

DOBRA PROIZVOĐAČKA PRAKSA U PROIZVODNJI LJEKOVITIH SMJESA

GOOD MANUFACTURING PRACTICE REGULATIONS FOR MEDICATED FEEDS

S. Mudrić, P. Božičković, Gabrijela Krivec

Stručni članak
UDK: 636.085.33.087.7.
Primljeno: 10. lipanj 1994.

SAŽETAK

U radu su protumačene odredbe sadašnje dobre proizvođačke prakse proizvodnje lijekovitih smjesa u tvornicama stočne hrane u SAD. Uredbu za način njezine izvedbe propisala je državna institucija (Food & Drug Administration - FDA).

Pridržavanje odredaba dobre proizvođačke prakse jamči, u najvećoj mogućoj mjeri, da će lijekovita hrana biti ispravna i što se tiče sadržaja lijeka i njegovog označavanja te da neće biti prijenosa lijekova u druge lijekovite, odnosno neljekovite hrane.

Sličan zakon kao ni preporuka ne postoji u Hrvatskoj. Zbog toga, do vremena kada tvornice stočne hrane počnu raditi po za to određenim pravilima propisanim od državnih ili međunarodnih institucija, preporuča se pridržavanje odredaba dobre proizvođačke prakse SAD.

Radu je priložen prijevod izvornika dobre proizvođačke prakse kako bi se odgovorne osobe u tvornicama stočne hrane mogle uvjeriti u njenu učinkovitost.

UVOD

Dobra proizvođačka praksa (DPP) (good manufacturing practices - GMP) za lijekovitu hranu je u SAD regulirana uredbom i nadzor nad njom povjeren je državnim inspektorima. Tvornice stočne hrane (tvornice) moraju ispunjavati sve uvjete što ih je objavila Food & Drug Administration. GMP, kao dokaz kakvoće postupaka u organizaciji proizvodnje, posredno jamči da će svaki proizvod koji iziđe iz neke tvrtke biti kakav treba. Slično jamstvo daje i potvrda ISO 9000. Ona traži utvrđivanje odgovornosti u tvrtki, upravljanje konstrukcijom cijelog poslovanja, organizaciju uredno složenih dokumenata, kontrolu proizvodnog procesa, nadzor i testiranje, te jamstvo da se pogreške više nikad neće ponoviti. Dakle razlika u zahtjevima između GMP i ISO 9000 primjenljivih na određenu proizvodnju nema.

Pridržavanje GMP je u SAD obvezatno, dok je traženje potvrda ISO 9000, odnosno 9002 dobrovoljno.

Prema Prednactru zakona o veterinarskim lijekovima lijekom se smatraju i "lijekovi u stočnoj hrani koji su proizvedeni iz mješavine lijekova i sredstava (komponentata) mješavine stočne hrane, a služe u preventivne ili terapijske svrhe". Bez obzira na loše sročenu rečenicu zapaža se da nisu obuhvaćeni promotori rasta. Osim toga, Prednactrom se predlaže i donošenje Pravilnika o potanjim uvjetima koje moraju ispunjavati poduzeća koja proizvode lijekove. Bilo kako bilo, svaka državna inspekcija uvjetuje pravilno označavanja gotovog proizvoda i da sadržaj lijeka ili lijekova udovoljava

Mr. Slobodan Mudrić, dr. Predrag Božičković, dr. Gabrijela Krivec - Centar za peradarstvo, Hrvatski Veterinarski Zavod, Zagreb, Hrvatska - Croatia

deklariranoj vrijednosti. Kako će jedna tvornica to postići nije njihova briga. Shodno tom, tvornice su same morale uvesti nadzor nad proizvodnjom lijekovite i neljekovite stočne hrane. Kako se već u nekoliko slučajeva desilo da je količina lijeka izmakla kontroli, smatra se nužnim upoznati odgovorne osobe i tehnologe u tvornicama kako je to riješeno u drugim zemljama. Izbor je pao na gospodarski i stočarski najrazvijeniju zemlju.

Svrha pisanja ovog osvrtu je prikaz kontrole u SAD u tvornicama koje miješaju lijekovite smjese. Uredbe GMP su protumačene jer se čini da su logične i vrlo djelotvorne. Pročitavši ovaj tekst, možda će se stručnjacima iz tvornica za taj način kontrole činiti zanimljiv te će ga početi primjenjivati u svojim tvornicama bez obzira na to kako je sada uređena ta kontrola u nas.

Objašnjenje izraza

Food and Drug Administration - državna institucija zadužena za izradu i poštivanje zakona o hrani i lijekovima.

Lijekovi su u SAD podijeljeni u dvije kategorije:

I kategorija lijekova - lijekovi koji nemaju karencu u najnižoj dozi za svaku vrstu životinja za koju su dozvoljeni,

II kategorija lijekova - ili imaju karencu za najmanje jednu vrstu životinja za koju su dozvoljeni ili ne smije biti rezidua.

Lijekoviti proizvodi podijeljeni su na tri tipa:

Tip C - lijekovita hrana koja ne treba daljnje miješanje (potpuna ili dopunska smjesa);

Tip B - lijekovita hrana za daljnje miješanje koja sadrži dozu manju od dozvoljene za taj tip;

Tip A - sadrži lijek u većoj dozi od dozvoljene za B tip.

Tvornice koje se moraju registrirati pri FDA - ako primjenjuju lijekoviti proizvod tipa A iz II kategorije lijekova za proizvodnju smjesa tipa B ili C.

Dobra proizvođačka praksa - izraz potječe iz jednog američkog federalnog zakona, gdje se proizvod smatra patvorenim ako nije proizveden prema sadašnjoj dobroj proizvođačkoj praksi. Težište je na uvjetima proizvodnje, pa ako su oni slabiji od sada ili nedavno prihvaćenih primjenjivanih u industriji, a opisanih u pravilima GMP, proizvod se može smatrati nedovoljno dobrim i zakonski. Stoga je udovoljavanje GMP neophodnost.

Zašto dobra proizvođačka praksa

GMP je u stvari preventivan način pristupa nadzoru nad lijekovitom hranom. Primjena GMP mora osigurati

ispravnost lijekovite hrane na sve načine, od sadržaja lijeka do označavanja smjesa. Alternativa je program uzorkovanja i analiza, dakle kontrola poslije proizvodnje. Preventiva se ipak uvijek smatra boljim pristupom. GMP je prije svega industrijski standard i stoga podložan promjenama.

Dobra poslovna praksa

U GMP je naglasak na dobrom gospodarenju, kontroli opreme, a dobro opisana povijest proizvoda (od ulaska sirovina do isporuke) pruža mogućnost njegovog praćenja. Osim toga, pridržavanje GMP daje garanciju da su i drugi proizvodi, lijekoviti kao i neljekoviti, izrađeni isto tako kvalitetno. GMP je, u stvari, sinonim za dobru poslovnu praksu.

GMP za registrirane i neregistrirane tvornice

Registrirane tvornice su podložne inspekciji svake dvije godine da se utvrdi da li još uvijek zadovoljavaju uvjete GMP. Inspekcija ne obilazi redovito tvornice koje se ne moraju registrirati, mjerila su blaža, ali ipak moraju raditi u duhu GMP. Registrirane i neregistrirane tvornice inspekcija obilazi povremeno, i to u slučaju kada se posumnja u ispravnost smjese. FDA je tiskala knjižicu pod nazivom "GMP za proizvođače lijekovite hrane kojima nije potrebna registracija u FDA".

TUMAČENJE DOBRE PROIZVOĐAČKE PRAKSE

Osoblje

Najkraći, ali najvažniji dio. Ključni dio za bilo koju uspješnu radnju je tim osposobljenih pojedinaca pod nadzorom. Glavnina je na obučavanju, iskustvu i nadzoru.

Zgrade

Zgrade, mjesta gdje se nalazi oprema i okoliš moraju biti prikladna za uporabu i dobro održavana. Održavanje čistoće pomaže u sprečavanju infestacija štetocinima i insektima i sprečava onečišćenje bilo koje vrste. Težište je na prikladnoj opremi i održavanju čistoće.

Oprema

slično kao i "Zgrade", oprema mora biti prikladna za svoju namjenu i dobro održavana.

Upotreba radnih mjesta, opreme i skladišta za druge proizvodne i skladišne svrhe

Da se izbjegne mogućnost zagađenja hrane gnojivima, herbicidima i pesticidima, oni moraju biti odvojeni od mjesta proizvodnje. Težište je na sprečavanju kontaminacije fizičkim odvajanjem.

Lijekovi

Kontrola počinje provjerom deklaracije i nastavlja se sustavom zapisa koji će omogućiti stalno prepoznavanje lijeka i njegovo praćenje od ulaska do gotove hrane. Bit sustava nadzora je vođenje knjige lijekova i povremena usporedba stanja knjige i skladišta. Ako se utvrdi razlika potrebno je odmah reagirati. Težište je na identifikaciji, zaštiti i kontroli lijekova s brзом reakcijom u slučaju kada se kontrolom utvrdi mogući problem.

Laboratorijska kontrola

Prva šarža proizvedene smjese uzorkuje se i analizira. Poslije toga se godišnje uzimaju tri uzorka i pretražuju. U slučaju prisutnosti više lijekova u smjesi, pretražuje se samo jedan, u drugom uzorku drugi itd. Odstupanje od dozvoljenih granica uvjetuje istragu uzorka i njihovo uklanjanje. Istraga i učinjeno se zapisuju. Ako se čini neophodnim, potrebno je prekinuti isporuku smjese.

Opaska: Za mali broj lijekova još je uvijek problem dobrog postupka utvrđivanja njihove količine. Ako se problem u tvornici nastavi, preporuča se zatražiti pomoć od proizvođača lijeka.

Postupci čišćenja opreme

DPP-om se proizvodi lijekovita hrana, ali se pazi i na zaštitu drugih lijekovitih i neljekovitih smjesa. Potrebno je što više smanjiti mogućnost prijenosa lijeka u slijedeće šarže hrane. Prijenos lijeka je zbilja, isto kao i njezina kontrola. Nabrojano je više postupaka, a kao najčešće primjenjivan je pravilan raspored miješanja šarži. Na primjer, poznato je da u smjesama za svinje ne smije biti sulfonamida, pa šarža smjese za svinje i smjese sa sulfonamidima moraju biti što više odvojene. Slično vrijedi za smjesu koja sadrži linkomicin i hranu za konje te linkomicin i hranu za kuniće. U nas su dobro poznati slučajevi trovanja nesilica nikarbazinom, nastali iz istog uzroka, jer su nakon miješanja smjese za piliće odmah miješane smjese za nesilice. Važno je spriječiti prijenos lijeka primjenom svih razložnih i praktičnih postupaka.

Podaci o učincima lijekova u tragovima na životinje kojima lijek nije namijenjen su rijetki. Neki su opisani, pogotovo gdje učinci mogu biti drastični. Uglavnom mora

biti upotrijebljen zdrav razum u odabiru miješanja smjesa. Na primjer, logično je miješati skupinu šarži slično mediciranih smjesa prema redu smanjivanja doze. Isto je tako logično proizvoditi smjese za životinje kod kojih je lijek dozvoljen za primjenu, i to prvo koncentrat, a kasnije smjese u kojima će lijek biti razrijeđen. To je prvi pristup, no praksa nameće neophodnost i drugih mogućnosti.

Označavanje

Ispravno označavanje je neophodnost. Svi odgovarajući koraci moraju biti napravljeni da se osigura ispravnost pri tiskanju deklaracija. Deklaracija koja se primjenjuje mora biti najnovija i mora pratiti pravu hranu kroz cijelo vrijeme.

Glavni dosje podataka i zapisi o proizvodnji

To je najduži odjeljak DPP uredbe, ali s jednom jasnom svrhom - potpuna povijest proizvodnje lijekovite hrane. Povijest teče od recepture do isporuke. Potrebno je spomenuti dvije stvari. Prva je da glavni dosje ne mora biti jedna knjiga. On može biti, a obično i jest, zbir zapisa - recepture, upute o proizvodnji i nadzor. Drugo, sve zapise mora ovjeriti odgovorna osoba. Obično se to radi potpisivanjem ili parafiranjem, da se zna tko će odgovarati. U slučaju računarskih zapisa ili prijenosa iz središnjeg ureda to je nemoguće, ali se tada moraju uvesti druge mogućnosti.

Zapisi koji prate smjesu

Potrebni zapisi su uobičajeni poslovni zapisi o isporuci proizvoda. Idu zajedno s deklaracijom i moraju omogućiti praćenje proizvoda do farme i natrag, ako je potrebno. To je neophodno u slučaju pritužbi ili istraživanja uzroka problema na farmi.

Podaci o pritužbama

Podaci o svakoj pritužbi na lijekovitu hranu moraju se čuvati i zapisati što je učinjeno o njoj. To se odnosi i na usmene i pismene pritužbe na količinu lijeka u smjesi. Ti se podaci drže odvojeno od onih za reklamacije koje se ne odnose na lijekove. Podaci moraju dati uvid u procjenu pritužbe i poduzete postupke, što je dobra poslovna praksa i mjera zaštite od bilo koje kasnije poduzete zakonske akcije. S obzirom da proizvođači hrane nisu eksperti za lijekove, mogu uključiti proizvođače lijekova koji mogu točnije procijeniti pitanja o sigurnosti i djelovanju lijekova, a mogu načiniti i bilo koji izvještaj na traženje FDA.

TEKST FOOD & DRUG ADMINISTRATION

UREDBE SADAŠNJE DOBRE PROIZVOĐAČKE PRAKSE ZA STOČNU HRANU

DIO 225 - SADAŠNJA DOBRA PROIZVOĐAČKA PRAKSA ZA LJEKOVITU STOČNU HRANU

Odjeljak - A Opće odredbe

225.1 Sadašnja dobra proizvođačka praksa

(a) Dio 501 Federalnog zakona o hrani, lijekovima i kozmetici predviđa da će lijek (uključujući lijek u stočnoj hrani) biti odbačen ako postupci ili oprema ili nadzor primijenjeni u proizvodnji, pakiranju ili skladištenju nisu učinjeni u duhu sadašnje dobre proizvođačke prakse.

(b) Te se uredbe odnose na sve tipove tvornica i opreme upotrijebljene u proizvodnji lijekovitih smjesa i tih će se i neljekovitih smjesa. U takovim slučajevima će se smatrati nedovoljno dobrom lijekovita hrana prema dijelu 501 Zakona, i neljekovita hrana prema dijelu 402 Zakona.

225.10 Osoblje

(a) Osposobljeno osoblje, dovoljno uvježbano i nadzor neophodni su za izradu recepture, proizvodnju i kontrolu lijekovite smjese. Vježba i iskustvo vode do pravilne primjene opreme, održavanja točnih podataka i uočavanja i sprečavanja mogućih neslaganja s dobrom proizvođačkom praksom.

(b) (1) Svi zaposleni koji su uključeni u proizvodnju lijekovite hrane moraju razumjeti dijelove proizvodnje i kontrole koje izvode, uključujući smještaj i pravilnu primjenu opreme.

(2) Tvornica mora imati stalni program ocjenjivanja i nadgledanja zaposlenih u proizvodnji lijekovitih smjesa.

Odjeljak B - Konstrukcija i održavanje zgrada i opreme

225.2 Zgrade.

(a) Smještaj, izgled, konstrukcija i veličina zgrada i drugih proizvodnih prostora važni su čimbenici u proizvodnji lijekovitih smjesa. Odluke prostora neophodna za pravilnu proizvodnju lijekovite hrane su mogućnost lakog pristupa opremi kod uobičajenog održavanja; lako čišćenje opreme i radnih mjesta; mogućnost održavanja osobne higijene; nadzor i sprečavanje infestacije insektima ili glodavcima; dovoljan prostor za ispravno primanje i skladištenje lijekova i krmiva i kontrolirana otprema tih sirovina u proizvodnju kao i opremu za točno vaganje i isporuku posebno označene lijekovite hrane.

(b) Izvedba i održavanje zgrada u kojima se lijekovita hrana proizvodi, pakira, označava ili skladišti moraju zadovoljavati slijedeće:

(1) Zemlja mora biti drenirana i uobičajeno održavana te bez otpadaka, smeća, neposiječenih korova trave, stajace vode i nepravilno uskladištene opreme.

(2) Zgrada/zgrade moraju biti održavane i čiste.

(3) Zgrada/zgrade moraju biti odgovarajuće izvedbe da se što više onemogući pristup glodavcima, pticama, insektima i drugim štetočinama.

(4) Zgrade moraju pružiti dovoljno mjesta i svjetla za pravilno izvođenje ovih proizvodnih operacija:

(i) Primanje, kontrolu i skladištenje sastojaka,

(ii) Proizvodnju sastojaka,

(iii) Proizvodnju lijekovite smjese,

(iv) Pakiranje i označavanje,

(v) Skladištenje u skladišta, pakiranje i označavanje,

(vi) Uobičajeno održavanje opreme.

225.3 Oprema

(a) U proizvodnji lijekovitih smjesa neophodna je oprema izrađena za namijenjenu upotrebu i pravilno instalirana i primjenjivana. Takva oprema omogućava proizvodnju smjesa jednake kakvoće, olakšava čišćenje i smanjuje rasipanje lijekova i gotovog proizvoda.

(b) (1) Sva oprema mora omogućavati proizvodnju lijekovite hrane željene jačine, sigurnosti i čistoće.

(2) Sva se oprema mora održavati čistom.

(3) Sva oprema, uključujući skale i naprave za mjerenje tekućina, moraju biti prikladne veličine, izgleda, izvedbe, preciznosti i točnosti za namijenjenu upotrebu.

(4) Sve mjerne skale i naprave za mjerenje moraju biti provjerene na točnost pri postavljanju i kasnije najmanje jednom godišnje ili češće ako je potrebno da se osigura njihova točnost.

(5) Sva oprema mora biti konstruirana i održavana tako da spriječi da sredstva za podmazivanje i hlađenje postanu dodaci sirovina ili lijekovite smjese.

(6) Sva oprema mora biti izvedena, konstruirana, postavljena i održavana tako da omogući pregled i čišćenje.

225.35 Iskorištavanje radnih prostora, opreme i mjesta za skladištenje za druge proizvodne i skladišne potrebe

(a) Mnogi proizvođači lijekovitih smjesa uključeni su u proizvodnju, skladištenje ili upotrebu proizvoda koji

nisu namijenjeni upotrebi u životinjskoj hrani, kao što su gnojiva, insekticidi, fungicidi, rodenticidi i drugi pesticidi. Proizvodnja, skladištenje ili upotreba hranjivih proizvoda na istom mjestu može prouzročiti loše hranjive proizvode sa štetnim ili nedozvoljenim dodacima hrani.

(b) Radna mjesta i oprema namijenjena proizvodnji ili skladištenju ljekovitih smjesa ili njihovih sastojaka ne smije se upotrebljavati i mora biti fizički odvojena od radnih mjesta i opreme za proizvodnju gnojiva, herbicida, insekticida, fungicida, rodenticida i drugih pesticida osim ako takav proizvod nije dozvoljen kao dodatak smjesi.

Odjeljak C - Kontrola kakvoće proizvoda

225.42 Sastojci

(a) Ljekovita hrana je, osim pružanja hranjivih sastojaka, i nosač za davanje lijeka, ili lijekova, životinjama. Kako bi se osigurala željena sigurnost i učinkovitost, takva ljekovita hrana mora sadržavati označenu količinu lijekova. Neophodno je uvođenje primjerenih postupaka primanja, skladištenja i inventurnog nadzora za sve lijekove kao pomoć pri njihovom prepoznavanju, jačini, kakvoći i čistoći.

(b) Primanje, skladištenje i inventurni nadzor nerazrijeđenih ljekovitih sastojaka, ljekovitih i prijelaznih predsmjesa što se upotrebljavaju u proizvodnji ljekovitih smjesa, moraju zadovoljiti slijedeće:

(1) pošiljka lijekova mora biti vizuelno pregledana da se utvrdi je li oštećena. Lijekovi koji su bili u uvjetima što su mogli negativno utjecati na njihovo prepoznavanje, jačinu, kakvoću ili čistoću ne smiju biti prihvaćeni za upotrebu.

(2) Zapakirani lijekovi moraju se u skladištima držati u izvornim pakiranjima.

(3) Lijekovi u rasutu stanju moraju se uskladištiti tako da se sačuva njihovo prepoznavanje, jačina, kakvoća i čistoća.

(4) Lijekovi u prostorijama za miješanje moraju biti pravilno označeni, uskladišteni i držani tako da se osigura njihova potpunost i prepoznavanje. Mora biti dovoljno mjesta za smještaj svakog lijeka.

(5) U listu za primanje mora se upisati svaka pošiljka primljenog lijeka. Na primci moraju biti točni podaci za prepoznavanje i količinu lijeka, ime dobavljača, broj pošiljke dobavljača ili broj dodijeljen tvornici koji se odnosi na svaku pošiljku, dan primanja, stanje u kojem je pošiljka primljena i o povratu oštećenih lijekova.

(6) Dnevni inventurni list svakog lijeka mora se voditi, a mora pružiti slijedeće obavijesti:

(i) količina lijeka u skladištu na početku i kraju radnog dana (početna količina mora biti ista kao završna prethodnog dana): količina mora se određivati vaganjem, brojanjem ili mjerenjem.

(ii) Količina svakog lijeka koji je prodan ili na drugi način odstranjen.

(iii) Šarže ljekovite hrane u kojoj je lijek upotrijebljen.

(iv) Kada je lijek iskorišten za izradu prijelazne mješavine, dodatne obavijesti za stavku (b)(7) ovog odjeljka.

(v) Radnje poduzete za poravnavanje neslaganja u dnevnom inventurnom listu.

(vi) Inventura lijeka mora se provesti za svaku pošiljku kako bi se dnevno usporedila teorijski potrošena količina u prijelaznoj ili gotovoj ljekovitoj smjesi. Svaka značajna razlika mora biti istražena i poduzeta radnja za njezino ispravljanje. Ljekovita smjesa na koju se sumnja mora biti zadržana dok se neslaganja ne isprave.

(8) Svi podaci ovog odjeljka moraju se čuvati najmanje godinu dana od posljednje upotrebe lijeka.

225.58 Laboratorijska kontrola

(a) Povremeno pretraživanje ljekovite hrane na lijekove daje uvid u kakvoću proizvodnog postupka.

(b) Slijedeći zahtjevi postavljaju se na ljekovitu smjesu:

(1) za smjesu koja zahtijeva izdavanje dozvole za proizvodnju i prodaju, treba uzeti najmanje tri reprezentativna uzorka ljekovite hrane i pretražiti ih dozvoljenim službenim postupcima u pravilnim vremenskim razmacima tijekom kalendarske godine, ako nije drugačije određeno u ovom odjeljku. Najmanje jedna od tih pretraga mora biti obavljena iz šarže u kojoj je lijek prvi puta upotrijebljen. Ako ljekovita smjesa sadrži kombinaciju lijekova, samo jedan lijek treba pretražiti u jednom uzorku, s time da se svaki puta pretraži sadržaj drugoga.

(2) Rezervirano

(c) Izvornici ili kopije rezultata pretraga, uključujući one porijeklom od državne službe za pretragu stočne hrane ili bilo koje druge vladine institucije, moraju se čuvati najmanje jednu godinu poslije isporuke ljekovite hrane. Rezultati pretraga od državne službe za kontrolu stočne hrane mogu se smatrati dovoljnim za ispunjenje obveze povremene pretrage hrane iz ovog odjeljka.

(d) Kada rezultati pretraga pokažu da količina lijeka nije u skladu s označenom ili je izvan dozvoljenih granica određenim u ovom odjeljku, moraju se obaviti istraga i postupci za ispravljanje, a original ili kopiju zapisa takvog postupka valja zadržati kao što je gore napisano.

(e) Postupci za ispravljanje moraju uključiti prekid isporuke smjese u kojoj je količina lijeka različita od upisane u deklaraciji. Isporuka takve hrane ne smije početi dok se ne utvrdi da je uspostavljen postupak nadzora.

Postupci čišćenja opreme

(a) Primjereno čišćenje sve opreme upotrijebljene u proizvodnji i isporuci lijekovite hrane neophodno je za održavanje pravilne doze i sprečavanje kontaminacije hrane s drugim lijekom. Mogu biti uključeni fizikalni načini, npr. usisavanje, metenje i pranje. Drugi postupci su ispiranje ili pravilni slijed miješanja ili drugi jednako učinkoviti postupci prilikom čišćenja opreme, za vrijeme miješanja istog lijeka ili prilikom proizvodnje neljekovite hrane.

(b) Sva oprema, bez obzira da li služi za skladištenje, miješanje, dopremu ili isporuku, a koja dolazi u doticaj s djelatnom tvari lijeka u smjesi mora biti podvrgnuta svim logičnim i učinkovitim postupcima za sprečavanje kontaminacije proizvedene smjese. Za to se moraju primijeniti jedan ili više slijedećih ili podjednako učinkovitih postupaka:

(1) takvi postupci se moraju, gdje je to moguće, sastojati od fizičkih radnja (usisavanje, metenje ili pranje), ispiranje ili/i slijeda proizvodnje smjesa.

(2) Ako je primijenjeno ispiranje, završna smjesa mora biti kasnije prepoznata, skladištena i upotrijebljena tako da se spriječi kontaminacija druge hrane.

(3) Ako je primijenjen pravilan slijed proizvodnje smjesa, on se mora izvesti na temelju prije određenog s ciljem sprečavanja kontaminacije smjese reziduama lijekova.

Odjeljak D - Pakiranje i označavanje

225.80 Označavanje

(a) Pravilna oznaka omogućava prepoznavanje lijekovite smjese i pruža upute za primjenu, i ako je vezana uz vreću (zašivena ili tiskana na njoj), osigurava da je sadržaj siguran i učinkovit za namijenjenu upotrebu.

(b)(2) Deklaracije, uključujući i plakate, moraju se primiti, njima se mora postupati i skladištiti ih na način da se spriječi njihovo miješanje i osigurava pravilno označavanje lijekovite smjese.

(b)(1) Deklaracije, uključujući plakate, poslije tiskanja moraju se usporediti s Dosjeom podataka kako bi se provjerila njihova prikladnost i točnost. Na oznaci koja je bila na provjeri mora se staviti dan, paraf odgo-

vorne osobe te se mora čuvati jednu godinu nakon što su sve oznake te šarže upotrijebljene.

(3) Ako je lijekovita hrana isporučena u rasutu stanju, cijela oznaka mora pratiti pošiljku i biti predana primatelju u vrijeme isporuke. Takva oznaka mora biti u obliku plakata ili druge oznake pričvršćena za račun ili list isporuke ili račun proizvođača što omogućava prepoznavanje smjese i sadrži dovoljno podataka za sigurnu i učinkovitu primjenu lijekovite smjese.

(4) Skladište oznaka mora se povremeno provjeravati i stare oznake valja baciti.

Odjeljak E - Zapisi i izvještaji

225.102 Glavni dosje podataka i Proizvodni podaci

(a) Glavni dosje podataka daje uvid u sve postupke proizvodnje određenog proizvoda, od recepture, teoretskog gubitka, postupke proizvodnje, potrebe za pretragama i označavanje pojedine šarže. Proizvodni podaci uključuju cijelu povijest šarže. To su podaci o količini upotrebljenog lijeka, količini proizvedene smjese i o dnevnim inventurnim provjerama lijekova.

(b) Glavni dosje i proizvodni podaci moraju zadovoljiti slijedeće odredbe:

(1) glavni dosje mora voditi, provjeravati, označiti danom i potpisati ili parafirati odgovorna osoba i mora se zadržati najmanje jednu godinu poslije proizvodnje zadnje šarže. Glavni dosje mora sadržavati slijedeće:

(i) naziv lijekovite smjese.

(ii) Naziv i postotak težine ili mjera za svaki lijek ili kombinaciju lijekova i svakog sastojka koji nije lijek, a koji će se upotrijebiti u proizvodnji određene količine lijekovite smjese.

(iii) Kopiju ili opis oznake ili označavanja koja će pratiti lijekovitu smjesu.

(iv) Upute za proizvodnju koje će osigurati pravilno miješanje lijekovite smjese određene recepture, uključujući redoslijed miješanja, vrijeme miješanja te, u slučaju da se nastavlja proizvodnja lijekovitih smjesa, dodatne upute za proizvodnju kada je potrebno prilagoditi opremu.

(v) Dovoljan nadzor nad uputama, uključujući način i učestalost uzimanja traženog broja uzoraka za laboratorijsku kontrolu.

(2) Izvorni zapis o proizvodnji ili njegovu kopiju mora načiniti osposobljena osoba za svaku šaržu proizvedene lijekovite smjese i mora se čuvati ne manje od jedne godine.

Zapis o proizvodnji mora sadržavati:

(i) podatke o identifikaciji, dan proizvodnje smjese i pismenu potvrdu u obliku potpisa ili parafa odgovorne osobe.

(ii) Količinu i naziv primijenjenog lijeka.

(iii) Teorijsku količinu ljekovite hrane koja se mora proizvesti.

(iv) Stvarnu količinu proizvedene ljekovite smjese. Ako je gotova smjesa uskladištena u rasutu stanju i količina joj nemože biti točno određena, tvrtka mora odrediti proizvedenu količinu i procijeniti količinu za glavni dosje.

(v) Ako je smjesa proizvedena prema recepturi kupca, glavni dosje i proizvodni zapisi zahtijevani u ovom odjeljku moraju sadržavati i takav zapis ili kopiju narudžbe kupca i račun proizvođača s tim podatkom. Ako je narudžba primljena telefonski, proizvođač mora pripremiti traženi proizvodni zapis.

(4) Odgovorna osoba mora provjeravati zapise o proizvodnji šarže na kraju radnog dana kad je proizvod proizveden da utvrdi jesu li svi zahtijevani koraci proizvodnje poduzeti. Ako se pojave značajne razlike, odmah se moraju istražiti uzroci i u proizvodnom zapisu moraju se opisati poduzete radnje.

(5) Svaka šarža ljekovite smjese mora se označiti svojim brojem, kodom, danom ili drugom prikladnom oznakom sadržanoj u deklaraciji, pakiranju, računu ili prijevoznom listu. To omogućuje praćenje potpune i točne povijesti proizvoda.

225.110 Podaci o isporuci

(a) Podaci o isporuci služe proizvođaču u slučaju pritužbi na određene šarže ljekovitih smjesa. Ti podaci mogu pomoći ako se traži povrat smjese.

(b) Podaci o isporuci moraju sadržavati slijedeće:

(1) svaki zapis mora sadržavati dan isporuke, ime i adresu kupca, isporučenu količinu i naziv ljekovite smjese. Kontrolni broj ili dan proizvodnje ili druga prikladna oznaka mora biti na listu izdanom za svaku pošiljku.

(2) Originali ili kopije podataka o isporuci moraju se čuvati ne manje od jedne godine od isporuke ljekovite smjese.

225.115 Lista pritužbi

Pritužbe ili izvještaji o iskustvima o nedostacima proizvoda koji se tiču učinkovitosti ili sigurnosti lijeka mogu poslužiti kao pokazatelj je li ljekovita smjesa proizvedena na način dobre proizvođačke prakse. Te pritužbe ili iskustva mogu pokazati postojanje problema u proizvodnji koji nije uočen u normalnom postupku kon-

trole kakvoće. Primjerena radnja izvedena na vrijeme poslužit će za ispravku problema i smanjenje budućih problema.

(b) Lista pritužbi mora sadržavati:

(1) originale ili kopije podataka za svaku usmenu ili pismenu pritužbu u svezi sa sigurnošću i učinkovitošću proizvedenog proizvoda. Zapis mora sadržavati dan pritužbe, ime i adresu osobe koja se tužila, naziv i broj šarže ili kontrolni broj ili dan proizvodnje ljekovite smjese i osobite pojedinosti pritužbe. Zapis sadrži i korespondenciju tvrtke koja se tuži i/ili zapis vođenih razgovora i opis radnji koje je proizvođač poduzeo.

(2) Za ljekovitu smjesu koja zahtijeva dozvolu Medicated Feed Application, podaci i izvještaji i druga iskustva s lijekovima moraju se upisivati i o njima izvještavati Centar za veterinarsku medicinu, shodno # 510.301 ovog odjeljka.

Odjeljak F - Građevine i oprema

225.120 Zgrade i zemljište

Zgrade što služe proizvodnji ljekovitih smjesa moraju imati dovoljno prostora za opremu, proizvodnju i pravilno primanje i skladištenje ljekovitih smjesa. Mora postojati pristup za redovito održavanje i čišćenje opreme. Zgrade i zemljište moraju se izvesti i održavati na taj način da se što više smanji infestacija štetočinama.

225.130 Oprema

Oprema mora omogućiti proizvodnju ljekovite smjese željene jačine i čistoće i mora se održavati čistom. Mjerne skale i oprema za mjerenje tekućina moraju biti točne i prikladne veličine, izvedbe, preciznosti i točnosti za namijenjenu primjenu. Sva oprema mora biti oblikovana, izvedena, postavljena i održavana tako da omogući pregled i čišćenje.

225.135 Mjesta za rad i skladištenje

Radna mjesta i mjesta za opremu koja služe proizvodnji ili skladištenju ljekovitih smjesa ili njihovih sastojaka ne smiju služiti te biti fizički odvojena od mjesta za rad i opremu koja služi proizvodnji i skladištenju gnojiva, herbicida, insekticida, fungicida, rodenticida i drugih pesticida ako ti proizvodi nisu dozvoljeni za stočnu hranu.

Odjeljak G - Osiguranje kakvoće proizvoda

225.142 Sastojci

Pravilni postupci moraju se uvesti i održavati za prepoznavanje, skladištenje i inventurnu kontrolu (prim-

ljeno i upotrijebljeno) za sve lijekovite proizvode tipa A i lijekovite smjese tipa B namijenjenih proizvodnji lijekovitih smjesa kao pomoć za osiguranje prepoznavanja, jačine, kakvoće i čistoće tih izvora lijekova. Pakirani lijekoviti proizvodi tipa A i lijekovite smjese tipa B moraju se skladištiti na određenim mjestima u izvornim pakiranjima. Ako su u rasutu stanju moraju se skladištiti tako da se osigura njihovo prepoznavanje, jačina, kakvoća; čistoća se mora održati. Oni se moraju primijeniti u skladu s označenim uputama za miješanje.

225.158 Laboratorijske pretrage

Kada rezultati laboratorijskih ispitivanja, uključujući pretrage državnih laboratorija za kontrolu smjesa, pokazuju da lijekovita hrana nije u skladu s dozvoljenim najvećim količinama označenim u ovom odjeljku, mora se odmah provesti istraživanje uzroka kao i radnje za ispravak i takvi zapisi moraju se čuvati godinu dana.

#225.165 Postupci čišćenja opreme

Moraju se uspostaviti i primjenjivati primjereni postupci za svu opremu što služi proizvodnji i isporuci lijekovitih smjesa da se spriječi kontaminacija lijekovite i neljekovite smjese.

Odjeljak H - Označavanje

225.180 Označavanje

Oznake se moraju primiti, njima se mora služiti i moraju se uskladištiti tako da se spriječi njihovo miješanje i osigura da je za lijekovitu smjesu upotrijebljena prava oznaka. Sve isporuke lijekovite smjese, bilo da su u rasutu stanju ili u vrećama, moraju se ispravno obilježiti kako bi se smjesa mogla pravilno upotrijebiti.

Odjeljak I - Zapisi

225.202 Zapisi o recepturi, proizvodnji i isporuci

Zapisi moraju sadržavati podatke o recepturi, danu miješanja i ako nije za vlastitu upotrebu, dan isporuke. Moraju biti dostatni da omoguće povrat određenih šarži lijekovitih smjesa koje su isporučene. Moraju se čuvati godinu dana od dana posljednje isporuke.

LITERATURA

Feed Additive Compendium (1992), 30, 43-55, ed. S. Muirhead, The Miller Publishing Co., Minnetonka, Minnesota, 1992.

SUMMARY

In this paper the comments are given on current good manufacturing practices for medicated feeds in the U.S.A. These regulations were published by Food & Drug Administration.

Compliance with good manufacturing practices should insure, to the extent possible, that medicated feed will be proper in all respects as to drug content and labeling and furthermore, that medicated feed production will not compromise other medicated or non-medicated feeds.

The similar regulations don not exist in Croatia. Until the time when our feed mills start operating according to the rules of the state or international institutions, compliance with good manufacturing practice is strongly recommended.