

**МІНІСТЕРСТВО АГРАРНОЇ ПОЛІТИКИ ТА ПРОДОВОЛЬСТВА УКРАЇНИ**

**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА УКРАЇНИ З ПИТАНЬ БЕЗПЕЧНОСТІ ХАРЧОВИХ  
ПРОДУКТІВ ТА ЗАХИСТУ СПОЖИВАЧІВ**

**ДЕРЖАВНИЙ НАУКОВО-ДОСЛІДНИЙ КОНТРОЛЬНИЙ ІНСТИТУТ  
ВЕТЕРИНАРНИХ ПРЕПАРАТІВ ТА КОРМОВИХ ДОБАВОК**

**НАЦІОНАЛЬНЕ АГЕНТСТВО ВЕТЕРИНАРНИХ ПРЕПАРАТІВ  
ТА КОРМОВИХ ДОБАВОК**

**ДОСЬЄ ДІЛЬНИЦІ ВИРОБНИКА ВЕТЕРИНАРНИХ ПРЕПАРАТІВ**

**Site Master File Manufacturer of veterinary medicinal products**

**Належна виробнича практика**

Методичні рекомендації

**Львів – 2017**

УДК 661.158:006.85

«ДОСЬЄ ДІЛЬНИЦІ ВИРОБНИКА ВЕТЕРИНАРНИХ ПРЕПАРАТІВ Site Master File Manufacturer of veterinary medicinal products Належна виробнича практика»: Методичні рекомендації. – Ю.М. Косенко, І.В. Павлюк, Л.В. Калиновська – Львів: ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок, 2017 – 9 с.

Методичні рекомендації підготували:

Косенко Ю.М. – д. б. н., Голова Національного агентства ветеринарних препаратів та кормових добавок, заступник директора ДНДКІ ветеринарних препаратів та кормових добавок;

Павлюк І.В. – к. т. н., завідувач сектором належних практик та аналізу ринку Національного агентства ветеринарних препаратів та кормових добавок;

Калиновська Л.В. – старший науковий співробітник Національного агентства ветеринарних препаратів та кормових добавок;

Рецензенти:

В.В.Дячок, д. т. н., професор, професор кафедри екології та збалансованого природокористування Національного університету «Львівська політехніка»;

В. О. Величко, д. вет. н., професор, головний науковий співробітник ДНДКІ ветеринарних препаратів та кормових добавок.

Методичні рекомендації розглянуті та схвалені на ТК 132 Держспоживстандарту України «Засоби захисту тварин, корми та кормові добавки» (протокол № 5 від 28.04.2017 р.)

Методичні рекомендації затверджені та прийняті до впровадження в практику ветеринарної медицини Вченою радою Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок (протокол № 5 від 13.10.2017 р.)

## ЗМІСТ

1	Вступ	4
2	Мета	4
3	Сфера застосування	4
<b>I</b>	<b>Національний вступ</b>	4
<b>II</b>	<b>Зміст досьє виробника ветеринарних препаратів</b>	
1	Загальна інформація про виробника	5
1.1	Контактна інформація про виробника	5
1.2	Інформація про діяльність виробника ветеринарних препаратів	5
1.3	Будь-яка інша виробнича діяльність, що здійснюється на підприємстві	5
2	Система управління якістю виробника	5
2.1	Система управління якістю виробника	5
2.2	Процедура видачі дозволу на випуск готової продукції	5
2.3	Управління постачальниками та підрядниками	6
2.4	Управління ризиками для якості (QRM)	6
2.5	Огляд якості продукції	6
3	Персонал	6
4	Приміщення та обладнання	6
4.1	Приміщення	6
4.2	Обладнання	7
5	Документація	7
6	Технологічний процес	7
6.1	Види продукції	7
6.2	Валідація процесів	8
6.3	Управління матеріалами та складське зберігання	8
7	Контроль якості	8
8	Дистрибуція, рекламації, дефекти та відкликання продукції	8
8.1	Дистрибуція (частина, що знаходиться у сфері відповідальності виробника)	8
8.2	Рекламації, дефекти та відкликання продукції	8
9	Самоінспекція	8
10	Перелік необхідних додатків до досьє виробника ветеринарних препаратів	8
	Бібліографія	9

## **ВСТУП**

1.1 Досьє дільниці виробника ветеринарних препаратів, (Site Master File) – 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 виробництвах. 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).

1.2 При поданні до регуляторного уповноваженого органу в досьє дільниці виробника ветеринарних препаратів має бути надана чітка інформація щодо діяльності виробника, пов'язаної з належною виробничою практикою, яка може бути корисною при загальному нагляді, а також для ефективного планування та проведення обстеження на відповідність вимогам належної виробничої практики.

1.3 Досьє дільниці виробника ветеринарних препаратів має містити достатню інформацію, але наскільки це можливо, його обсяг не повинен перевищувати двадцяти п'яти – тридцяти сторінок плюс додатки. Досьє дільниці (у тому числі додатки) має бути зручним для читання при друку на папері формату А4.

1.4 Досьє дільниці виробника ветеринарних препаратів має становити частину документації, що належить до системи управління якістю виробника; його слід регулярно актуалізувати. У досьє дільниці виробника ветеринарних препаратів необхідно зазначити номер версії та термін дії, а також дату наступного перегляду. Цей документ має бути об'єктом регулярного перегляду з метою забезпечення того, що він є актуальним та відображає поточну діяльність. Кожний додаток може мати окремий термін дії, що дозволить здійснювати його незалежний перегляд.

## **2. МЕТА**

Мета цього документу — надати рекомендації виробникам ветеринарних препаратів, щодо підготовки досьє дільниці виробника ветеринарних препаратів, яке є обов'язковим та має важливе значення для регуляторних органів у плануванні і проведенні обстежень виробництв уповноваженим органом на відповідність вимогам належної виробничої практики.

## **3. СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ**

Досьє дільниці виробника ветеринарних препаратів, застосовують щодо всіх видів виробничої діяльності, таких як виготовлення, пакування та маркування, проведення аналітичних випробувань, перемаркування та перепаккування всіх видів ветеринарних препаратів. Основні принципи цього документу також можуть бути застосовані для підготовки досьє дільниці виробника імунобіологічних ветеринарних препаратів, а також виробниками активних фармацевтичних інгредієнтів (субстанцій).

## **I. НАЦІОНАЛЬНИЙ ВСТУП**

Цей нормативний документ містить вимоги, які відповідають чинному законодавству і гармонізовано з PE 008-4 «Пояснювальні вказівки для виробників фармацевтичних засобів щодо складання досьє виробничої дільниці», прийнятим 1 січня 2011р. «PE 008-4 (1Annex) Explanatory Notes for Pharmaceutical Manufacturers on the Preparation of a Site Master File, 1 January 2011».

Організація, відповідальна за впровадження цього нормативного документу — Державна служба з питань безпечності харчових продуктів і захисту споживачів.

Цей документ потрібно регулярно переглядати відповідно до змін і доповнень, що вносяться в документи «EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use» («Європейські правила з належної виробничої практики лікарських засобів для людини та застосування у ветеринарії») та «PE 008-4 (1 Annex) Explanatory Notes for Pharmaceutical Manufacturers on the Preparation of a Site

Master File, 1 January 2011» («PE 008-4 (Додаток 1) Пояснювальні вказівки для виробників фармацевтичних засобів щодо складання досьє виробничої дільниці», 1 січня 2011р.»)

## **II. ЗМІСТ ДОСЬЄ ДІЛЬНИЦІ ВИРОБНИКА ВЕТЕРИНАРНИХ ПРЕПАРАТІВ**

### **1. ЗАГАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ВИРОБНИКА**

#### ***1.1 Контактна інформація про виробника***

- Назва та офіційна адреса виробника.
- Назви та поштові адреси дільниць, споруд та виробничо-господарських одиниць, розташованих на підприємстві.
- Контактна інформація про виробника, у тому числі номер телефону, що працює цілодобово, персоналу, з яким контактують у разі дефектів або відкликань продукції.
- Ідентифікаційний номер дільниці.

#### ***1.2 Інформація про дозвільну діяльність виробника ветеринарних препаратів***

- Копія чинного дозволу на виробництво, виданого відповідним компетентним уповноваженим органом (Додаток 1).
- Короткий опис діяльності з виробництва, імпорту, експорту, дистрибуції тощо.
- Види продукції, що виробляються на дільниці на даний час, (Додаток 2).
- Перелік обстежень дільниці підприємства на відповідність вимогам належної виробничої практики за останні 5 років; із зазначенням дат та назв/країн компетентних уповноважених органів, які здійснювали обстеження. Має бути додана копія чинного сертифіката на відповідність вимогам належної виробничої практики, за наявності, (Додаток 3).

#### ***1.3 Будь-яка інша виробнича діяльність, що здійснюється на підприємстві***

- Опис виробничої діяльності на підприємстві, що не пов'язана із фармацевтичною діяльністю, якщо така здійснюється.

### **2. СИСТЕМА УПРАВЛІННЯ ЯКІСТЮ ВИРОБНИКА**

#### ***2.1 Система управління якістю виробника***

- Короткий опис систем управління якістю підприємства та посилання на стандарти, що застосовуються.
- Відповідальність стосовно підтримки системи якості, включаючи вищий керівний персонал.
- Інформація щодо діяльності, для якої підприємство акредитовано та сертифіковано, включаючи дати та зміст документів з акредитації, назви органів з акредитації.

#### ***2.2 Процедура видачі дозволу на випуск готової продукції***

- Детальний опис кваліфікаційних вимог (освіта та досвід роботи) Уповноваженої особи, відповідальної за сертифікацію серії та процедури видачі дозволу на випуск.
- Загальний опис сертифікації серії та процедури видачі дозволу на випуск.
- Роль Уповноваженої особи у процедурі карантину та видачі дозволу на випуск готової продукції, а також у оцінюванні відповідності вимогам реєстраційного досьє.
- Угоди між Уповноваженими особами, якщо взаємодіють декілька Уповноважених осіб.

- Зазначення, якщо у стратегії контролю використовують процесно-аналітичну технологію (PAT) та/або випуск у реальному часі, або випуск за параметрами.

### **2.3 Управління постачальниками та підрядниками**

- Коротке резюме стосовно організації/знання ланцюга постачання, а також програм зовнішнього аудиту.
- Короткий опис системи кваліфікації підрядників, виробників активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) та інших постачальників критичних матеріалів.
- Заходи для забезпечення відповідності продукції вимогам настанов щодо губчатої енцефалопатії (TSE – Transmitting animal spongiform encephalopathy).
- Заходи, яких вживають при підозрі або виявленні підроблених/фальсифікованих препаратів, нерозфасованої продукції (наприклад, не упакованих таблеток), активних фармацевтичних інгредієнтів або допоміжних речовин.
- Використання сторонньої наукової, аналітичної або іншої технічної допомоги стосовно виробництва та аналізу.
- Перелік контрактних виробників та лабораторій, включаючи адреси та контрактну інформацію, а також схеми ланцюгів постачання для зовнішньої діяльності з виробництва та контролю якості; наприклад, стерилізація первинного пакувального матеріалу для процесів в асептичних умовах, випробування вихідної сировини тощо. Ця інформація має бути наведена у Додатку 4.
- Короткий огляд розподілу відповідальності між замовником та виконавцем стосовно відповідності вимогам реєстраційного досьє.

### **2.4 Управління ризиками для якості (QRM)**

- Короткий опис методології QRM, що використовується виробником.
- Сфера дії та спрямованість QRM, включаючи короткий опис будь-якої діяльності, що здійснюється на корпоративному рівні, а також тієї, що здійснюється локально. Слід зазначити будь-яке застосування системи QRM для оцінювання безперервності постачання.

### **2.5 Огляд якості продукції**

- Короткий опис застосовуваної методології.

## **3. ПЕРСОНАЛ**

- Організаційна схема із зазначенням посад/звань у заходах щодо управління якістю, виготовлення та контролю якості як Додаток 5, включаючи керівний персонал та Уповноважену особу.
- Кількість робітників, зайнятих в управлінні якістю, виготовленні, контролі якості, зберіганні та дистрибуції відповідно.

## **4. ПРИМІЩЕННЯ ТА ОБЛАДНАННЯ**

### **4.1 Приміщення**

- Короткий опис підприємства; розмір діляниць та перелік споруд. Якщо виробництво виготовляє продукцію для різних ринків, наприклад, місцевого, ЄС, США тощо, здійснюється в різних спорудах на підприємстві, слід навести перелік цих споруд із зазначенням ринків, для яких призначена продукція, що виробляється.
- Простий план або опис виробництва із зазначенням масштабу (архітектурні та інженерні креслення не потрібні).

- Плани та схеми виробничих зон (як Додаток 6), де зазначено класифікацію приміщень та різницю тиску між прилеглими зонами, а також вказано технологічні операції (наприклад, змішування, наповнення, зберігання із зазначенням спеціальних зон для зберігання та обробки сильно токсичних, небезпечних та сенсibiliзуючих речовин, за наявності).
  - Короткий опис спеціальних умов зберігання, за необхідності, що не зазначені на планах.
- 4.1.1 Короткий опис систем нагрівання, вентиляції та кондиціонування повітря (HVAC)
- Принципи для визначення постачання повітря, температури, вологості, різниці тиску та кратності зміни повітря, рівень рециркуляції повітря (%).
- 4.1.2 Короткий опис систем водопостачання
- Посилання на якість води, що виробляється.
  - Схематичні креслення систем, як Додаток 7.
- 4.1.3 Короткий опис інших систем постачання, таких як системи постачання пару, стислого повітря, азоту тощо.

## **4.2 Обладнання**

- 4.2.1 Перелік основного технологічного обладнання та контрольного лабораторного обладнання з ідентифікацією критичних одиниць слід надати, як Додаток 8.
- 4.2.2 Очищення та санітарна обробка
- Короткий опис методів очищення та санітарної обробки поверхонь, що контактують з продукцією (наприклад, ручне очищення, автоматична система «очищення на місці» тощо).
- 4.2.3 Комп'ютеризовані системи, критичні з огляду належної виробничої практики
- Опис комп'ютеризованих систем, критичних з огляду належної виробничої практики (за винятком обладнання із спеціальними логічними контролерами, програмуються PLCs – Programmable Logic Controllers).

## **5. ДОКУМЕНТАЦІЯ**

- Опис системи документування (наприклад, електронна, ручна).
- Якщо документи та протоколи зберігаються або архівуються за межами підприємства (включаючи дані з фармаконагляду, за наявності): перелік видів документів/протоколів; позначити назву та адресу іншого підрозділу підприємства, де зберігають документацію, а також приблизний час, необхідний для отримання документів з архіву, що знаходяться за межами підприємства.

## **6. ТЕХНОЛОГІЧНИЙ ПРОЦЕС**

### **6.1 Види продукції**

- Вказати всі види продукції, що виробляється на підприємстві. (Може бути зроблене посилання на Додаток 1 або 2).
- Надати перелік лікарських форм досліджуваних ветеринарних препаратів, що виробляються на підприємстві для будь-яких клінічних випробувань; слід надати інформацію про виробничі зони та персонал, якщо вони відрізняються від тих, що при серійному виробництві.
- Опис роботи з токсичними або небезпечними речовинами (наприклад, речовини з високою фармакологічною активністю та/або сенсibiliзуючими властивостями).
- Вказати види продукції, що виробляється на спеціально призначених технічних засобах або на основі принципу «кампаній», за наявності.
- Застосування процесно-аналітичної технології (PAT), за наявності: загальне викладення відповідної технології та пов'язаних з цим комп'ютеризованих систем.

## **6.2 Валідація процесів**

- Короткий опис загальної політики щодо валідації процесів.
- Політика щодо повторної обробки та переробки.

## **6.3 Управління матеріалами та складське зберігання**

- Заходи щодо поводження з вихідною сировиною, пакувальними матеріалами, нерозфасованою та готовою продукцією, включаючи відбір проб, карантин, видачу дозволу на випуск та зберігання готової продукції.
- Заходи щодо поводження із забракованими матеріалами та продукцією.

## **7. КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ**

- Опис діяльності з контролю якості, що здійснюється на підприємстві, щодо фізичних, хімічних, а також мікробіологічних та біологічних випробувань.

## **8. ДИСТРИБУЦІЯ, РЕКЛАМАЦІЇ, ДЕФЕКТИ ТА ВІДКЛИКАННЯ ПРОДУКЦІЇ**

### **8.1 Дистрибуція (частина, що знаходиться у сфері відповідальності виробника)**

- Типи та розташування компаній, яким постачають продукцію з підприємства.
- Опис системи, що використовують для підтвердження того, що кожний дистриб'ютор має юридичне право отримувати ветеринарні препарати від виробника.
- Короткий опис системи забезпечення відповідних умов навколишнього середовища під час перевезення, наприклад, моніторинг/контроль температури.
- Заходи для дистрибуції продукції та методи, якими підтримується простежуваність продукції.
- Заходи для запобігання потраплянню продукції виробника до незаконного ланцюга постачання.

### **8.2 Рекламації, дефекти та відкликання продукції**

- Короткий опис системи щодо обробки рекламацій, дефектів та відкликання продукції.

## **9. САМОІНСПЕКЦІЯ**

- Короткий опис системи самоінспекції із фокусом на критерії вибору зон, що мають бути охоплені під час запланованих обстежень, практичні заходи та подальші дії.

## **10. ПЕРЕЛІК НЕОБХІДНИХ ДОДАТКІВ ДО ДОСЬЄ ВИРОБНИКА ВЕТЕРИНАРНИХ ПРЕПАРАТІВ**

1. **Додаток 1.** Копія чинного дозволу на виробництво.
2. **Додаток 2.** Перелік ветеринарних препаратів з зазначенням лікарських форм, що виробляються на підприємстві у тому числі міжнародні непатентовані назви або загальноприйняті назви активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), що використовуються.
3. **Додаток 3.** Копія чинного сертифікату на відповідність вимогам належної виробничої практики (якщо є).
4. **Додаток 4.** Перелік контрактних виробників та лабораторій, включаючи адреси та контактну інформацію, а також схеми ланцюгів постачання для цієї субпідрядної діяльності.
5. **Додаток 5.** Організаційні схеми.
6. **Додаток 6.** Плани виробничих зон із зазначенням потоків сировини та персоналу, загальна схема виробничих процесів для кожного виду продукції.



7. **Додаток 7.** Схематичні креслення систем водопостачання.
8. **Додаток 8.** Перелік основного виробничого та лабораторного обладнання.

### **Список використаної літератури**

1. Директиви 91/412/ЄЕС від 23/07/1991 року (Commission Directive 91/412 EEC 23.07.1991 // Official Journal of the European Communities. — No L 228/70. — 17.8.91.) - [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-5/dir\\_1991\\_412/dir\\_1991\\_412\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-5/dir_1991_412/dir_1991_412_en.pdf)
2. Explanatory Notes on the preparation of a Site Master File - [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2011\\_site\\_master\\_file\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2011_site_master_file_en.pdf)
3. [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm)
4. Volume 4. Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 4. Manufacture of Veterinary Medicinal Products other than Immunological Veterinary Medicinal Products. [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/pdfs-en/anx04en200408\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/pdfs-en/anx04en200408_en.pdf)
5. Annex 5. Manufacture of Immunological Veterinary Medicinal Products [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/pdfs-en/anx05en200408\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/pdfs-en/anx05en200408_en.pdf)
6. Постанова КМ України № 752 від 28.08.2013 р. Про затвердження методик розроблення критеріїв, за якими оцінюється ступінь ризику від провадження господарської діяльності та визначається періодичність проведення планових заходів державного нагляду (контролю), а також уніфікованих форм актів, що складаються за результатами проведення планових (позапланових) заходів державного нагляду (контролю) (<http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/752-2013-%D0%BF>)
7. Методичні рекомендації щодо основних правил належної практики виробництва та контролю якості ветеринарних препаратів. — Електронний ресурс. — Режим доступу: <http://www.vet.gov.ua/node/1819>