих організмів. На додаток до ретельного змішування культури та інактивуєчого реагенту слід приділити увагу обробці всіх поверхонь, що контактують з продукцією,

яка містить живу культуру та, при необхідності, передати продукцію в іншу ємність.

15. Ємності, що містять інактивованій продукт, не дозволяється відкривати. Із цих ємностей також не дозволяється відбирати проби у зонах, де містяться живі біологічні агенти. Усю наступну обробку інактивованих продуктів необхідно проводити у чистих зонах класів А та В або у закритому обладнанні, спеціально призначеному для інактивації продуктів.

16. Необхідно надавати особливого значення валідації методів стерилізації, дезинфекції, видалення вірусів та їх інактивації.

17. Наповнення первинної тари повинно проводитись на протязі якнайменшого проміжку часу після завершення виробничих операцій. Ємності з не розфасованою продукцією до початку операції наповнення, повинні бути герметично закриті, відповідним чином марковані і зберігатись при встановлених температурних параметрах.

18. Виробник повинен мати систему, яка забезпечує контроль цілісності та герметичності пакування після наповнення.

19. Флакони, що містять живі біологічні агенти, повинні бути закриті кришками таким чином, щоб виключити можливість контамінації іншої продукції або проникнення живих агентів до інших зон або у зовнішнє середовище.

20. Якщо між наповненням первинних упаковок, їх маркуванням та пакуванням з різних причин, проходить певний проміжок часу, виробник повинен розробити та затвердити процедури, які описують порядок зберігання немаркованої продукції для запобігання її переплутування та

забезпечити належні умови зберігання. Особливу увагу слід надавати зберіганню термолабільної та світлочутливої продукції. Виробник повинен встановити вимоги до температурного режиму зберігання проміжної продукції.

21. На кожній технологічній стадії необхідно проводити співставлення фактичного та очікуваного виходу продукції. Усі суттєві відхилення повинні бути розслідувані.

## **12. Контроль якості**

1. Для забезпечення стабільної якості імунобіологічних ветеринарних препаратів особливе значення має контроль у процесі виробництва. Види контролю, які мають вирішальне значення для оцінки якості (наприклад, контроль на відсутність вірусів), але можуть бути проведені по відношенню до готової продукції, повинні виконуватись на одній з попередніх стадій виробництва.

2. Для повторного проведення контролю якості серії продукції або підтвердження результатів такого контролю може виникнути необхідність зберігання достатнього об'єму зразків проміжної продукції при відповідних умовах.

3. Для високотехнологічних ветеринарних препаратів на основі клітин випробування на стерильність слід проводити із застосуванням вільних від антибіотиків культур клітин або банків клітин, щоб довести відсутність бактеріальної та грибової контамінації, а також забезпечити можливість виявлення організмів, вибагливих до поживних середовищ (якщо необхідно).

4. Процедура сертифікації серії та видачі Уповноваженою особою дозволу на випуск (реалізацію) може здійснюватися у два етапи (або більше):

оцінка призначеною особою протоколів виробництва серії, результатів моніторингу навколишнього середовища (за наявності), що мають охоплювати умови технологічного процесу, всіх відхилень від звичайних процедур та наявних результатів аналітичних випробувань для розгляду у рамках підготовки до попередньої сертифікації з боку Уповноваженої особи;

оцінка аналітичних випробувань готової продукції та наявність іншої інформації для остаточної сертифікації з боку Уповноваженої особи.

5. Має бути методика, де описані необхідні заходи (у тому числі, пов'язані з клінічним персоналом) у разі отримання результатів випробувань, що не відповідають вимогам специфікації. Такі випадки слід повністю розслідувати; мають бути вжиті та задокументовані відповідні коригувальні та запобіжні дії, щоб не допустити повторення таких випадків.

6. Слід здійснювати безперервну оцінку ефективності системи забезпечення якістю; відповідні протоколи необхідно зберігати таким чином, щоб можна було оцінити тенденції. Якщо випробування готової продукції неможливі внаслідок короткого терміну її зберігання, слід застосовувати альтернативні методи отримання еквівалентних даних, що дозволять провести попередню сертифікацію (наприклад, швидкі мікробіологічні методи).

7. Дуже важливим є точний та докладний опис всієї процедури видачі Уповноваженою особою дозволу на випуск (реалізацію), у тому числі стосовно відповідальності різних співробітників, що беруть участь в оцінці технологічного процесу та результатів аналітичних випробувань.

### 3. ВИРОБНИЦТВО ВЕТЕРИНАРНИХ ВЕТЕРИНАРНИХ ПРЕПАРАТІВ, ЩО МІСТЯТЬ ПЕНІЦИЛІНИ

#### 1. Загальні положення

1. Використання пеніцилінів у ветеринарії не становить такого ризику з точки зору гіперсенсibiliзації тварин, як у випадку їх використання людиною. Зареєстровані випадки гіперсенсibiliзації у коней та собак, були зумовлені іншими токсичними речовинами (наприклад, іонофорними антибіотиками для коней).

#### 2. Особливості виробництва

2. Ветеринарні препарати, що містять пеніциліни рекомендовано виготовляти у спеціально призначених ізольованих приміщеннях, за виключенням випадків, коли приміщення призначені тільки для виробництва лікарських засобів для ветеринарного застосування, але мають бути вжиті всі необхідні заходи по запобіганню перехресної контамінації.

3. У будь-якому випадку, при виробництві ветеринарних препаратів, що містять пеніциліни, виробник повинен прийняти усі необхідні заходи щодо запобіганню перехресної контамінації і безпеки персоналу у відповідності до вимог дійсних Правил.

4. При використанні спільних приміщень, виробництво продукції, що містить пеніциліни, повинно бути організовано за принципом проведення компаній з розподілом у часі циклів виробництва.

5. Для запобіганню перехресної контамінації, виробник повинен використовувати відповідні валідовані методи очищення та деконтамінації.

6. Збереження готової продукції повинно відповідати вимогам реєстраційного досьє та дійсним Правилам, особливо до дотримання температурного режиму збереження.

#### 4. ВИРОБНИЦТВО ВЕТЕРИНАРНИХ ПРЕПАРАТІВ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ

##### 1. Загальні положення

1. Цей підрозділ застосовується до вихідної сировини рослинного походження. “Вихідною сировиною” при виробництві ветеринарного препарату рослинного походження може бути лікарська рослина, рослинна субстанція (рослинна сировина) або рослинний препарат. Рослинна сировина має бути належної якості, а дані, що це підтверджують, мають бути надані виробнику рослинного препарату/лікарського засобу рослинного походження. Для забезпечення постійної якості рослинної сировини може знадобитися більш детальна інформація щодо виробництва сільськогосподарської продукції. Відбір насіння, умови культивування та збирання врожаю є важливими аспектами якості рослинної сировини та можуть впливати на постійність якості готового препарату.

##### 2. Приміщення та обладнання. Зони зберігання

1. Рослинні субстанції (рослинну сировину) слід зберігати в окремих зонах.

2. Зона зберігання має бути обладнана таким чином, щоб забезпечити захист від проникнення комах або тварин, особливо гризунів.

3. Необхідно вжити ефективних заходів щодо запобігання поширенню будь-яких таких тварин та мікроорганізмів, що потрапили разом із рослинною сировиною, щодо запобігання ферментації та росту плісняви, а також перехресній контамінації.

4. Слід використовувати різні закриті зони для карантину рослинної сировини, що надходить, та дозволеної (затвердженої) рослинної сировини.

5. Зона зберігання має бути добре вентиляваною; контейнери слід розміщати таким чином, щоб забезпечити вільну циркуляцію повітря.

6. Особливу увагу слід приділяти чистоті й належному обслуговуванню зон зберігання, особливо там, де утворюється пил.

7. Для зберігання рослинних субстанцій (рослинної сировини) та рослинних препаратів можуть бути потрібні особливі умови щодо вологості, температури і захисту від світла; такі умови необхідно забезпечувати і контролювати.

### **3. Виробнича зона**

1. Для полегшення очищення і попередження перехресної контамінації під час відбору проб, зважування, змішування та операцій з обробки рослинної сировини та рослинних препаратів, коли може утворюватися пил, необхідні особливі запобіжні заходи, наприклад, вилучення пилу, використання спеціально призначених приміщень тощо.

### **4. Обладнання**

1. Обладнання, фільтрувальні матеріали тощо, які використовують у виробничому процесі, мають бути сумісними з розчинником-екстрагентом для запобігання будь-якому виділенню або небажаній абсорбції субстанції, що можуть вплинути на продукцію.

## 5. Документація, специфікації на вихідні матеріали

1. Виробники ветеринарних лікарських засобів рослинного походження мають гарантувати, що вони використовують тільки такі вихідні матеріали рослинного походження, які вироблено відповідно до вимог належної виробничої практики і реєстраційного досьє. Слід мати наявності вичерпну документацію стосовно аудитів постачальників вихідних матеріалів рослинного походження, проведених або самим виробником ветеринарного препарату рослинного походження, або за його дорученням. “Аудиторський слід” стосовно діючих речовин є основоположним для якості вихідних матеріалів. Виробник має гарантувати, що постачальники рослинної сировини/препарату працюють відповідно до належної практики вирощування і збирання.

2. Специфікації на рослинну сировину мають містити:

наукову назву рослини відповідно до бінарної системи (род, вид, підвид/різновид, а також автор (наприклад, Linnaeus); за необхідності також слід надати іншу інформацію, що має відношення до справи, таку як назва культурного сорту рослини та хемотип;

докладні дані про походження рослини (країна або регіон зростання чи культивування, час збору, методи збору, ймовірно використовувані пестициди, можливе радіоактивне забруднення та ін.);

відомості про те, яку(і) частину(и) рослини використовують;

інформацію про спосіб сушіння, якщо використовують висушені рослини;

опис рослинної сировини та її макро- і мікроскопічної експертизи;

відомості про необхідні випробування на ідентичність, включаючи при необхідності, тести ідентифікації для інгредієнтів з відомою терапевтичною активністю або маркерів. Якщо рослинну сировину можна фальсифікувати/підмінити, то необхідні специфічні диференціальні тести. Для ідентифікації у розпорядженні має бути стандартний автентичний зразок;

вміст вологи у рослинній субстанції, що визначають відповідно до Європейської Фармакопеї, Державної Фармакопеї України чи іншої відповідної фармакопеї;

методики кількісного визначення компонентів із відомою терапевтичною активністю або, якщо необхідно, маркерів; методи, придатні для визначення можливої контамінації пестицидами та межі прийнятності відповідно до Європейської Фармакопеї, Державної Фармакопеї України чи іншої відповідної фармакопеї або, при відсутності у фармакопях, відповідний валідований метод, якщо не обґрунтовано інше;

методики випробувань для визначення грибкової і/або мікробної контамінації, контамінації мікотоксинами, інвазії паразитами, а також прийнятні межі, якщо необхідно;

методики випробувань на наявність токсичних металів, а також на ймовірні контамінанти і домішки;

методики випробувань на наявність сторонніх матеріалів;

будь-який інший додатковий тест відповідно до загальної статті Європейської Фармакопеї, Державної Фармакопеї України чи іншої відповідної фармакопеї щодо рослинних субстанцій або до окремої монографії на рослинну субстанцію, якщо необхідно.

Будь-яку проведену обробку для зниження грибкової/мікробної контамінації або іншої інвазії слід документувати. Необхідно мати в розпорядженні специфікації для таких процедур, які мають включати докладні відомості про процес і випробування, а також межі залишкової контамінації.

## **6. Технологічні інструкції**

1. В технологічних інструкціях мають бути описані різні операції, здійснювані з рослинною сировиною, такі, як очищення, сушіння, здрібнювання, просіювання із зазначенням часу і температур сушіння, а

також методів, що використовуються для контролю розмірів шматочків або часток.

2. Зокрема, мають бути письмові інструкції та протоколи, які гарантують, що кожний контейнер з рослинною сировиною перевірений з метою виявлення будь-якої фальсифікації/підміни або наявності сторонніх матеріалів, таких як шматочки металу або скла, частини тварин або їх екскременти, камінці, пісок та ін., або потерухи та ознак гниття.

3. У технологічних інструкціях також має бути описано надійне просіювання або інші методи вилучення сторонніх матеріалів та відповідні методики очищення/відбору матеріалу рослинного походження перед його зберіганням як дозволеної рослинної сировини або перед початком виробництва.

4. Що стосується виробництва рослинних препаратів, то інструкції мають містити докладні відомості про розчинник, час і температуру екстрагування, інформацію про будь-які стадії концентрування і використовувані способи.

## **7. Контроль якості**

1. Контроль вихідної сировини, зберігання та обробка набувають особливого значення при виробництві ветеринарних препаратів рослинного походження у зв'язку з їх непростим складом та змінним характером.

## **8. Відбір проб**

1. Беручи до уваги той факт, що лікарські рослини/рослинна сировина за природою є гетерогенними, відбір проб із них має здійснювати спеціально підготовлений персонал.

2. Необхідно, щоб був стандартний зразок рослинного матеріалу, особливо в тих випадках, коли рослинна сировина не описана в Європейській Фармакопеї, Державній Фармакопеї України чи іншій відповідній фармакопеї. Якщо використовують порошок, то потрібні зразки не подрібненої рослинної сировини.

3. Персонал відділу контролю якості повинен мати навички і досвід специфічної експертизи рослинної сировини, рослинних препаратів та/або ветеринарних препаратів рослинного походження для того, щоб уміти проводити випробування з ідентифікації і визначати фальсифікацію, наявність росту грибів, інвазії, неоднорідність поставленої сировини тощо.

4. Ідентичність і якість рослинної сировини, рослинних препаратів і ветеринарних лікарських засобів рослинного походження слід визначати згідно з відповідними настановами з якості та зі специфікаціями на ветеринарні препарати рослинного походження і на традиційні ветеринарні препарати рослинного походження, а також, якщо необхідно, відповідно до окремих монографій Європейської Фармакопеї, Державної Фармакопеї України чи іншої відповідної фармакопеї.

## 5. ВИРОБНИЦТВО РІДИН, КРЕМІВ ТА МАЗЕЙ ДЛЯ ВЕТЕРИНАРНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

### 1. Загальні положення

1. При виробництві рідин, кремів, мазей та інших м'яких ветеринарних засобів існує особливо великий ризик мікробної та іншої контамінації. Отже, необхідні особливі заходи для запобігання будь-якого забруднення. М'які ветеринарні препарати мають специфічні реологічні властивості і у більшості випадків є гетерогенними дисперсними системами. Тому особливу увагу слід приділяти правильному веденню технологічного процесу, обладнанню, що застосовується, і температурним

режимам зберігання продукції, щоб уникнути неоднорідності через нерівномірний розподіл компонентів, утворення газових емульсій, дестабілізації дисперсних систем.

## **2. Приміщення та обладнання**

1. Для виготовлення і транспортування продукції з метою її захисту від контамінації рекомендується використання закритих систем. Виробничі зони, де продукція або відкриті контейнери не захищені від впливу навколишнього середовища, як правило, слід ефективно вентилувати відфільтрованим повітрям.

2. Ємності, контейнери, трубопроводи і насоси мають бути сконструйовані та установлені таким чином, щоб їх легко було очищати і при необхідності піддавати санітарній обробці. Зокрема, у конструкції обладнання необхідно звести до мінімуму «мертві» зони або ділянки, у яких могли б накопичуватися залишки продукції, створюючи середовище для розмноження мікроорганізмів.

3. По можливості, слід уникати використання скляної апаратури. Частина обладнання, що контактує із продукцією, як правило, мають бути виготовлені з високоякісної неіржавіючої сталі.

## **3. Технологічний процес**

1. Необхідно встановлювати і контролювати якість використовуваної води щодо хімічної і мікробіологічної чистоти. При обслуговуванні систем водопостачання необхідно виявляти обережність для запобігання ризику розмноження мікроорганізмів.

2. Після будь-якої хімічної санітарної обробки систем водопостачання потрібно проводити їх промивання згідно з методикою, що пройшла валідацію, яка забезпечує ефективне вилучення дезінфікуючого засобу.

3. Якість матеріалів, отриманих у ємностях “in bulk”, необхідно перевіряти перед тим, як вони будуть завантажені в ємності для зберігання.

4. При транспортуванні матеріалів по трубопроводах необхідно забезпечити їх доставку точно за місцем призначення.

5. Матеріали (картон, дерев'яні стружки та ін.), від яких можливе відділення волокон або інших забруднювальних речовин, не мають знаходитися в зонах, де продукція або чисті контейнери не захищені від впливу навколишнього середовища.

6. Під час фасування необхідно забезпечити збереження однорідності сумішей, суспензій тощо. Процеси змішування і фасування мають пройти валідацію. Для гарантування збереження однорідності особлива ретельність необхідна на початку та у кінці процесу фасування, а також після перерв у роботі.

7. Якщо не розфасовану продукцію негайно не фасують, а готову продукцію негайно не пакують, то слід встановити максимальні терміни й умови їх зберігання і суворо їх дотримуватись.

## 6. ВИРОБНИЦТВО ВЕТЕРИНАРНИХ ПРЕПАРАТІВ ПРОТИ ЕКТОПАРАЗИТІВ

### 1. Загальні положення

1. Препарати проти ектопаразитів відносяться до антипаразитарних засобів, що призначені для зовнішнього застосування на тваринах.

Антипаразитарні засоби включають препарати проти блох, кліщів, корости та інших збудників захворювань

## **2. Особливості виробництва**

1. Ветеринарні препарати проти ектопаразитів можуть виготовлятися та фасуватись у зонах, призначених для виготовлення пестицидів за принципом кампаній розподілених у часі циклів виробництва. Однак у цих виробничих приміщеннях не повинні виготовлятися інші види препаратів для ветеринарного застосування.

## **3. Запобігання перехресній контамінації**

1. Для запобігання перехресній контамінації, виробник повинен використовувати відповідні валідовані методи очищення. Необхідно приймати заходи по забезпеченню безпечного зберігання протипаразитарних засобів для ветеринарного застосування у відповідності до вимог дійсних Правил.

## **7. ВИРОБНИЦТВО ДОБАВОК ДО ЛІКАРСЬКИХ КОРМІВ.**

### **ОСОБЛИВОСТІ ВИРОБНИЦТВА**

#### **1. Загальні положення**

1. В цьому підрозділі вживаються такі терміни:

Лікарські корми – будь-яка суміш ветеринарного (их) препарату (их) і корму (ів), що випускається у готовому виді та призначена для годування тварин без подальшої обробки, яка розглядається як ветеринарний препарат завдяки своїм лікувальним або профілактичним якостям.

2. Добавки до лікарських кормів (премікс) (pre-mix) – будь-які ветеринарні препарати, виготовлені заздалегідь для подальшого використання у виробництві лікарських кормів.

3. Виробництво добавок до лікарських кормів, що вимагає використання великої кількості рослинного матеріалу приваблює комах і гризунів. Для боротьби з ними слід проводити регулярну обробку приміщень. Виробничі приміщення та зони збереження інгредієнтів лікарських кормів слід регулярно перевіряти на наявність паразитів та шкідників і вживати профілактичних заходів. При виробництві добавок до лікарських кормів утворюється велика кількість пилу, тому особливу увагу слід приділяти необхідності засобам очистки та заходам запобігання перехресної контамінації.

## **2. Запобігання перехресній контамінації**

1. Для запобігання перехресній контамінації, рекомендовано виконання таких заходів:

встановлення герметично захищених транспортних систем та пиловловлювачів. Поряд з використанням такого обладнання, слід регулярно і ретельно проводити очистку виробничого обладнання та приміщень;

виробництво добавок слід проводити у спеціально призначених для цього зонах, винесених за межі основних виробничих приміщень. Якщо це не можливо, такі виробничі дільниці слід оточувати буферними зонами для зведення до мінімуму ризику контамінації інших виробничих зон.

2. Стадії технологічного процесу, що можуть мати суттєвий негативний вплив на якість продукції, слід проводити ретельно до вимог технологічної документації. Технологічні процеси слід регулярно валідувати.

## **8. ВІДБІР ПРОБ ВИХІДНОЇ СИРОВИНИ ТА ПАКУВАЛЬНИХ МАТЕРІАЛІВ**

### **1. Загальні положення**

1. Відбір проб є важливою операцією, при якій відбирається лише невелика частина серії. Обґрунтовані висновки щодо ідентичності всієї серії не можуть ґрунтуватися на випробуваннях, проведених на нерепрезентативних пробах. Таким чином, правильний відбір проб є невід'ємною частиною системи забезпечення якості.

## **2. Персонал**

1. Персонал, який проводить відбір проб, повинен пройти початкове навчання та в подальшому регулярно навчатися дисциплінам, що мають відношення до правильного відбору проб. Таке навчання має включати:

плани відбору проб;

письмові методики з відбору проб;

технічні прийоми та обладнання для відбору проб;

ризик перехресної контамінації;

застережні заходи щодо нестабільних і/або стерильних речовин;

важливість візуального огляду зовнішнього вигляду матеріалів, тари та етикеток;

важливість протоколювання будь-яких непередбачених або незвичайних обставин.

## **3. Вихідна сировина**

1. Ідентичність усієї серії вихідної сировини, як правило, може бути гарантована лише тоді, коли окремі проби були відібрані з усіх ємностей, і випробування на ідентичність проведене для кожної проби. Допускається відбирати проби лише з частини ємностей, якщо розроблена методика, яка пройшла валідацію і гарантує, що жодна ємність із вихідною сировиною не була неправильно маркована.

2. При такій валідації слід враховувати принаймні наступні аспекти:

характер і статус виробника і постачальника, а також їх розуміння вимог належної виробничої практики у промисловості ветеринарних препаратів;

систему забезпечення якості виробника вихідної сировини;  
умови виробництва, при яких вихідну сировину виготовляють і контролюють;  
природу вихідної сировини і ветеринарних засобів, для виробництва яких її буде використано.

3. При такій системі методика, що пройшла валідацію, звільняє від необхідності проведення випробувань для ідентифікації вихідної сировини в кожній ємності, яка надходить і може бути прийнята для:

вихідної сировини, що надходить від одного виробника або з одного заводу;

вихідної сировини, що надходить безпосередньо від виробника в його упаковці, якщо є впевненість у її достовірності, та якщо проводяться регулярні аудити системи забезпечення якості виробника покупцем (виробником ветеринарного препарату) або офіційно акредитованим органом.

Така методика не може задовільно пройти валідацію і бути прийнята для:

вихідної сировини, що постачається посередником, таким як брокери, коли виробник невідомий або не піддається аудиту;

вихідної сировини, що використовується для виготовлення парентеральних ветеринарних препаратів.

4. Якість серії вихідної сировини може бути оцінена при відборі та випробуванні репрезентативної проби. З цією метою можуть бути використані проби, відібрані для ідентифікаційних випробувань. Кількість проб, відібраних для приготування репрезентативної проби, має бути визначена статистично і зазначена в плані відбору проб. Кількість окремих проб, що можуть бути змішані для формування складової проби, також має бути визначена з урахуванням природи матеріалу, відомостей про постачальника й однорідності складової проби.

#### **4. Пакувальні матеріали**

1. У плані відбору проб пакувальних матеріалів має бути враховане принаймні нижчезазначене: отримана кількість, необхідна якість, характер матеріалу (наприклад, первинний пакувальний матеріал і/або друкований пакувальний матеріал), способи виготовлення, а також відомості про систему забезпечення якості виробника пакувальних матеріалів, що ґрунтуються на результатах аудитів. Кількість проб, що відбирають, має бути визначена статистично і зазначена в плані відбору проб.

### **9. КВАЛІФІКАЦІЯ І ВАЛІДАЦІЯ**

#### **1. Загальні положення**

1. У цьому підрозділі описані принципи кваліфікації і валідації, що застосовуються до виробництва ветеринарних препаратів. Згідно з вимогами належної виробничої практики, виробники повинні визначити, яка робота з валідації необхідна для підтвердження контролю критичних аспектів конкретних операцій, що проводяться ними. Значні зміни, що вносяться в технічні засоби, обладнання та процеси, які можуть вплинути на якість продукції, мають пройти валідацію. Для визначення галузі проведення й обсягу валідації слід використовувати підхід, заснований на оцінюванні ризиків.

#### **2. Планування валідації**

1. Усю діяльність щодо валідації слід планувати. Ключові елементи програми валідації слід чітко визначити та задокументувати в основному плані валідації (*validation master plan – VMP*) або у відповідних документах.

2. Основний план валідації має бути узагальнюючим документом, лаконічним, точним і чітким.

3. Основний план валідації має містити щонайменше таку інформацію:

політика валідації;

організаційна структура діяльності щодо валідації;

короткий опис технічних засобів, систем, обладнання та процесів, що відлягають валідації;

форма документації. Форма, яку слід використовувати для протоколів і звітів;

планування та складання графіка валідації;

контроль змін;

посилання на існуючі документи.

4. У разі великих проектів може виникнути необхідність складання окремих планів валідації.

### **3. Документація**

1. Слід розробити письмовий протокол із вказівками, яким чином буде проведена кваліфікація і валідація. Такий протокол має бути перевірений і затверджений. У протоколі мають бути зазначені критичні етапи та критерії прийнятності.

2. Має бути підготовлений звіт із перехресними посиланнями на протокол кваліфікації і/або валідації, що узагальнює отримані результати та містить коментарі щодо будь-яких помічених відхилень і висновки, включаючи рекомендовані зміни, необхідні для виправлення недоліків. Будь-які зміни, внесені до плану, наведеному у протоколі, слід документувати з відповідним обґрунтуванням.

### **4. Кваліфікація проекту**

1. Першим елементом валідації нових технічних засобів, систем або обладнання може бути кваліфікація проекту (*Design Qualification – DQ*).

2. Слід довести та задокументувати відповідність проекту вимогам належної виробничої практики.

### **5. Кваліфікація монтажу**

1. Кваліфікацію монтажу (*Installation Qualification – IQ*) слід проводити для нових або модифікованих технічних засобів, систем і обладнання.

2. Кваліфікація монтажу має включати наступні елементи (але не обмежуватися ними):

перевірку монтажу обладнання, трубопроводів, допоміжних систем і приладів на відповідність діючим технічним кресленням і специфікаціям;

підбір та зіставлення інструкцій постачальника з експлуатації і роботи, а також вимог до технічного обслуговування;

вимоги до калібрування;

верифікацію матеріалів, використаних в конструкціях.

### **6. Кваліфікація функціонування**

1. Кваліфікація функціонування (*Operational Qualification – OQ*) має відбуватися після кваліфікації монтажу.

2. Кваліфікація функціонування повинна включати наступні елементи (але не обмежуватися ними):

випробування, розроблені на підставі знань про процеси, системи й обладнання;

випробування, що включають умову чи ряд умов, що охоплюють верхню та нижню межі робочих параметрів, які іноді відносять до умов “найгіршого випадку”.

3. Успішне завершення кваліфікації функціонування має сприяти остаточному оформленню методик калібрування, проведення робіт по

очищенню, навчання операторів, а також вимог до профілактичного технічного обслуговування. Це дозволить в установленому порядку “випустити” технічні засоби, системи й обладнання.

## **7. Кваліфікація експлуатаційних властивостей**

1. Кваліфікація експлуатаційних властивостей (*Performance Qualification* – PQ) має відбуватися після успішного завершення кваліфікації монтажу та кваліфікації функціонування.

2. Кваліфікація експлуатаційних властивостей має включати наступні елементи (але не обмежуватися ними):

випробування з використанням матеріалів, що застосовують у виробництві, замінників з аналогічними властивостями або моделюючого препарату, розроблені на підставі знань про процес, а також про технічні засоби, системи чи обладнання;

випробування, що включають умову або ряд умов, які охоплюють верхню та нижню межі робочих параметрів.

3. Хоча кваліфікація експлуатаційних властивостей (PQ) описана як окремий вид діяльності, у деяких випадках доцільно проводити її разом із кваліфікацією функціонування (OQ).

## **8. Кваліфікація встановлених (використовуваних) технічних засобів, систем та обладнання**

1. Необхідно мати дані, які обґрунтовують і підтверджують робочі параметри та межі для критичних змін обладнання, що експлуатується. Крім того, слід задокументувати процедури з калібрування, очищення, профілактичного технічного обслуговування та експлуатації, навчання операторів, а також вести протоколи за цими видами діяльності.

## **9. Валідація процесу**

1. Вимоги та принципи, стисло викладені в цьому додатку, застосовні до виробництва лікарських форм. Вони поширюються на первинну валідацію нових процесів, подальшу валідацію змінених процесів і ревалідацію.

2. Валідація процесу, як правило, має бути завершена до дистрибуції та продажу ветеринарного препарату (перспективна валідація). У виняткових випадках, коли така валідація неможлива, потрібно валідувати процеси під час серійного виробництва (супутня валідація). Процеси, які вже проводилися протягом деякого часу, також підлягають валідації (ретроспективна валідація).

3. Технічні засоби, системи й обладнання, що використовуються, мають бути кваліфіковані, а аналітичні методи випробувань – валідовані. Персонал, що бере участь у роботі з валідації, повинен бути відповідним чином навчений.

4. Слід проводити періодичну оцінку технічних засобів, систем, обладнання і процесів для підтвердження того, що вони продовжують функціонувати затвердженим чином.

## **10. Перспективна валідація**

1. Перспективна валідація має включати наступні елементи (але не обмежуватися ними):

короткий опис процесу;

коротке зведення критичних етапів процесу, що підлягають дослідженню;

перелік обладнання/технічних засобів, що використовуються (включаючи вимірювальне/контролююче/реєструюче обладнання), а також статус їх калібрування;

специфікації на готову продукцію при випуску;  
перелік аналітичних методів, якщо необхідно;  
пропоновані точки контролю в процесі виробництва та критерії прийнятності;

за необхідності додаткові випробування, які слід провести, разом із критеріями прийнятності й аналітичною валідацією;

план відбору проб;

методи реєстрації та оцінки результатів;

функції та обов'язки;

пропонований часовий графік.

2. За допомогою встановленого процесу (використовуючи компоненти, що відповідають специфікаціям) можна виготовити ряд серій готової продукції за рутинних умов. Теоретично кількість виконаних виробничих циклів і зроблених спостережень має бути достатньою, щоб дозволити встановити звичайну міру варіації і тенденції, а також забезпечити необхідну кількість даних для оцінки. Звичайно допускається, що для належної валідації процесу достатні три послідовні серії/цикли в межах остаточно узгоджених параметрів.

3. Серії, виготовлені для валідації процесу, мають бути такого ж розміру, що і серії, які плануються для промислового виробництва.

4. Якщо передбачається продаж чи постачання серій, виготовлених при валідації, то умови, за яких вони виготовлені, мають цілком відповідати реєстраційному досьє та вимогам належної виробничої практики, включаючи задовільний результат валідації.

## **11. Супутня валідація**

1. У виняткових випадках допускається не завершувати програму валідації до початку серійного виробництва.

2. Рішення щодо проведення супутньої валідації має бути обґрунтоване, задокументоване та затверджене уповноваженим персоналом.

3. Вимоги до документації для супутньої валідації є такими ж, як і вимоги, встановлені для перспективної валідації.

## **12. Ретроспективна валідація**

1. Ретроспективна валідація застосовується лише для добре відпрацьованих процесів і є неприйнятною, якщо недавно були внесені зміни до складу препарату, робочих методик або обладнання.

2. Валідація таких процесів має засновуватися на ретроспективних даних. Необхідним етапом є складання спеціального протоколу та звіту з результатів огляду даних із подальшою видачею висновку та рекомендацій.

3. Джерела даних для такої валідації мають включати (але не обмежуватися ними): протоколи обробки та пакування серії, діаграми контролю процесу, журнали технічного обслуговування, протоколи заміни персоналу, дослідження можливостей процесу, дані про готову продукцію, в тому числі таблиці, що відображають тенденції, а також результати вивчення стабільності при зберіганні.

4. Серії, обрані для ретроспективної валідації, мають бути репрезентативними для всіх серій, виготовлених протягом періоду, що перевіряється, включаючи всі серії, що не відповідають специфікаціям; їх кількість має бути достатньою для доказу постійності процесу. Щоб ретроспективно затвердити процес, можуть знадобитися додаткові

випробування архівних зразків для отримання необхідної кількості або необхідного виду даних.

5. При ретроспективній валідації для оцінки постійності процесу, як правило, слід вивчити дані для 10-30 послідовних серій, проте за наявності відповідного обґрунтування кількість досліджуваних серій може бути зменшена.

### **13. Валідація очищення**

1. Валідацію очищення слід проводити для того, щоб підтвердити ефективність процедури очищення. Обґрунтування вибраних меж для залишків препарату, що переносяться, миючих засобів, а також мікробної контамінації має логічно обґрунтуватися на властивостях матеріалів, що застосовуються. Межі мають бути такими, щоб їх можна було досягти і перевірити.

2. Для виявлення залишків або забруднювальних речовин слід використовувати валідовані аналітичні методи. Межа виявлення для кожного аналітичного методу має бути достатньою для того, щоб визначити встановлений допустимий рівень залишку або забруднювальної речовини.

3. Як правило, необхідно проводити валідацію лише процедур очищення поверхонь обладнання, що контактують з продукцією. Проте слід приділяти увагу і ділянкам, що не контактують із продукцією. Відрізки часу між використанням і очищенням, а також між очищенням і повторним використанням обладнання мають бути валідовані. Необхідно визначити час і способи очищення.

4. Для процедур очищення, пов'язаних із дуже схожими препаратами та процесами, вважається допустимим вибрати репрезентативний ряд

схожих препаратів і процесів. У таких випадках можна провести одне валідаційне дослідження з використанням підходу “найгірший випадок”, при якому враховані всі критичні питання.

5. Для доказу того, що спосіб валідований, як правило, слід тричі послідовно виконати процедуру очищення і показати, що всі спроби виявилися успішними.

6. Практика “випробовувати доти, доки не буде чисто” не вважається альтернативою валідації очищення.

7. Якщо речовини, що видаляються, є токсичними чи небезпечними, то як виняток замість них можна використати продукти, що моделюють фізико-хімічні властивості таких речовин.

#### **14. Контроль змін**

1. Необхідно мати письмові методики з описом дій, які слід вжити, якщо передбачається зміна вихідної сировини, компонентів препарату, технологічного обладнання, навколишнього середовища (або ділянки), способу виробництва або методу випробування чи будь-яка інша зміна, яка може вплинути на якість продукції або відтворюваність процесу. Процедури контролю змін мають забезпечити отримання достатньої кількості даних для підтвердження того, що змінений процес дозволяє отримувати продукцію бажаної якості, яка відповідає затвердженим специфікаціям.

2. Усі зміни, які можуть вплинути на якість продукції чи відтворюваність процесу, необхідно в установленому порядку задокументувати та затвердити. Необхідно оцінити можливий вплив зміни технічних засобів, систем і обладнання на продукцію, у тому числі

провести аналіз ризиків. Слід визначити необхідність і обсяг рекваліфікації і ревалідації.

## **15. Ревалідація**

1. Слід проводити періодичну оцінку технічних засобів, систем, обладнання та процесів, включаючи очищення, для підтвердження, що вони залишаються в тому стані, який був затверджений. Якщо у технічні засоби, системи, обладнання та процеси не було внесено значних змін, то для ревалідації необхідно провести перевірку, що доводить їх відповідність встановленим вимогам.

## **10. СЕРТИФІКАЦІЯ УПОВНОВАЖЕНОЮ ОСОБОЮ ТА ВИПУСК СЕРІЙ**

### **1. Загальні положення**

1. Кожна серія готової продукції перед випуском для продажу на ринок України або для поставки на експорт, має бути сертифікована Уповноваженою особою. Мета такої сертифікації – гарантувати:

що серія була вироблена і перевірена згідно вимогам реєстраційного досьє на даний препарат, принципам і правилам GMP ЄС або належної виробничої практики іншої країни, що визнані еквівалентними за угодою про взаємне визнання, та будь-яким іншим відповідним законодавчим вимогам;

що у разі потреби дослідити дефект або відкликати серію можуть бути легко ідентифіковані Уповноваженою особою, що сертифікувала серію, і відповідні протоколи.

2. Виробництво серії ветеринарних препаратів, включаючи випробування з контролю якості, здійснюють по стадіях, які можуть виконуватися на різних ділянках і різними виробниками. Кожна стадія має бути виготовлена відповідно до реєстраційного досьє на препарат, згідно з належною виробничою практикою і законодавством України або

відповідної держави ЄС, що повинна враховувати Уповноважена особа, яка сертифікує серію готової продукції перед випуском для продажу.

3. В умовах промислового виробництва, як правило, одна Уповноважена особа не має нагоди ретельно вивчити кожну стадію виробництва. Отже, Уповноважена особа, яка сертифікує серію готової продукції, може частково довіряти повідомленням і рішенням інших осіб. Заздалегідь Уповноважена особа має упевнитися в обґрунтованості такого довір'я або виходячи з особистого досвіду, або на підставі підтвердження іншими Уповноваженими особами в рамках прийнятої системи забезпечення якості.

4. Якщо деякі стадії виробництва здійснюються в третій країні, то все одно діє вимога, згідно з якою виробництво і випробування мають відповідати реєстраційному досьє на препарат, виробник повинен пройти атестацію суб'єктів господарювання, які здійснюють виробництво ветеринарних препаратів, а також при виробництві необхідно дотримуватись правил належної виробничої практики.

5. Різні стадії виробництва, ввезення, випробувань і зберігання однієї серії готової продукції перед її випуском можуть здійснюватися на різних ділянках. На кожній такій ділянці має бути проведена атестація суб'єктів господарювання, які здійснюють виробництво ветеринарних препаратів та на ділянці повинна бути, принаймні одна Уповноважена особа. Проте належне виробництво конкретної серії продукції, незалежно від числа задіяних ділянок, має знаходитися під загальним контролем Уповноваженої особи, яка сертифікує цю серію готової продукції перед випуском.

6. Уповноважена особа, яка сертифікує серію готової продукції перед випуском, може при цьому спиратися на власне знання всіх

застосовуваних технічних засобів і процедур, рівня кваліфікації осіб, що мають відношення до справи, а також системи якості, в рамках якої вони працюють.

7. Уповноважена особа може також покладатися на підтвердження відповідності проміжних стадій виробництва, видане однією або декількома Уповноваженими особами в рамках прийнятої системи забезпечення якості.

8. Таке підтвердження, що видається іншими Уповноваженими особами, має бути документовано з вказівкою, з яких питань видано підтвердження. Вживані для виконання цієї задачі систематичні заходи мають бути вказані в письмовій угоді.

9. Уповноважена особа, яка сертифікує серію готової продукції, повинна гарантувати, що заходи, вказані у вищезазначеній угоді, виконуються. Форма такої угоди має відповідати взаємостосункам сторін. Наприклад, вона може бути стандартною робочою методикою компанії або офіційним контрактом між різними компаніями, навіть якщо вони входять до тієї самої групи.

10. Угода має містити зобов'язання сторони-постачальника нерозфасованої або проміжної продукції повідомляти одержувача (одержувачів) про будь-які відхилення, результати випробувань, що виходять за межі, вказані в специфікації, невідповідності належної виробничої практики, розслідування, рекламації та інші питання, які повинна брати до уваги Уповноважена особа, відповідальна за сертифікацію серії готової продукції.

11. Які б конкретні заходи не були проведені при сертифікації і випуску серій, завжди має бути можливість негайно ідентифікувати і

відкликати всі препарати, які могли б представляти небезпеку внаслідок дефекту якості в серії.

## **2. Обов'язки Уповноваженої особи**

1. Перед сертифікацією серії до її випуску Уповноважена особа, керуючись наведеними вище положеннями, зобов'язана переконатися в дотриманні, як мінімум, таких вимог:

серія продукції і її виробництво відповідають реєстраційному досьє;

виробництво здійснюється відповідно до норм належної виробничої практики або, у разі серії, імпортованої з третьої країни, – відповідно до норм належної виробничої практики, еквівалентних GMP ЄС;

основні процеси виробництва і випробувань валідовані; враховані реальні умови технологічного процесу і виробничі протоколи;

будь-які відхилення або заплановані зміни в технологічному процесі або контролі якості санкціоновані уповноваженими особами, відповідно до діючої системи забезпечення якості;

всі необхідні перевірки і випробування були виконані, включаючи будь-який додатковий відбір проб, інспекцію, випробування або перевірки, обумовлені відхиленнями або плановими змінами;

вся необхідна документація про виробництво і контроль якості складена і затверджена уповноваженим персоналом;

всі аудити проведені відповідно до вимог системи забезпечення якості;

крім того, Уповноважена особа має враховувати всі інші відомі їй чинники, що мають відношення до якості серії.

2. Уповноважена особа може мати додаткові обов'язки згідно національному законодавству або адміністративним процедурам.

3. Уповноважена особа зобов'язана актуалізувати свої знання і досвід з огляду на досягнення науково-технічного прогресу і враховувати зміни в управлінні якістю, що мають відношення до продукції, яку вона має сертифікувати.

4. Якщо Уповноваженій особі потрібно сертифікувати серію продукції, тип якої є для неї незнайомим (наприклад, в зв'язку з тим що виробник, на якого працює Уповноважена особа, ввів новий асортимент продукції), то вона повинна, перш за все, гарантувати, що володіє відповідними знаннями і досвідом, необхідними для виконання цього обов'язку.

## 11. ВИПУСК ЗА ПАРАМЕТРАМИ

### 1. Загальні положення

1. Випуск за параметрами («*Parametric Release*»), що використовується в цьому додатку, засновано на визначенні, запропонованому Європейською організацією з якості (*European Organization for Quality*): “Система випуску, яка дає гарантію, що продукція має необхідну якість, на підставі інформації, отриманої під час виробничого процесу, а також на підставі відповідності певним вимогам GMP, що стосуються випуску за параметрами”.

2. Випуск за параметрами має відповідати основним вимогам належної виробничої практики та додаткам викладеними в цих Правилах.

3. Визнано, що всеосяжний комплекс випробувань і контрольних операцій, що проводяться в процесі виробництва, може забезпечити більшу гарантію відповідності готової продукції специфікації, ніж випробування готової продукції.

4. Випуск за параметрами може бути санкціонований щодо деяких спеціальних параметрів як альтернатива рутинному випробуванню готової продукції. Санкціонувати випуск за параметрами, відмовляти в ньому чи анулювати вже отриманий дозвіл повинні спільно особи, які відповідають за оцінку продукції, разом з інспекторами з GMP.

## **2. Випуск за параметрами для стерильної продукції**

1. У цьому додатку розглядається лише та сторона випуску за параметрами, яка стосується рутинного випуску готової продукції без проведення випробування на стерильність. Виключення випробування на стерильність може бути обґрунтованим лише за наявності даних, які доводять, що заздалегідь визначені, досягнуті і валідовані умови стерилізації.

2. Випробування на стерильність дає можливість виявити лише значні порушення в системі гарантування стерильності, що обумовлено статистичними обмеженнями методу.

3. Випуск за параметрами може бути санкціонований, якщо дані, які доводять правильність обробки серії, самі по собі дають достатню гарантію того, що розроблений і валідований для забезпечення стерильності продукції процес справді був здійснений.

4. Випуск за параметрами може бути затверджений лише для препаратів, що піддаються кінцевій стерилізації в остаточному первинному пакованні.

5. Для випуску за параметрами можуть бути розглянуті методи стерилізації, що передбачаються відповідно до вимог Європейської Фармакопеї або Державної Фармакопеї України або іншої відповідної

фармакопеї з використанням пари, сухого жару та іонізуючого випромінювання.

6. Малоймовірно, щоб випуск за параметрами міг бути визнаний придатним для абсолютно нового препарату, оскільки частину критеріїв прийнятності мають складати задовільні результати випробувань на стерильність протягом певного періоду. Можливі випадки, коли дані випробування на стерильність, вже наявні для інших препаратів, можна вважати достатніми для нового препарату, в який внесена лише незначна зміна з точки зору гарантії стерильності.

7. Слід проаналізувати систему гарантування стерильності, зосередивши увагу на оцінці ризику випуску нестерильної продукції.

8. Попередній досвід виробництва має свідчити про належне дотримання виробником вимог належної виробничої практики.

9. При оцінці відповідності вимогам належної виробничої практики слід брати до уваги попередній досвід виробництва препаратів, які виявилися не стерильними, а також результати випробувань на стерильність препарату, що розглядається, разом із даними про препарати, що обробляються відповідно до тієї ж або аналогічної системи гарантування стерильності.

10. На дільниці виробництва та стерилізації, як правило, мають бути кваліфікований інженер, який має досвід роботи, пов'язаної із забезпеченням стерильності, та кваліфікований мікробіолог.

11. Відповідна розробка препарату та первинна валідація мають гарантувати, що за будь-яких умов цілісність системи буде збережена.

12. Система контролю змін має передбачати їх аналіз персоналом із забезпечення стерильності.

13. Має бути система контролю мікробіологічної контамінації препарату перед стерилізацією.

14. Слід виключити можливість плутанини між продукцією, що зазнала стерилізації, та нестерилізованою продукцією. Така гарантія може бути забезпечена за допомогою фізичного розподілу або валідованих електронних систем.

15. Протоколи стерилізації слід перевіряти на відповідність специфікації за допомогою не менш ніж двох незалежних систем контролю. Такий контроль можуть здійснювати дві людини або можна також використовувати валідовану комп'ютерну систему із залученням однієї людини.

16. Перед випуском кожної серії препарату слід додатково підтвердити, що:

виконані всі планові роботи з технічного обслуговування і рутинні перевірки використовуваного стерилізатора;

усі роботи з ремонту та модифікації затверджені інженером із забезпечення стерильності та мікробіологом;

уся апаратура була прокалібрована;

стерилізатор на поточний момент валідований щодо даного завантаження продукції на стерилізацію.

17. Видане санкціонування на випуск за параметрами, рішення про випуск або відбракування серії, мають ґрунтуватись на затверджених специфікаціях.

Невідповідність специфікації для випуску за параметрами не можна визнати не дійсною при успішному випробуванні на стерильність.

## 12. КОНТРОЛЬНІ ТА АРХІВНІ ЗРАЗКИ

### 1. Загальні вимоги

1. Ці вимоги до Правил з належної виробничої практики ветеринарних препаратів надають керівні вказівки щодо відбору і зберігання контрольних зразків вихідної сировини, пакувальних матеріалів або готової продукції і архівних зразків готової продукції. Зразки зберігають для:

забезпечення аналітичних випробувань;  
дослідження стабільності препаратів.

2. Зразки, таким чином, можуть бути поділені на дві категорії:

контрольний зразок (*Reference sample*): зразок з серії вихідної сировини, пакувального матеріалу або готової продукції, який зберігають з метою аналізу при необхідності, що виникає протягом терміну зберігання серії, якої це стосується. Якщо дозволяє стабільність, слід зберігати контрольні зразки з критичних проміжних стадій (наприклад тих, що потребують аналітичних випробувань) або проміжних продуктів, які поставляють за межі контролю виробника;

архівний зразок (*Retention sample*): зразок повністю упакованої одиниці з серії готової продукції. Його зберігають в цілях ідентифікації. Наприклад, протягом терміну зберігання серії, якої це стосується, може знадобитися показ зразка або пакування, маркування, листка-вкладиша (інструкції по застосуванню), номери серії, дати закінчення терміну придатності. Можуть бути виняткові обставини, коли ця вимога може бути дотримана без зберігання дублікатів зразків, наприклад, якщо невеликі серії упаковують для різних ринків або при виробництві дуже дорогих ветеринарних препаратів.

3. Для готової продукції у багатьох випадках контрольні та архівні зразки будуть представлені однаково, тобто, як повністю упаковані одиниці. В таких випадках контрольні та архівні зразки слід розглядати як взаємозамінні.

4. У виробника, імпортера або на дільниці з видачі Уповноваженою особою дозволу на випуск (реалізацію) серії мають зберігатися контрольні та/або архівні зразки від кожної серії готової продукції, а у виробника – контрольні зразки від кожної серії вихідної сировини та/або проміжної продукції. На кожній дільниці з пакування слід зберігати контрольні зразки від кожної серії первинних пакувальних матеріалів і друкованих матеріалів. Може бути прийнятною наявність друкованих матеріалів як частини контрольних та/або архівних зразків готової продукції.

5. Контрольні та/або архівні зразки є частиною протоколу серії готової продукції або вихідної сировини і можуть бути оцінені у випадку, наприклад, рекламаций щодо якості лікарської форми, запитів щодо відповідності реєстраційному досьє, запитів з приводу маркування/пакування або звіту з ветеринарного фармаконадзора.

6. Слід зберігати протоколи простежуваності зразків; вони мають бути доступні для огляду компетентними органами.

## **2. Тривалість зберігання**

1. Контрольні та архівні зразки від кожної серії готової продукції слід зберігати щонайменше один рік після закінчення терміну придатності. Контрольний зразок має бути упакований в його первинне пакування або в пакування з того ж матеріалу, що і первинний контейнер, в якому препарат знаходиться на ринку.

2. За винятком випадків, коли чинним законодавством України передбачений більш тривалий термін, зразки вихідної сировини (окрім розчинників, газів або води, використовуваних у виробничому процесі) слід зберігати щонайменше два роки після випуску препарату. Цей період може бути скорочений, якщо термін стабільності матеріалу (речовини), як вказано у відповідній специфікації, менший. Пакувальні матеріали слід зберігати протягом терміну зберігання готової продукції, якої це стосується.

### **3. Кількість контрольних та архівних зразків**

1. Контрольний зразок має бути достатнього розміру, який дозволяє проведення щонайменше двох повних аналітичних досліджень серії відповідно до документів реєстраційного досьє, оцінених і затверджених відповідним компетентним органом/органами. Якщо необхідний такий аналіз, то кожний раз при проведенні аналітичних випробувань слід використовувати нерозкриті пакування. Будь-яке запропоноване виключення цієї умови має бути обґрунтовано за згодою з компетентного органу.

2. Необхідно виконувати чинні вимоги щодо кількості контрольних зразків і, при необхідності, архівних зразків.

3. Контрольні зразки мають бути репрезентативними для серії вихідної сировини, проміжної продукції або готової продукції, з якої вони відібрані. Також можуть бути відібрані інші зразки для контролю самих напружених етапів процесу (наприклад, початку або кінця процесу). Якщо серію пакують за допомогою двох або більше окремих операцій з пакування, щонайменше, по одному архівному зразку має бути відібрано на кожній окремій пакувальній операції. Будь-яке запропоноване виключення цієї умови має бути обґрунтовано за згодою з компетентним органом.

4. Необхідно забезпечити, щоб всі необхідні аналітичні матеріали і обладнання були наявними (або були легко доступні) для проведення всіх наведених в специфікації випробувань ще один рік після закінчення терміну придатності останньої виробленої серії.

#### **4. Умови зберігання**

1. Умови зберігання мають відповідати реєстраційному досьє (наприклад, зберігання при низькій температурі, якщо необхідно).

#### **5. Письмові угоди**

1. Якщо власник реєстраційного посвідчення не є одночасно юридичною особою, що представляє ділянку (ділянки), відповідальну(і) за випуск серії в Україні, обов'язок по відбору і зберігання контрольних/архівних зразків має бути визначений в письмовій угоді між двома сторонами відповідно до Правил з належної виробничої практики. Це також стосується випадків, коли будь-яка діяльність з виробництва або випуску серії проводиться не на тій ділянці, що несе загальну відповідальність за серію на ринку України; в письмовій угоді мають бути визначені домовленості між кожною з ділянок щодо відбору і зберігання контрольних та архівних зразків.

2. Уповноважена особа, яка сертифікує серію для продажу, повинна гарантувати, що всі відповідні контрольні та архівні зразки доступні протягом відповідного часу. При необхідності всі угоди відносно такого доступу мають бути визначені в письмовій угоді.

3. Якщо більше однієї ділянки бере участь у виробництві готової продукції, наявність письмових угод є ключовою умовою для управління відбором і розташуванням контрольних та архівних зразків.

## **6. Контрольні зразки – загальні положення**

1. Контрольні зразки існують в цілях аналізу, отже, вони мають бути легко доступні для лабораторії з валідованою методологією. Для вихідної сировини, що використовується для вироблених в Україні ветеринарних лікарських засобів, таким місцем зберігання зразків є початкова ділянка виробництва готової продукції.

2. Контрольні зразки вихідної сировини і пакувальних матеріалів слід зберігати на тій ділянці, на якій вони використовуються при виробництві препарату.

## **7. Архівні зразки – загальні положення**

1. Архівні зразки мають представляти серію готових ветеринарних препаратів в тому вигляді, в якому вони постачаються дистриб'юторами в Україну і можуть знадобитися для аналізу з метою підтвердження характеристик для відповідності реєстраційному досьє або законодавчим положенням України. Отже, архівні зразки у будь-якому випадку мають знаходитися в Україні. Їх бажано зберігати на ділянці, де знаходиться Уповноважена особа, що сертифікує серію готової продукції.

2. Архівні зразки слід зберігати в приміщеннях виробника з метою забезпечення швидкого доступу компетентного органу.

3. Якщо більш однієї виробничої ділянки в Україні беруть участь у виробництві/імпорті/пакуванні/випробуванні/видачі **Уповноваженою особою** дозволу на випуск (реалізацію) серії відповідного препарату, відповідальність за відбір і зберігання архівних зразків має бути визначена в письмовій угоді між всіма сторонами, що беруть у цьому участь.

## **8. Контрольні та архівні зразки препаратів, що паралельно імпортують/постачають**

1. Якщо вторинне пакування не розкривають, необхідно зберігати тільки пакувальний матеріал, оскільки ризику переплутування продукції не існує, або він незначний.

2. Якщо вторинне пакування розкривають, наприклад, для заміни картонної пачки або листка-вкладиша (інструкції по застосуванню), один контрольний зразок, що містить препарат, має бути відібраний після операції з пакування, оскільки існує ризик переплутування продукції під час процесу комплектування. Важливо мати нагоду щоб швидко встановити, хто відповідальний у разі переплутування (початковий виробник або пакувальник препаратів, що паралельно імпортують), що може вплинути на масштаб відкликання продукції у такому випадку.

## **9. Контрольні та архівні зразки у разі припинення роботи виробника**

1. Якщо виробник припиняє роботу, а ліцензія на виробництво припиняє дію або анулюється, можливо, що на ринку залишаться багато серій ветеринарних препаратів, виготовлених цим виробником, з терміном придатності, який ще не минув. Для тих серій, що залишаються на ринку, виробник повинен скласти детальні угоди для передачі контрольних та архівних зразків (а також відповідної документації з належної виробничої практики) на уповноважену дільницю зі зберігання. Виробник має запевнити компетентний орган стосовно того, що угоди щодо зберігання є задовільними, а зразки, за необхідності, можуть бути легко доступні і проаналізовані.

2. Якщо виробника немає на місці для складання необхідних угод, це може бути делеговано іншому виробнику. Власник реєстраційного посвідчення несе відповідальність за таке делегування і за надання всієї необхідної інформації до компетентного органу. Крім того, власник реєстраційного посвідчення повинен консультуватися з

компетентним органом України, на ринку якої знаходиться серія з неминувим терміном придатності, щодо придатності пропонуванних угод відносно зберігання контрольних та архівних зразків.

3. Ці вимоги застосовні також у разі припинення роботи виробника, що знаходиться поза Україною. В таких випадках імпортер несе особливу відповідальність за забезпечення того, що задовільні угоди мають місце і що проведені консультації з компетентним органом.

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

**О.О. Альшанова**