

**1436****ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA<sup>1)</sup>**

z dnia 2 października 2006 r.

**w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania**

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

- <sup>1)</sup> Minister Zdrowia kieruje działem administracji rządowej — zdrowie, na podstawie § 1 ust. 2 rozporządzenia Prezesa Rady Ministrów z dnia 18 lipca 2006 r. w sprawie szczegółowego zakresu działania Ministra Zdrowia (Dz. U. Nr 131, poz. 924).
- <sup>2)</sup> Zmiany tekstu jednolitego wymienionej ustawy zostały ogłoszone w Dz. U. z 2004 r. Nr 69, poz. 625, Nr 91, poz. 877, Nr 92, poz. 882, Nr 93, poz. 896, Nr 173, poz. 1808, Nr 210, poz. 2135 i Nr 273, poz. 2703, z 2005 r. Nr 94, poz. 787, Nr 163, poz. 1362, Nr 179, poz. 1485 i Nr 184, poz. 1539 oraz z 2006 r. Nr 170, poz. 1217 i Nr 171, poz. 1225.

§ 1. Rozporządzenie określa:

- 1) ogólne wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania,
- 2) szczegółowe wymagania Dobrej Praktyki Wytwarzania zawarte w załączniku do rozporządzenia — których spełnienie jest warunkiem uzyskania zezwolenia na wytwarzanie lub zezwolenia na import produktów leczniczych.

§ 2. Wytwórca może zastosować inne niż określone w załączniku do rozporządzenia, alternatywne metody zapewnienia jakości, w szczególności w odniesieniu do nowych rozwiązań i nowych technik, jeżeli zostaną one zwalidowane i pozwolą uzyskać zapewnienie jakości na poziomie równoważnym ze szczegółowymi wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania określonymi w załączniku do rozporządzenia.

§ 3. Użyte w rozporządzeniu określenia oznaczają:

- 1) analiza ryzyka (risk analysis) — metodę oceny i opisu parametrów krytycznych dla funkcjonowania wyposażenia lub procesu;
- 2) bank komórek (cell bank)/system banku komórek (cell bank system) — system, w którym kolejne serie produktu są wytwarzane z hodowli komórek pochodzących z tego samego, macierzystego banku komórek;
- 3) bilans (reconciliation) — porównanie teoretycznej i rzeczywiście wytworzonej ilości materiału lub produktu, z uwzględnieniem dopuszczalnych tolerancji wynikających z normalnej zmienności procesu;
- 4) biogenerator (biogenerator) — system zamknięty, taki jak fermentator, do którego wprowadzane są czynniki biologiczne wraz z innymi materiałami po to, aby wpłynąć na ich powielanie się lub wytworzenie przez nie innych substancji poprzez reakcję z tymi materiałami; biogeneratory są zwykle wyposażone w urządzenia służące do regulacji, kontroli, łączenia, dodawania materiałów lub usuwania materiałów;
- 5) butla gazowa (cylinder) — zbiornik ciśnieniowy dający się transportować, o pojemności mierzonej ilością wody, nieprzekraczającej 150 litrów; określenie „butla” oznacza również „wiązkę butli” lub „pakiet butli”, tam gdzie to ma zastosowanie;
- 6) cysterna (tanker) — zbiornik ciśnieniowy zamocowany na pojeździe do transportu gazów skroplonych lub kriogenicznych;
- 7) czynniki biologiczne (biological agents) — mikroorganizmy, w tym mikroorganizmy modyfikowane genetycznie, hodowle komórkowe oraz pasożyty jelitowe i wewnątrzkomórkowe, zarówno patogene, jak i niepatogene;
- 8) data powtórnego (ponownego) badania (retest date) — termin, kiedy materiał powinien być ponownie zbadany w celu sprawdzenia, czy jest nadal przydatny do użycia;
- 9) dostarczanie (shipping) — operację pakowania w celu wyeksportowania i wysyłki zamówionych badanych produktów leczniczych;
- 10) dział jakości (zapewnienia i kontroli jakości) (quality unit) — jednostkę organizacyjną przedsiębiorstwa, strukturalnie i funkcjonalnie niezależną od produkcji, pełniącą funkcje zapewnienia jakości i kontroli jakości; funkcję tę może pełnić również wyznaczona osoba albo grupa osób, w zależności od wielkości i struktury organizacyjnej przedsiębiorstwa;
- 11) gaz (gas) — substancję lub mieszaninę substancji, która pozostaje całkowicie w fazie gazowej pod ciśnieniem 1.013 bara (101,325 kPa) w temperaturze 15 °C lub ma prężność pary przekraczającą 3 bary (300 kPa) w temperaturze 50 °C (ISO 10286);
- 12) gaz kriogeniczny (cryogenic gas) — gaz, który pod ciśnieniem 1.013 bara ulega skropleniu w temperaturze poniżej minus 150 °C;
- 13) gaz medyczny (medicinal gas) — gaz lub mieszaninę gazów, które zostały zakwalifikowane jako produkt leczniczy, przeznaczone do podawania pacjentom w celach terapeutycznych, diagnostycznych lub profilaktycznych osiągniętych poprzez działanie farmakologiczne;
- 14) gaz skroplony (liquified gas) — gaz, który wtłoczony do pojemnika pod ciśnieniem zewnętrznym jest częściowo ciekły (stanowi układ dwufazowy „gaz nad cieczą”) w temperaturze minus 50 °C;
- 15) gaz sprężony (compressed gas) — gaz, który wtłoczony do pojemnika pod ciśnieniem zewnętrznym, pozostaje całkowicie w stanie gazowym, w temperaturze minus 50 °C (ISO 10286);
- 16) gaz w ilościach masowych (bulk gas) — gaz przeznaczony do zastosowań medycznych, który został poddany wszystkim procesom z wyjątkiem napełniania pojemników końcowych;
- 17) hodowla komórek (cell culture) — rezultat wzrostu *in vitro* komórek wyizolowanych z organizmu wielokomórkowego;
- 18) hodowla macierzysta (master seed lot) — szczep mikroorganizmów dystrybuowany z jednego zbiornika do pojemników podczas pojedynczej operacji, w sposób zapewniający jednorodność i stabilność oraz zapobiegający zanieczyszczeniom; hodowla macierzysta w formie płynnej jest zwykle przechowywana w temperaturze minus 70 °C, a liofilizat hodowli macierzystej — w temperaturze, która zapewnia stabilność;
- 19) hydrauliczna próba ciśnieniowa (hydrostatic pressure test) — badanie wykonywane ze względów bezpieczeństwa, wymagane przez obowiązujące przepisy, potwierdzające, że butle lub zbiorniki wytrzymują wysokie ciśnienie;
- 20) importer (importer) — podmiot, który uzyskał zezwolenie na import produktów leczniczych;

- 21) instalacja do rozdzielania składników powietrza (air separation plant) — instalację, która rozdziela powietrze atmosferyczne na tlen, azot i argon w procesie oczyszczania, sprężania, chłodzenia, skraplania i destylacji;
- 22) jałowość (sterility) — brak obecności żywych organizmów; warunki przeprowadzania badań jałowości są podane w Farmakopei Europejskiej lub Farmakopei Polskiej;
- 23) kalibracja (calibration) — wykazanie, że dany przyrząd lub urządzenie daje wyniki w określonym zakresie, poprzez ich porównanie z wynikami uzyskanymi w trakcie badania substancji referencyjnych lub porównanie z identyfikowalnymi standardami we właściwym zakresie pomiarowym;
- 24) kod randomizacyjny (randomisation code) — wyszczególnienie, w którym zostało zidentyfikowane leczenie przydzielone każdemu uczestnikowi w procesie randomizacji;
- 25) kontrola jakości (quality control, QC) — wykonywanie badań lub testów w celu sprawdzenia, czy badany materiał spełnia wymagania odpowiedniej specyfikacji;
- 26) kontrola procesu (in-process control or process control) — czynności kontrolne obejmujące monitorowanie i, jeśli to właściwe, korygowanie procesu wytwarzania w celu zapewnienia, że produkt pośredni lub substancja czynna odpowiada wymaganiom własnej specyfikacji;
- 27) kontrola zmian (change control) — formalny system, w ramach którego wykwalifikowani przedstawiciele odpowiednich dyscyplin nauki przeglądają proponowane lub faktyczne zmiany, które mogą wpłynąć na status zwalidowanych obiektów, systemów, urządzeń lub procesów; jego celem jest określenie potrzeby działań zapewniających i dokumentujących utrzymanie systemu w stanie zwalidowanym;
- 28) krew (blood) — pełną krew pobraną od pojedynczego dawcy i przetworzoną albo do przetoczenia, albo do dalszego wytwarzania;
- 29) kryteria akceptacji (acceptance criteria) — limity ilościowe, zakresy lub inne odpowiednie pomiary pozwalające na zaakceptowanie wyników badań;
- 30) krytyczny (critical) — etapy procesu, warunki procesu, wymagane badania lub inne, istotne parametry lub elementy, które muszą być kontrolowane w oparciu o wyznaczone kryteria;
- 31) kwalifikacja (qualification) — działanie mające na celu wykazanie i udokumentowanie, że urządzenia lub instalacje pomocnicze są odpowiednio zainstalowane, pracują właściwie, a ich działanie rzeczywiście prowadzi do uzyskania oczekiwanych wyników; kwalifikacja jest częścią walidacji, lecz poszczególne, pojedyncze etapy kwalifikacji nie stanowią procesu walidacji;
- 32) kwalifikacja instalacyjna (installation qualification IQ) — udokumentowaną weryfikację stwierdzającą, że obiekty, systemy i urządzenia, zainstalowane lub zmodyfikowane, są zgodne z zatwierdzonym projektem i zaleceniami producenta;
- 33) kwalifikacja operacyjna (operational qualification OQ) — udokumentowaną weryfikację stwierdzającą, że obiekty, systemy i urządzenia, zainstalowane lub zmodyfikowane, funkcjonują tak, jak zamierzono, w przewidywanych zakresach operacyjnych;
- 34) kwalifikacja procesowa (performance qualification PQ) — udokumentowaną weryfikację stwierdzającą, że obiekty, systemy i urządzenia jako całość działają skutecznie i w sposób powtarzalny w odniesieniu do zatwierdzonego procesu i specyfikacji produktu;
- 35) kwalifikacja projektu (design qualification DQ) — udokumentowaną weryfikację stwierdzającą, że proponowany projekt obiektów, systemów i urządzeń jest odpowiedni do zamierzonego celu;
- 36) kwarantanna (quarantine) — przechowywanie oddzielonych fizycznie lub administracyjnie materiałów lub produktów w okresie oczekiwania na decyzję o ich zwolnieniu lub odrzuceniu;
- 37) limit alarmowy (alert limit) — ustalone kryteria służące wczesnemu ostrzeganiu o potencjalnym odchyleniu od prawidłowych warunków, które mogą nie być wystarczającą podstawą do zdecydowanych działań naprawczych, ale wymagają badań następczych;
- 38) limit działania (action limit) — ustalone kryteria, których przekroczenie wymaga podjęcia niezwłocznych działań następczych i naprawczych;
- 39) macierzysty bank komórek (master cell bank) — hodowlę (w pełni określoną) komórek rozdzielonych do poszczególnych pojemników w trakcie pojedynczej operacji, poddawanych wspólnie obróbce w taki sposób, by zapewnić ich stabilność; macierzysty bank komórek zwykle jest przechowywany w temperaturze minus 70 °C lub niższej;
- 40) maksymalne teoretyczne zanieczyszczenie resztkowe (maximum theoretical residual impurity) — zanieczyszczenie gazu pochodzące z poprzedniego napełnienia i pozostające po przygotowaniu butli do napełnienia; obliczenie maksymalnego teoretycznego zanieczyszczenia resztkowego jest możliwe jedynie dla gazów sprężonych przy założeniu, że te gazy zachowują się jak gazy doskonałe;
- 41) materiał (material) — termin ogólny używany do określenia surowców (materiały wyjściowe, odczynniki, rozpuszczalniki), materiałów pomocniczych, produktów pośrednich, substancji czynnych oraz materiałów opakowaniowych i informacyjnych;
- 42) materiał opakowaniowy (packaging material) — materiał użyty do pakowania produktu leczniczego;

- go, z wyjątkiem opakowań zbiorczych używanych do transportu i wysyłki; materiały opakowaniowe dzielą się na bezpośrednie i zewnętrzne, w zależności od tego czy mają one bezpośrednio stykać się z produktem, czy nie;
- 43) materiał symulujący produkt (simulated product) — materiał wykazujący zbliżone właściwości fizyczne i, jeśli ma to zastosowanie, właściwości chemiczne (na przykład lepkość, wielkość cząsteczki, pH i tym podobne) do produktu poddawane walidacji; w wielu przypadkach właściwości te mogą być spełnione przez placebo produktu;
- 44) materiał wyjściowy (starting material) — substancję użytą do wytwarzania produktu leczniczego, z wyłączeniem materiałów opakowaniowych;
- 45) materiały pomocnicze (process aids) — materiały, z wyłączeniem rozpuszczalników, używane podczas prowadzenia procesu wytwarzania produktu pośredniego lub substancji czynnej, które same nie uczestniczą w reakcji chemicznej lub biologicznej (na przykład filtry, węgiel aktywowany, i tym podobne);
- 46) napełnianie pożywką (media fill) — metodę oceny aseptyczności procesu z użyciem podłoża wzrostowego dla mikroorganizmów;
- 47) naczynie kriogeniczne (cryogenic vessel) — stacjonarny lub ruchomy, izolowany termicznie zbiornik ciśnieniowy, przeznaczony do przechowywania gazów skroplonych lub kriogenicznych; gaz usuwany jest z naczynia w stanie gazowym lub ciekłym;
- 48) najgorszy przypadek (worst case) — warunek lub zespół warunków obejmujący górne i dolne limity procesów oraz okoliczności, które w ramach standardowych procedur operacyjnych stwarzają największe ryzyko niepowodzenia dla produktu lub procesu w porównaniu z warunkami idealnymi; warunki te nie muszą powodować powstania wadliwego produktu lub wadliwego przebiegu procesu;
- 49) numer serii (lub numer szarży) (batch number or lot number) — unikalną kombinację liczb, liter lub symboli, która identyfikuje serię (lub szarżę) i umożliwia odtworzenie historii produkcji i dystrybucji danej serii (lub szarży);
- 50) obszar czysty (clean area) — obszar o ustalonym sposobie kontroli zanieczyszczeń cząstkami i drobnoustrojami w środowisku, zbudowany i użytkowany w sposób ograniczający wprowadzanie, powstawanie i gromadzenie się zanieczyszczeń;
- 51) obszar czysty/zabezpieczony (clean/contained area) — obszar zbudowany i użytkowany w sposób spełniający równocześnie wymagania dla obszaru czystego i obszaru zabezpieczonego;
- 52) obszar kontrolowany (controlled area) — obszar zbudowany i użytkowany w sposób umożliwiający kontrolowanie ilości wprowadzanych potencjalnych zanieczyszczeń (o parametrach wystarczających dla klasy czystości D) i ograniczanie skutków przypadkowego wydostania się żywych organizmów do otoczenia;
- 53) obszar zabezpieczony (contained area) — obszar zbudowany i użytkowany w sposób zapobiegający zanieczyszczeniu środowiska zewnętrznego przez czynniki biologiczne znajdujące się wewnątrz obszaru, wyposażony w odpowiednie urządzenia do uzdatniania i filtracji powietrza wylotowego;
- 54) ochrona pośrednia (secondary containment) — ochronę, która zapobiega wydostaniu się czynnika biologicznego lub innej substancji do otoczenia zewnętrznego albo do innych pomieszczeń roboczych;
- 55) obciążenie biologiczne (bioburden) — ilość i rodzaj (przypadkowych lub nieprzypadkowych) drobnoustrojów, obecnych w surowcach, materiałach wyjściowych do produkcji substancji czynnej, w produktach pośrednich lub w substancjach czynnych;
- 56) ochrona bezpośrednia (primary containment) — ochronę, która zapobiega wydostaniu się czynnika biologicznego lub innej substancji do bezpośredniego otoczenia przestrzeni roboczej, wymagającą stosowania pomieszczeń z odpowiednio zaprojektowaną instalacją, słuzami powietrznymi lub sterylizatorami wyprowadzanych materiałów albo obydwojma tymi urządzeniami, a także bezpiecznych procedur operacyjnych;
- 57) odchylenie (deviation) — odstępstwo od zatwierdzonej instrukcji lub ustalonego wymagania;
- 58) opróżnianie (evacuation) — usuwanie resztkowych ilości gazów ze zbiornika ciśnieniowego za pomocą próżni;
- 59) organizm egzotyczny (exotic organism) — czynnik biologiczny powodujący chorobę niewystępującą w danym kraju lub obszarze geograficznym albo chorobę objętą programem działań profilaktycznych bądź programem mającym na celu jej całkowite wyeliminowanie w danym kraju lub obszarze geograficznym;
- 60) pakowanie (packaging) — operacje, łącznie z napełnianiem i etykietowaniem, którym musi być poddany produkt luzem, tak aby mógł stać się produktem końcowym; napełnianie sterylne zwykle nie jest traktowane jako część pakowania produktu luzem, lecz jako napełnianie opakowań bezpośrednich;
- 61) panel rozdzielczy (manifold) — urządzenie lub aparat zaprojektowane w celu równoczesnego opróżniania lub napełniania więcej niż jednego zbiornika ciśnieniowego gazu;
- 62) podpis (signature/signed) — podpis określonej osoby, która wykonała lub dokonała przeglądu danej czynności; może on być dokonany w formie inicjałów, pełnego odręcznego podpisu, osobistej pieczętki lub bezpiecznego podpisu elektronicznego weryfikowanego przy pomocy kwalifikowanego certyfikatu;

- 63) podstawowa dokumentacja produktu (product specification file) — dokumentację referencyjną zawierającą wszystkie informacje niezbędne do zaprojektowania szczegółowych pisemnych instrukcji dotyczących sposobu przetwarzania, pakowania, badań kontroli jakości, zwalniania serii i dystrybucji badanego produktu leczniczego;
- 64) posiewowa seria robocza (working seed lot) — szczep mikroorganizmów pochodzący z hodowli macierzystej przeznaczony do użycia w produkcji; są one rozdzielane do pojemników i przechowywane tak jak w przypadku hodowli macierzystej;
- 65) potwierdzenie (confirmation) — podpisane oświadczenie, że proces lub badanie zostało przeprowadzone zgodnie z Dobrą Praktyką Wytwarzania oraz zgodnie z odpowiednim pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu, jak ustalono na piśmie z Osobą Wykwalifikowaną odpowiedzialną za certyfikację serii końcowego produktu leczniczego przed jej zwolnieniem;
- 66) procedura (procedure) — udokumentowany opis działań, które mają być dokonane, środków ostrożności, które mają być podjęte, oraz pomiarów, które mają być wykonane, pozostających w bezpośrednim lub pośrednim związku z wytwarzaniem produktu pośredniego lub substancji czynnej;
- 67) produkcja (production) — czynności związane z przygotowaniem produktu leczniczego począwszy od przyjęcia materiałów poprzez ich przetwarzanie i pakowanie aż do uzyskania produktu końcowego;
- 68) produkt końcowy (finished product) — produkt leczniczy, który przeszedł wszystkie etapy wytwarzania, łącznie z pakowaniem w opakowania końcowe;
- 69) produkt luzem (bulk product) — produkt, który przeszedł wszystkie etapy wytwarzania, z wyjątkiem końcowego pakowania;
- 70) produkt porównawczy (comparatory product) — produkt w fazie rozwojowej lub produkt dopuszczony do obrotu (na przykład active control) lub placebo używane jako produkt referencyjny w badaniach klinicznych;
- 71) produkt pośredni (intermediate product) — częściowo przetworzony materiał, który musi być poddany dalszym etapom wytwarzania, zanim stanie się produktem luzem;
- 72) profil zanieczyszczeń (impurity profile) — opis zidentyfikowanych i niezidentyfikowanych zanieczyszczeń, znajdujących się w substancji czynnej;
- 73) protokół walidacji (validation protocol) — sporządzony w formie pisemnej plan, określający sposób prowadzenia walidacji i definiujący kryteria akceptacji;
- 74) przepłukiwanie (purge) — opróżnianie i oczyszczanie butli odbywające się za pomocą rozgazowania i próżni lub za pomocą rozgazowania, częściowego napełnienia danym gazem, a następnie ponownego rozgazowania;
- 75) przerabianie (reworking) — poddanie produktu pośredniego lub substancji czynnej, niespełniających określonych norm lub wymagań odpowiedniej specyfikacji, jednemu lub kilku etapom procesu, różniącego się od ustalonego procesu wytwarzania (na przykład rekrytalizacja przy użyciu innego rozpuszczalnika), tak aby otrzymać zadowalającą jakość produktu pośredniego lub substancji czynnej;
- 76) powtórne przetwarzanie (reprocessing) — poddanie całości lub części serii produktu o nieodpowiedniej jakości pochodzącej z określonego etapu wytwarzania jednej lub wielu dodatkowym operacjom technologicznym, tak aby przywrócić jej jakość zgodną z wymaganiami;
- 77) randomizacja (randomisation) — proces przydzielenia uczestników badania do jednej z grup terapeutycznych (leczonej lub kontrolnej), z zastosowaniem doboru losowego do ustalenia przydziału;
- 78) roboczy bank komórek (working cell bank) — hodowlę komórek pochodzącą z macierzystego banku komórek i przeznaczoną do stosowania w przygotowywaniu produkcyjnych hodowli komórkowych; roboczy bank komórek jest zwykle przechowywany w temperaturze minus 70 °C lub niższej;
- 79) roślina lecznicza (medicinal plant) — roślinę, która w całości lub w części stosowana jest do celów leczniczych;
- 80) roślina nieprzerobiona o właściwościach leczniczych (crude plant, vegetable drug) — świeżą lub wysuszoną roślinę leczniczą lub jej część;
- 81) rozgazowanie (blowing down) — obniżenie ciśnienia do wartości ciśnienia atmosferycznego;
- 82) rozpuszczalnik (solvent) — nieorganiczny lub organiczny płyn stosowany jako nośnik do przygotowania roztworów lub zawiesin;
- 83) roztwór macierzysty (mother liquor) — ciekłą pozostałość po procesach krystalizacji lub izolowania; roztwór macierzysty może zawierać nieprereagowane materiały, produkty pośrednie, pewną ilość substancji czynnej lub zanieczyszczenia; może on być wykorzystywany do dalszego procesu;
- 84) składniki krwi (blood components) — składniki krwi o znaczeniu leczniczym (krwinki czerwone, krwinki białe, osocze, płytki krwi), które mogą być przygotowywane poprzez wirowanie, filtrację i zamrażanie przy użyciu konwencjonalnej metodologii stosowanej w bankach krwi;
- 85) specyfikacja (specification) — wykaz badań, odnośników do procedur analitycznych oraz odpowiednich kryteriów akceptacji, wyrażonych jako graniczne wartości liczbowe, zakresy lub inne kryteria odpowiednie dla opisanego badania;

- 86) system (system) — grupę urządzeń przeznaczonych do wspólnego celu;
- 87) system komputerowy (computer system) — składający się z wielu elementów sprzęt komputerowy (hardware) i związane z nim oprogramowanie (software); części składowe systemu komputerowego są zaprojektowane i połączone w jedną funkcjonalną całość dla wykonywania określonego zadania lub wielu zadań;
- 88) system serii posiewowych (seed lot system) — system, zgodnie z którym kolejne serie produktu pochodzą z tej samej hodowli macierzystej, na określonym poziomie pasażowania;
- 89) system skomputeryzowany (computerized system) — proces lub operację zintegrowane z systemem komputerowym;
- 90) system zapewnienia jałowości (sterility assurance system) — ogół działań mających na celu zapewnienie jałowości produktów;
- 91) śluza powietrzna (air lock) — zamkniętą przestrzeń z dwójgim lub większą liczbą drzwi, z których tylko jedno mogą być otwarte, znajdującą się między dwoma lub większą liczbą pomieszczeń o różnych klasach czystości, w celu kontrowania przepływu powietrza między tymi pomieszczeniami; śluza jest tak skonstruowana, że może służyć zarówno do przemieszczania się personelu, jak i do przemieszczania materiałów;
- 92) walidacja (validation) — udokumentowany program dający wysoki stopień pewności, że określony proces, metoda lub system będzie w sposób powtarzalny prowadzić do otrzymania wyników, spełniających określone kryteria akceptacji;
- 93) walidacja czyszczenia (cleaning validation) — udokumentowany dowód, że zatwierdzona procedura czyszczenia zapewnia, że urządzenie nadaje się do przetwarzania produktów leczniczych;
- 94) walidacja powtórna (re-validation) — wykonanie ponownej walidacji po upływie czasu określonego w protokole walidacyjnym lub po wprowadzeniu zmian w celu zapewnienia, że zmiany w procesie lub w urządzeniach wprowadzone zgodnie z procedurami kontroli zmian nie mają negatywnego wpływu na właściwości procesu i jakość produktu;
- 95) walidacja procesu (process validation) — udokumentowany dowód, że proces, prowadzony w ustalonym zakresie parametrów, przebiega skutecznie i w sposób powtarzalny i umożliwiał wytworzenie produktu leczniczego spełniającego ustalone wymagania specyfikacji i kryteria jakościowe;
- 96) walidacja prospektywna (prospective validation) — walidację przeprowadzoną przed rozpoczęciem rutynowego wytwarzania produktów przeznaczonych do sprzedaży;
- 97) walidacja retrospektywna (retrospective validation) — walidację procesu wytwarzania produktu, który znajduje się w sprzedaży, przeprowadzaną w oparciu o zebrane dane dotyczące produkcji, badania i kontroli serii;
- 98) walidacja równoczesna (concurrent validation) — walidację przeprowadzaną podczas rutynowego wytwarzania produktów przeznaczonych do sprzedaży;
- 99) wiązka butli (cylinder bundle) — zestaw butli umocowanych razem w ramie oraz połączonych rurociągiem panelu rozdzielczego, transportowany i używany jako całość;
- 100) wydajność oczekiwana (yield, expected) — przewidzianą ilość materiału wytworzonego w każdym, odpowiednim etapie produkcji lub procent teoretycznej wydajności wyznaczony dla tego etapu, na podstawie uprzednio uzyskanych danych laboratoryjnych, danych z produkcji serii pilotażowych lub wcześniej realizowanych rutynowych produkcji;
- 101) wydajność teoretyczna (yield, theoretical) — ilość materiału, która zostałaby wytworzona w każdym odpowiednim etapie produkcji z danej ilości materiału wyjściowego, jeżeli etap ten przebiegałby bez żadnych strat i błędów;
- 102) wzorzec pierwotny (reference standard, primary standard) — substancję, której tożsamość i wysoki stopień czystości wykazano na drodze szczegółowych badań analitycznych; może on być uzyskany z oficjalnie rozpoznawanego źródła lub przygotowany na drodze syntezy lub uzyskany z istniejącego materiału produkcyjnego charakteryzującego się wysoką czystością lub otrzymany na drodze oczyszczenia (puryfikacji) istniejącego materiału produkcyjnego;
- 103) wzorzec wtórny (reference standard, secondary standard) — substancję o ustalonej jakości i czystości, wykazanej przez porównanie do wzorca pierwotnego, używaną jako wzorzec (reference standard) w rutynowych analizach laboratoryjnych;
- 104) zabezpieczenie (containment) — działanie mające na celu ograniczenie występowania czynnika biologicznego lub innego na określonym obszarze;
- 105) zabezpieczenie pierwotne (primary containment) — zabezpieczenie, które zapobiega wydostawaniu się czynnika biologicznego do najbliższego środowiska pracy; obejmuje ono stosowanie zamkniętych pojemników lub biologicznych bokсів bezpieczeństwa oraz odpowiednich procedur operacyjnych;
- 106) zabezpieczenie wtórne (secondary containment) — zabezpieczenie, które zapobiega wydostawaniu się czynnika biologicznego do środowiska zewnętrznego lub innych obszarów pracy;
- 107) zakażenie (infection) — zanieczyszczenie żywymi, obcymi czynnikami biologicznymi prowadzące do ich namnażania się;

- 108) zamówienie (order) — instrukcję odnoszącą się do procesu, opakowania lub dostarczenia określonej ilości opakowań badanego produktu leczniczego;
- 109) zanieczyszczanie (contamination) — niepożądane wprowadzenie zanieczyszczeń o charakterze chemicznym lub mikrobiologicznym albo ciała obcego w trakcie wytwarzania, pobierania prób, pakowania lub przepakowywania, składowania lub transportu;
- 110) zanieczyszczenie (impurity) — niepożądaną substancję znajdującą się w materiale lub produkcie;
- 111) zanieczyszczenie krzyżowe (cross-contamination) — zanieczyszczenie materiału lub produktu innym materiałem lub produktem;
- 112) zaślepianie (blinding) — procedurę, w której jedna lub więcej stron badania utrzymywana jest w nieświadomości co do zastosowanego leczenia;
- 113) zawór (valve) — urządzenie do otwierania i zamykania zbiorników;
- 114) zawór przeciwwrotny (non-return valve) — zawór pozwalający na przepływ wyłącznie w jednym kierunku;
- 115) zawór zwrotny utrzymujący ciśnienie resztkowe (minimum pressure retention valve) — zawór zwrotny, który utrzymuje określone ciśnienie (od około 3 do 5 barów powyżej ciśnienia atmosferycznego) w celu zapobieżenia zanieczyszczeniu podczas używania pojemnika;
- 116) zbiornik (tank) — stacjonarny pojemnik do przechowywania gazów skroplonych lub kriogenicznych;
- 117) zbiornik ciśnieniowy (container) — naczynie kriogeniczne, zbiornik, cysterne, butlę, wiązkę butli lub inne opakowanie mające bezpośredni kontakt z gazem medycznym;
- 118) zwrot (return) — każde odesłanie do wytwórcy lub dystrybutora produktu (który może być podejrzany o wadę jakościową);
- 119) zwalnianie parametryczne (parametric release) — zwalnianie do obrotu, które na podstawie informacji zebranych podczas procesu wytwarzania, a także stwierdzonej zgodności ze specyficznymi wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania dotyczącymi zwalniania parametrycznego, zapewnia, że produkt ma zamierzoną jakość.
- § 4. Stosowanie Dobrej Praktyki Wytwarzania wymaga przestrzegania następujących, szczegółowych zasad:
- 1) do przygotowania banku komórek roboczych stosuje się określoną ilość zbiorników z macierzystego banku komórek; system banku komórek poddawany jest walidacji pod względem stopnia pasażowania lub liczby podwojeń populacji ponad tę, która uzyskiwana jest podczas rutynowej produkcji;
  - 2) w obszarze kontrolowanym stopień zastosowanej kontroli powinien uwzględniać charakter organizmu biorącego udział w procesie; wymagania minimalne to utrzymywanie podciśnienia w stosunku do bezpośredniego otoczenia zewnętrznego oraz umożliwianie skutecznego usuwania niewielkich ilości cząstek zanieczyszczających obszar;
  - 3) ochrona pośrednia wymaga pomieszczeń z odpowiednio zaprojektowaną instalacją wentylacyjną, śluzami powietrznymi lub sterylizatorami wprowadzanych materiałów, albo obydwoma tymi urządzeniami, a także stosowania bezpiecznych procedur operacyjnych;
  - 4) obciążenie biologiczne nie powinno być uważane za zanieczyszczenie, chyba że przekroczona została dopuszczalna ilość drobnoustrojów lub zostały wykryte określone, przypadkowe drobnoustroje;
  - 5) protokół walidacji określa przykładowo urządzenia produkcyjne, krytyczne parametry procesu i krytyczne zakresy operacyjne, charakterystykę produktu, sposób pobierania prób, konieczne do zebrania dane z badań, ilość przebiegów procesu walidacyjnego i akceptowalne wyniki badań;
  - 6) specyfikacja jest zbiorem wymagań, które powinien spełniać materiał, żeby jego jakość została uznana za akceptowalną, a sam materiał mógł być dopuszczony do użycia zgodnego z jego przeznaczeniem; zgodność ze specyfikacją (according specification) oznacza, że materiał poddany badaniom zgodnie z wykazem procedur analitycznych spełnia określone dla tych procedur kryteria akceptacji;
  - 7) dla potrzeb systemu serii posiewowych powinny być prowadzone zapisy dotyczące pochodzenia i historii pasażu z hodowli macierzystej i posiewowej serii roboczej; dla produkcji rutynowej, posiewowa seria robocza jest przygotowywana z hodowli macierzystej; produkt końcowy pochodzi z posiewowej serii roboczej i nie jest poddawany większej ilości pasażu z hodowli macierzystej niż szczepionka, której podczas badań klinicznych została udowodniona skuteczność i efektywność w stopniu zadowalającym;
  - 8) system zapewnienia jakości dla produktów sterylizowanych końcowo obejmuje zwykle następujące zagadnienia:
    - a) projekt produktu,
    - b) znajomość i, jeśli to możliwe, ograniczenie zanieczyszczeń mikrobiologicznych materiałów wyjściowych i materiałów pomocniczych procesu (na przykład gazów, smarów),
    - c) kontrolę zanieczyszczeń w procesie wytwarzania w celu uniknięcia przedostania się i namnażania mikroorganizmów w produkcji, co osiąga się zwykle poprzez czyszczenie i sanityzację powierzchni mających kontakt z produktem, przeciwdziałanie zanieczyszczeniom przenoszonym przez powietrze osiągnięte dzięki prowadzeniu procesu w pomieszczeniach czystych, przestrzeganiu limitów czasowych trwania proce-

- sów oraz, jeżeli jest to konieczne — przestrzeganiu etapów filtracji,
- d) zapobieganie pomieszaniu produktów jadalnych i niejadalnych,
  - e) zachowanie właściwości produktu,
  - f) proces sterylizacji,
  - g) System Zapewnienia Jakości, w którym zawiera się System Zapewnienia Jałowości, w szczególności: kontrola zmian, szkolenia, pisemne procedury, kontrola przy zwalnianiu, planowana konserwacja zapobiegawcza, analiza błędów, zapobieganie ludzkim błędom, walidacja, kalibracja;
- 9) zabezpieczenie wtórne obejmuje stosowanie pomieszczeń ze specjalnie zaprojektowanym systemem wentylacji, posiadających śluzy powietrzne lub sterylizatory służące do wyjaławiania wychodzącego materiału, a także stosowanie odpowiednich procedur operacyjnych; zabezpieczenie wtórne może w wielu przypadkach zwiększać skuteczność zabezpieczenia pierwotnego;
- 10) w zaślepieniu pojedynczo-ślepa próba zwykle odnosi się do uczestnika, a podwójnie-ślepa próba zwykle odnosi się do uczestnika, badacza, osoby monitorującej i, w niektórych przypadkach — osoby analizującej dane; w odniesieniu do badanego produktu leczniczego zaślepienie może oznaczać zamaskowanie tożsamości produktu zgodnie z instrukcjami sponsora; odślepienie (unblinding) oznacza ujawnienie tożsamości produktu zaślepionego.

§ 5. 1. W odniesieniu do importowanych produktów leczniczych oraz badanych produktów leczniczych, importer zapewnia, że sprowadzane produkty zostały wytworzone zgodnie z wymaganiami, które są co najmniej równoważne z wymaganiami Dobrej Praktyki Wytwarzania obowiązującymi w państwach członkowskich Unii Europejskiej lub państwach członkowskich Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA) — stronach umowy o Europejskim Obszarze Gospodarczym.

2. Importer produktu leczniczego zapewnia, że produkty lecznicze zostały wytworzone przez podmioty do tego uprawnione. Importer badanych produktów leczniczych zapewnia, że produkty te zostały wytworzone przez wytwórcę zgłoszonego i zaakceptowanego do tego celu przez Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Preparatów Biobójczych, zwanego dalej „Prezesem Urzędu”, w porozumieniu z Głównym Inspektorem Farmaceutycznym.

§ 6. Wytwórca dokonuje regularnego przeglądu stosowanych przez siebie metod wytwarzania, uwzględniając postęp naukowy i techniczny oraz postęp w pracach badawczo-rozwojowych nad produktem leczniczym. W przypadku konieczności wprowadzenia zmian do dokumentacji stanowiącej podstawę do dopuszczenia produktu leczniczego do obrotu lub dokumentacji stanowiącej podstawę wydania pozwo-

lenia na prowadzenie badania klinicznego powinien być złożony wniosek do Prezesa Urzędu o wprowadzenie takiej zmiany.

§ 7. Wytwórca zapewnia stosowanie skutecznego Systemu Zapewnienia Jakości w wytwarzaniu produktów leczniczych.

§ 8. 1. Wytwórca zapewnia w każdym miejscu wytwarzania zespół kompetentnych, wykształconych i wyszkolonych pracowników umożliwiających zapewnienie jakości przy wytwarzaniu produktów leczniczych.

2. Zakres obowiązków i odpowiedzialności oraz uprawnienia kierownictwa, w tym osób wykwalifikowanych odpowiedzialnych za wprowadzanie i stosowanie Dobrej Praktyki Wytwarzania określa się w formie pisemnej. Zależności służbowe powinny być określone w schemacie organizacyjnym przedsiębiorstwa.

3. Schemat organizacyjny przedsiębiorstwa i zakresy obowiązków powinny być zatwierdzone zgodnie z procedurami wewnętrznymi wytwórcy.

4. Pracownicy muszą odbyć szkolenie wstępne oraz ustawiczne szkolenia uzupełniające i doształcające, których skuteczność powinna być weryfikowana. Szkolenia muszą obejmować teorię i praktykę w zakresie funkcjonowania Systemu Zapewnienia Jakości oraz Dobrej Praktyki Wytwarzania.

5. Wytwórca zapewnia opracowanie i przestrzeganie programów zachowania higieny, odpowiednich do rodzaju działalności produkcyjnej i zakresu wytwarzania. Programy zachowania higieny obejmują w szczególności procedury dotyczące kontroli zdrowia, higieny i odzieży roboczej pracowników.

§ 9. 1. Pomieszczenia i urządzenia, w których wytwarza się produkty lecznicze, powinny być rozmieszczone, zaprojektowane, zbudowane, zainstalowane i konserwowane odpowiednio do wykonywanych operacji, do których są przeznaczone.

2. Rozmieszczenie, budowa i działanie urządzeń oraz rozmieszczenie i konstrukcja pomieszczeń muszą uwzględniać konieczność ograniczenia do minimum ryzyka popełniania pomyłek oraz umożliwiać skuteczne czyszczenie i konserwację, w celu uniknięcia zanieczyszczeń, w tym zanieczyszczeń krzyżowych, oraz jakiegokolwiek niepożądanego wpływu na jakość produktów.

3. Pomieszczenia i urządzenia, przeznaczone do wykonywania operacji wytwarzania, które mają istotny wpływ na jakość produktów, podlegają odpowiedniej kwalifikacji i walidacji.

§ 10. 1. Wytwórca ustanawia i stosuje system dokumentacji obejmujący specyfikacje, receptury, instrukcje wytwarzania i pakowania oraz procedury i zapisy dotyczące wykonywania różnych operacji związanych z wytwarzaniem. Dokumenty te muszą być w jasny sposób sformułowane, wolne od błędów i aktualizowane.



2. Dokumentacja, o której mowa w ust. 1, powinna obejmować możliwe do udostępnienia, uprzednio przygotowane, ogólne procedury dotyczące operacji i warunków wytwarzania oraz specyficzne dokumenty dotyczące każdej serii, tak aby umożliwić prześledzenie historii wytwarzania każdej serii produktu leczniczego oraz zmian wprowadzanych podczas rozwoju badanego produktu leczniczego.

3. Dokumenty dotyczące wytwarzania poszczególnych serii produktów leczniczych przechowywane są co najmniej przez rok po upływie terminu ważności serii, której dotyczą, ale nie krócej niż przez pięć lat od dnia zwolnienia serii do obrotu.

4. Dokumenty dotyczące wytwarzania poszczególnych serii badanych produktów leczniczych przechowywane są co najmniej przez pięć lat po zakończeniu albo formalnym przerwaniu ostatniego badania klinicznego, do którego użyto daną serię.

5. W przypadku stosowania systemów elektronicznych, techniki fotograficznej lub innych systemów przetwarzania danych, wytwórca musi zwalidować te systemy, udowadniając, że wszystkie zarejestrowane dane będą prawidłowo przechowywane przez wymagany czas i udostępniane właściwym organom na każde żądanie.

6. Dane przechowywane w systemach, o których mowa w ust. 5, powinny być łatwo dostępne w czytelnej formie, chronione przed utratą lub zniszczeniem, w szczególności poprzez wykonanie kopii lub przetworzenie w innym systemie przechowywania danych, przy czym powinna być zachowana możliwość odtworzenia historii przetwarzania danych.

§ 11. 1. Operacje produkcyjne muszą być przeprowadzane zgodnie z uprzednio opracowanymi instrukcjami i procedurami oraz zgodnie ze szczegółowymi wymaganiami określonymi w załączniku do rozporządzenia. W celu skutecznej kontroli procesu muszą być zapewnione właściwe i wystarczające środki techniczne i organizacyjne. Wszystkie odchylenia od ustalonego przebiegu procesu oraz wady produktu muszą być udokumentowane, a ich przyczyny dokładnie wyjaśnione.

2. Wtwórca stosuje odpowiednie środki techniczne lub organizacyjne zapobiegające zanieczyszczeniom krzyżowym i pomieszaniu produktów. W przypadku badanych produktów leczniczych należy zwrócić szczególną uwagę na postępowanie z produktem podczas i po wykonaniu jakichkolwiek operacji związanych z zakodowaniem produktu.

3. W przypadku produktów leczniczych wszystkie nowe procesy oraz istotne zmiany w procesach wytwarzania produktów leczniczych muszą być zwalidowane. Krytyczne etapy procesów wytwarzania muszą być regularnie rewalidowane.

4. W przypadku badanych produktów leczniczych, proces wytwarzania musi być zwalidowany w możliwym zakresie, z uwzględnieniem stanu badań naukowych i prac rozwojowych dotyczących produktu. Walidacji poddane powinny być co najmniej krytyczne eta-

py procesu. Wszystkie etapy dotyczące projektowania i rozwoju procesu wytwarzania muszą być w pełni udokumentowane.

§ 12. 1. Wtwórca ustanawia i stosuje system kontroli jakości zarządzany przez osobę niezależną od działu produkcji i posiadającą odpowiednie kwalifikacje.

2. Osoba, o której mowa w ust. 1, musi mieć do swojej dyspozycji co najmniej jedno laboratorium kontroli jakości, z odpowiednim zespołem pracowników i wyposażeniem umożliwiającym wykonywanie wszystkich niezbędnych kontroli oraz badań materiałów wyjściowych, materiałów opakowaniowych, produktów pośrednich i produktów końcowych.

3. W przypadku produktów leczniczych, w tym produktów importowanych, badania może przeprowadzić laboratorium kontrolne, przyjmujące zlecenie na podstawie umowy, o której mowa w art. 50 ustawy z dnia 6 września 2001 r. — Prawo farmaceutyczne.

4. W przypadku badanych produktów leczniczych sponsor zapewnia, że laboratorium kontrolne przyjmujące zlecenie wykona zleczone badania zgodnie z dokumentacją, na podstawie której zostało wydane pozwolenie na przeprowadzenie badań klinicznych. Jeżeli badane produkty lecznicze są importowane, wykonanie analiz nie jest obowiązkowe.

5. Podczas kontroli produktu końcowego przed zwolnieniem do obrotu lub do użycia w badaniach klinicznych, system kontroli jakości powinien uwzględniać wyniki analiz oraz inne istotne informacje, w szczególności warunki produkcji i wyniki kontroli procesu, ocenę dokumentacji produkcyjnej oraz zgodność ze specyfikacją produktu wraz z opakowaniem końcowym.

6. Próby z każdej serii końcowego produktu leczniczego przechowywane są co najmniej przez rok po upływie terminu ważności.

7. W przypadku badanych produktów leczniczych przechowywane są próby produktu luzem o odpowiedniej wielkości z każdej serii produktu luzem oraz kluczowych składników opakowania użytych do zapakowania każdej serii produktu końcowego.

8. Próby, o których mowa w ust. 7, powinny być przechowywane co najmniej przez dwa lata po zakończeniu lub formalnym przerwaniu ostatniego badania klinicznego, do którego była użyta dana seria w zależności od tego, który z tych terminów wypada później.

9. Próby materiałów używanych do produkcji, z wyjątkiem rozpuszczalników, gazów i wody, przechowywane są co najmniej przez dwa lata od dnia zwolnienia serii produktu do obrotu. Okres przechowywania może być skrócony, jeżeli określony w specyfikacji okres trwałości materiału jest krótszy.

10. W przypadku materiałów wyjściowych lub produktów leczniczych wytwarzanych jednorazowo lub w małych ilościach albo takich, których przechowywanie związane jest ze szczególnym ryzykiem, wytwórca, za zgodą Głównego Inspektora Farmaceutycznego,

może określić inne warunki pobierania i przechowywania prób.

11. Przechowywane próby udostępnia się organom Państwowej Inspekcji Farmaceutycznej na ich żądanie.

§ 13. 1. Wytwórca produktów leczniczych rejestruje i rozpatruje reklamacje oraz zapewnia stosowanie skutecznego systemu niezwłocznego wycofywania serii produktu z obrotu. Wytwórca powiadamia Głównego Inspektora Farmaceutycznego o każdej okoliczności, która może być powodem ograniczeń w dostawach lub wycofania z obrotu serii produktu leczniczego, i wskazuje kraje, do których produkt został wysłany.

2. Wytwórca badanych produktów leczniczych we współpracy ze sponsorem ustanawia i stosuje system rejestracji i rozpatrywania reklamacji oraz skuteczny system niezwłocznego wycofywania badanego produktu, który został już dostarczony.

3. Wytwórca rejestruje każdą reklamację dotyczącą wady produktu, wyjaśnia przyczynę powstania wady i informuje Głównego Inspektora Farmaceutycznego i Prezesa Urzędu o wszystkich wadach mogących być przyczyną wycofania produktu lub decyzji o ograniczeniu dostaw.

4. W przypadku badanych produktów leczniczych muszą być zidentyfikowane wszystkie miejsca, w których prowadzono badania, i wskazane kraje, do których produkt został wysłany. W przypadku badanych produktów leczniczych, które posiadają pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, wytwórca badanego produktu leczniczego, we współpracy ze sponsorem, powiadamia podmiot odpowiedzialny o każdej wadzie produktu dopuszczonego do obrotu na podstawie tego pozwolenia.

5. Sponsor wdraża procedurę niezwłocznego odkodowania zakodowanych produktów, konieczną do niezwłocznego wycofania produktu w sposób, o którym mowa w ust. 2. Sponsor zapewni, że procedura ujawni tożsamość zakodowanego produktu tylko w takim zakresie, w jakim jest to konieczne.

§ 14. 1. Wytwórca przeprowadza systematyczne inspekcje wewnętrzne, będące częścią Systemu Zapewnienia Jakości, mające na celu sprawdzanie stopnia wdrożenia i przestrzegania wymagań określonych w załączniku do rozporządzenia, oraz podejmuje niezbędne działania naprawcze.

2. Wytwórca przechowuje raporty z inspekcji wewnętrznych oraz dokumentację dotyczącą wykonania zaleconych działań naprawczych przez okres i w sposób opisany w procedurach Systemu Zapewnienia Jakości.

§ 15. W przypadku badanych produktów leczniczych informacje umieszczane na etykietach powinny zapewnić ochronę uczestnika badania, zidentyfikowanie produktu i badania oraz ułatwić właściwe użycie badanego produktu leczniczego.

§ 16. Rozporządzenie wchodzi w życie po upływie 14 dni od dnia ogłoszenia.<sup>3)</sup>

Minister Zdrowia: *Z. Religa*

<sup>3)</sup> Niniejsze rozporządzenie było poprzedzone rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 3 grudnia 2002 r. w sprawie wymagań Dobrej Praktyki Wytwarzania (Dz. U. Nr 224, poz. 1882), które utraciło moc z dniem 15 grudnia 2005 r. na podstawie art. 2 ustawy z dnia 21 kwietnia 2005 r. o zmianie ustawy — Prawo farmaceutyczne (Dz. U. Nr 94, poz. 787).

*(Załącznik do rozporządzenia stanowi oddzielny załącznik do niniejszego numeru)*