

**ЛОГИСТИКА СКЛАДСКОЙ ЗОНЫ**

*В.Ф.Столтытин, кандидат химических наук*

*Л.Л.Гурарий, генеральный директор компании «Эректон», кандидат химических наук*



Предприятие — производитель является интегрированной составной частью в логистической цепи обращения лекарственных средств. В то же время само предприятие — производитель лекарственных средств представляет собой сложнейшую логистическую цепь со множеством функциональных звеньев. На рис. 1 представлена логистическая функциональная блок-схема предприятия — производителя лекарственных средств, отражающая главные звенья, связанные с реализацией материальных (товарных) потоков и сопутствующих им информационных потоков, без рассмотрения роли администрации. На территории предприятия товары (продукция) от поставщиков поступают на **склад входящих сырья и материалов**, где при их одобрении **Отделом Контроля Качества (ОКК)** становятся по статусу годными к производству и впоследствии поступают на производство. Само производство потребляет эти материальные потоки, превращая их, опять же при одобрении ОКК (отвлекаясь от возможного внутрипроизводственного контроля), в готовую продукцию, которая также в виде материальных потоков поступает на **склад готовой продукции**. Откуда при положительном решении (с непосредственным участием ОКК) о возможности ее реализации поступает к потребителю. Если ОКК имеет прямое отношение к собственно материальным потокам посредством отбора проб и регулирования направления этих потоков, а также путем создания многосторонних информационных потоков, то Отдел Обеспечения Качества (ООК) оперирует только информационными потоками, сопровождаемыми материальными потоками производственного характера. В функции ООК, являющегося надпроизводственной структурой, входит реализация и контроль за реализацией системы обеспечения качества предприятия, в том числе и в складской зоне.

Следует отметить, что порядка 80 % случаев несоответствия выпускаемых лекарственных средств установленным требованиям качества обусловлены **нарушениями стандарта GMP в складской зоне**.

**Организационная структура складской зоны**

Структура складской зоны во многом зависит от объема производства, номенклатуры продуктов, особенностей маркетинга и других факторов. Тем не менее, как правило, должны быть выделены следующие подразделения: Склад (участок) входящих сырья и материалов; Склад (участок) готовой продукции; Склад (участок) хранения отбракованной продукции; Склад (участок) продукции, возвращенной в связи с рекламацией; Склад (участок) производственных отходов. При необходимости выделяют: Склад (участок) хранения специальных продуктов (наркотические и ядовитые вещества и другие продукты, требующие специальных условий хранения и работы с ними); Склад (участок) хранения материалов и продукции при пониженных температурах; Склад (участок) хранения горючих и взрывоопасных продуктов и материалов.

Складская зона обычно находится в ведении заместителя директора предприятия по производству. В работе по управлению складской зоной он взаимодействует с ее персоналом и прежде всего с Руководителем, службами снабжения и сбыта, отделом обеспечения качества, ОКК, производственными и техническими подразделениями предприятия. Непосредственное руководство складской зоной обеспечивает ее Руководитель. Численность персонала и должностные уровни определяются в зависимости от объема и характера производства предприятия, объема работ в складской зоне, уровня механизации и автоматизации и регламентируется штатным расписанием предприятия.

Работа в складской зоне регламентируется следующими обязательными документами предприятия: «Положение о складской зоне»; «Положение о Руководителе складской зоны»; Должностные инструкции сотрудников складской зоны; Инструкции или Стандартные операционные процедуры (СОП), определяющие общий порядок работы в складской зоне; Инструкции или СОПы, регламентирующие отдельные виды работ для конкретных операций; «Правила (инструкции) по профилактике перекрестной и

микробной контаминации в складской зоне»; «Правила (инструкции) по охране труда в складской зоне»; «Правила (инструкции) по противопожарной безопасности в складской зоне»; «Правила (инструкции) предприятия по ликвидации аварийных ситуаций и аварий»; «Правила (инструкции) по производственной санитарии и гигиене в складской зоне»; «Инструкция по оказанию первой (доврачебной) помощи»; Приказы и распоряжения руководства предприятия; Распорядительные документы Руководителя складской зоны.

#### Склад входящих сырья и материалов

В складе входящих сырья и материалов выделяются следующие участки: участок приемки, растаривания, сортировки и регистрации поступающих продуктов и материалов с выделением отдельного рабочего места регистратора; участок промежуточного хранения поступивших сырья и материалов (ожидание отбора средней пробы для контроля ОКК); участок карантинного хранения сырья; участок карантинного хранения вспомогательных материалов; участок хранения упаковочных материалов, этикеток и другой полиграфической продукции; участок «ожидания на производство» субстанций, одобренных ОКК; участок «ожидания на производство» вспомогательных материалов, одобренных ОКК; участок сырья, вспомогательных и упаковочных материалов, отбракованных при поступлении или в процессе внутривзаводского контроля (по результатам анализа ОКК); участок хранения легко воспламеняющихся, ядовитых веществ и химических реактивов; участок продуктов, требующих при хранении специальных условий.

#### Приемы разделения продуктов на этапах продвижения

**Разделение цветной маркировкой секторов единого помещения** складской зоны (окраска стен или пола). При этом характер цветной маркировки площадей складской зоны должен

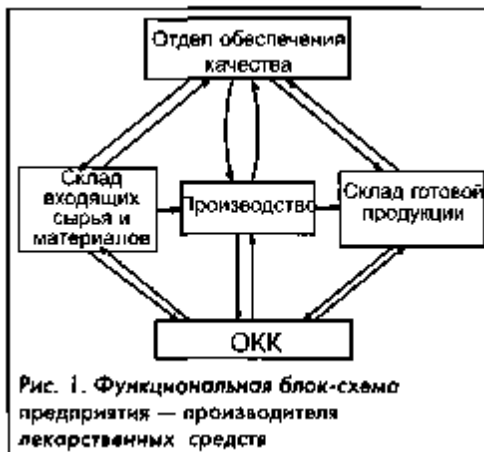


Рис. 1. Функциональная блок-схема предприятия — производителя лекарственных средств

#### Сборник статей по производству лекарств по GMP

соответствовать маркировке продукта (материала), что определяется его статусом. В цветной маркировке используется «правило светофора», в котором зеленый цвет означает свободное движение, желтый — ожидание, красный — остановку (запрещающий знак). Поступивший продукт на первом этапе маркируется белой идентификационной (информационной) этикеткой, с которой без дополнительной цветной маркировки ему определен единственный путь — в зону ожидания отбора пробы.

После отбора пробы и перехода продукта в сектор карантинного хранения на него наклеивается этикетка желтого цвета, что означает карантинное хранение.

При получении разрешения ОКК на выдачу продукта в производство цвет его маркировки меняется на зеленый. При выявлении очевидного несоответствия или явного брака на продукт наклеивается этикетка красного цвета и он отправляется на участок отбракованной продукции.

**Прием административного разделения.** Продукт маркируется, как описано выше, но с изменением статуса физически не перемещается. Меняется лишь его маркировка и вносится запись в стеллажную карточку. Это возможно и оправдано, когда используется ограниченный ассортимент продукции в больших объемах. При этом легко спланировать волнообразное или маятниковое перемещение стеллажных карточек с изменением цветной маркировки без дополнительной перегрузки больших объемов продукции.

**Полное физическое разделение продуктов** в различных помещениях или зданиях. Чаще всего этот вариант используется для отделения входящих продуктов и материалов от готовой продукции, что вполне целесообразно. Физическое разделение с перемещением продуктов в отдельных зданиях оправдывает себя на крупных предприятиях с широким ассортиментом производимой продукции. Это же относится к антибиотикам, наркотическим и прочим веществам, работа с которыми имеет ряд специфических особенностей.

#### Участок приемки, растаривания, сортировки и регистрации поступающих продуктов и материалов

##### Организация работы на участке

Участок должен соответствовать требованиям, предъявляемым к помещениям целевого назначения и при входе иметь табличку «Склад входящих сырья и материалов». Необходимо организовать три рабочих места: приемки, растаривания и регистрации. Рабочие места должны быть обозначены табличками: «Приемка сырья и материалов», «Растаривание», «Регистрация».

Для правильной организации приемки исходных сырья и материалов приемщик должен получить следующие обязательные документы.

Из отдела снабжения: копию закупочной накладной. От экспедитора, доставившего груз: копию заказа; товарно-транспортную накладную на товар; Сертификат качества доставленной продукции; документы бухгалтерского учета.

#### **Действия при подготовке к приемке**

В процессе приемки сырья и материалов необходимо строго соблюдать последовательность действий участников процесса. Процедура должна быть регламентирована инструкцией или СОПом — «Подготовка к приемке входящих сырья и материалов».

Перед началом приемки работник складской зоны (заведующий складом или лицо, уполномоченное вести приемку, — далее приемщик): получает в отделе снабжения копию соответствующей закупочной накладной; проверяет готовность рабочих мест и персонала; проверяет готовность к регистрации (на рабочем месте регистратора не должно быть документов предыдущей постав-

28

### *Глава I. Обучение GMP*

ки, должны быть необходимые формуляры, идентификационные (информационные) этикетки или должна быть готова к работе электронная система регистрации); ставит в известность о доставке сырья и материалов ОКК. Участок приемки должен быть полностью освобожден от продукции и транспортной тары предыдущей поставки, мусора и любых посторонних предметов, кроме такелажного оборудования. На рабочем месте должно быть достаточное количество вспомогательного персонала и средств механизации.



#### **Действия в процессе приемки**

Доставленную продукцию разрешается выгружать в зону приемки только при наличии обязательных сопроводительных документов.

Заведующий складом (приемщик): получает сопроводительные документы у экспедитора, доставившего груз; проверяет наличие и правильное заполнение товарно-транспортной накладной, которую представляет экспедитор груза, сверяет количество мест, указанных в накладной и фактически доставленное на склад; совместно с контролером ОКК проверяет соответствие маркировки на первичной и вторичной упаковке, указанной в Сертификате качества; производит визуальный осмотр груза и делает отметку в товарно-транспортной накладной, если не обнаружены видимые повреждения транспортной упаковки и груз подлежит приемке; проверяет транспорт, которым доставлен груз, особенно для груза, имеющего ограничения по температурному режиму хранения, сопоставив при этом время года, длительность перевозки, наличие тер-мостатирующего кузова; если доставленная продукция требует специальных условий хранения по температурному режиму, то проверяются термоиндикаторы; делает регистрационные записи на каждое наименование полученного товара в карточках складского учета.

Процедура должна быть описана в инструкции (СОПе) — «Приемка входящих сырья и материалов».

Контролер ОКК осуществляет следующие действия: вместе с зав. складом (приемщиком) осматривает каждую упаковку товара; производит отбор проб для контрольных аналитических работ; вносит контрольный номер ОКК в регистрационные документы (контрольный номер ОКК соответствует порядковому номеру записи в журнале регистрации проб ОКК); маркирует продукт желтой этикеткой с контрольным номером ОКК (только контролер ОКК может дать разрешение на размещение товара в карантинной зоне хранения!).

На пути продвижения поступивших сырья и материалов от регистратора до места карантинного хранения следует иметь участок промежуточного хранения, где материал ожидает контроля. Пока он должен иметь лишь информационную этикетку белого цвета. Только после отбора пробы он получает желтую этикетку и перемещается на участок карантинного хранения. На этикетке должна быть надпись «Карантин» и текст, отражающий: ФИО сотрудника, отобравшего пробу; контрольный номер ОКК; дату и время отбора пробы; подпись лица, отобравшего пробу.

Желтая этикетка (марка) со стандартным текстом ОКК наклеивается на сырье и материал после отбора пробы и перемещения продукта в зону карантинного хранения. Голубая метка (цвет ОКК) наносится лишь на ту упаковку, которая вскрывалась для отбора пробы, причем, на место вскрытия упаковки. Голубая метка облегчает контроль факта отбора пробы и определяет очеред-

ность передачи материала в производство (материал, упаковка которого вскрывалась, выдается в производство первым в своей серии). Таким образом, соблюдается один из главных принципов GMP в части обеспечения последовательности (с точки зрения логистики — поточности) продвижения материалов и продуктов в технологическом процессе. Процесс выстроен по логистической цепочке (схеме): выгрузка — приемка — очистка — растаривание — сортировка — группировка — регистрация — идентификация (этикетка белого цвета) — ожидание контроля — отбор пробы — смена статуса (этикетка желтого цвета) — карантин. Процедура должна быть детально («по шагам») описана в инструкции (СОПе) — «Маркировка сырья и материалов в складской зоне». Данная процедура должна быть валидирована, то есть должна иметь документальное подтверждение того, что в реальных условиях работы складской зоны процедура может быть выполнена должным образом, применительно к любой упаковке любой поступившей продукции.

#### **Факты несоответствия требованиям нормативной документации**

При обнаружении несоответствия в наименовании сырья от написанного в закупочной накладной приемщик должен просмотреть лист синонимов. Если записанное в сопроводительных документах наименование сырья присутствует в нем и соответствует наименованию в закупочной накладной, то сырье может быть принято. Если наименование другое, то сырье не подлежит приемке. Если наименование входящего сырья неполное или вызывает сомнение, работник склада должен немедленно известить об этом руководителя ОКК и руководителя отдела снабжения, которые далее принимают решение о приемке или возврате данного сырья. При обнаружении каких-либо повреждений или значительных загрязнений любые действия с поступившими сырьем и материалами приостанавливаются и вызываются представители ОКК для оценки влияния повреждения или загрязнений на качество входящих сырья, вспомогательных и упаковочных материалов. Приемка такой входящей продукции осуществляется только после выдачи представителями ОКК положительного заключения о возможности использования данной продукции в производстве.

При обнаружении очевидных повреждений упаковки доставленной продукции или иных явных признаков несоответствия приемщик должен незамедлительно поставить в известность об этом своего непосредственного руководителя, руководителей отдела снабжения и ОКК. Проводится детальная оценка состояния доставленного товара. В случае принятия решения об отказе в приемке поставки и возврате некондиционных материалов поставщику составляется «Коммерческий акт отбраковки продукции» в двух экземплярах. Акт составляется комиссионно и подписывается приемщиком, представителями отдела снабжения и ОКК, а также экспедитором, доставившим груз. Если груз был доставлен в сопровождении экспедитора поставщика, приемка прекращается и груз отправляется поставщику. Соответствующая запись делается в «Журнале регистрации и учета входящих сырья и материалов (отбракованная продукция)». Информация о забракованных поставках вносится в компьютерную базу данных.

#### **Регистрация входящих сырья и материалов**

При соответствии поступивших сырья и материалов всем необходимым требованиям приемщик принимает серию (или партию, если этот материал не фармацевтической квалификации), подписывает накладную. Принятые входящие материалы очищаются, освобождаются при необходимости от транспортной упаковки и сортируются по принадлежности в соответствии с номерами серий. При этом они перемещаются с рабочего места первичного разме-

## *Глава I. Обучение СМР*

щения через контрастную линию на участок регистрации. При регистрации входящих сырья и материалов последовательность действий должна быть следующей.

Заполняются «Карточка складского учета» и «Стеллажная карточка» на каждую серию поступивших материалов. Вносится запись в «Журнал регистрации и учета продуктов и материалов» в соответствии с общими правилами оформления регистрационных журналов, установленных на предприятии (отдельно для сырья, вспомогательных материалов, упаковочных материалов, этикеток и прочей полиграфической продукции). Форма журнала должна быть стандартной для предприятия. Пример конкретной формы и конкретного содержания (оно является общим для любого предприятия независимо от формы) «Журнала регистрации и учета продуктов и материалов» приводится на следующих двух страницах.

Запись о приемке в «Журнале регистрации и учета продукции и материалов» заверяется приемщиком и представителем ОКК.

Процедура регистрации должна быть описана инструкцией (СОП) — «Регистрация поступающих продуктов и материалов».



### **Карточки складского учета и стеллажные**

На все продукты и материалы, поступившие в складскую зону, заводится карточка складского учета установленного образца, которая оформляется в соответствии с инструкцией (СОП) — «Оформление и ведение карточки складского учета». В ней фиксируются все действия с каждой серией продуктов и материалов, что позволяет контролировать прохождение в складской зоне любого продукта и материала.

Стеллажную карточку оформляет регистратор участка приемки в процессе регистрации поступающих на склад продуктов и материалов, подлежащих хранению в складской зоне. Карточка заводится отдельно на каждую серию продуктов и материалов. В дальнейшем записи вносятся лицами, ответственными за те или иные операции и подтверждение их проведения. Стеллажная карточка оформляется в соответствии с инструкцией (СОП) — «Оформление и ведение стеллажной карточки». В эти карточки вносится следующая информация: код продукта или материала; наименование продукта или материала; упаковка; серия поставщика; статус материала; наименование поставщика; наименование производителя; идентификационный номер; номер серии (из накладной поставщика); номер контейнера, общее количество контейнеров данной серии; дата производства продукта или материала; срок годности; дата приемки; подпись приемщика.

В виде таблицы приводятся сведения о продвижении продукта каждой серии с указанием: даты поступления на склад; даты отбора пробы; номера протокола анализа; даты перевода продукта или материала в статус «разрешенного к производству»; наименование производственного участка; количество отпущенного продукта или материала с указанием даты выдачи в производство; остаток на складе.

Дублирование одного содержания в двух видах карточек необходимо по двум причинам. Документы находятся в разных, нередко отдаленных местах, и работают с ними разные исполнители. Так как расход продукта регистрируется в двух разных карточках с указанием даты и потребителя, то в случае расхождения в балансе можно легко установить, на каком этапе это произошло.

### **Идентификационная (информационная) этикетка**

Каждый контейнер поступивших сырья и материалов маркируется. Для этого заполняется (в виде компьютерной распечатки или от руки под копирку) идентификационная этикетка белого цвета, в которую вносится следующая информация: наименование продукта или материала; упаковка; серия поставщика; статус материала; наименование поставщика; наименование производителя; идентификационный номер; номер серии (из накладной поставщика); номер контейнера, общее количество контейнеров данной серии; дата производства продукта или материала; срок годности; дата приемки; подпись приемщика.

Копии этикетки распределяются следующим образом: отдел снабжения; отдел контроля качества; папка документов приемщика; на контейнеры с продуктом (маркируется каждый контейнер), если их количество менее 16, а если более (например, в паллетах), то приклеиваются 4 этикетки с каждой стороны паллеты.

Каждая копия нумеруется и подписывается представителями указанных отделов.

### **Документальная приемка продуктов и материалов**

При принятии решения о приемке продуктов и материалов составляется и подписывается документ о приемке «Акт приемки входящих продуктов и материалов». «Акт» составляется в 4 экземплярах. В нем указывается: наименование поставщика; название материала (используется стандартное наименование из внутреннего реестра предприятия); наименование производителя; количество принятого материала (кг, л и т.д.); число мест хранения (контейнеров и др.); идентификационный номер материала, присвоенный ему поставщиком; номер серии (из накладной поставщика); идентификационный номер (из внутреннего реестра); № ГОСТа, ТУ, ОСТа, ФС; дата производства; срок годности; дата приемки.

Каждый экземпляр «Акта» подписывается Руководителем ОКК, Руководителем отдела снабжения, приемщиком и распределяется следующим образом:

- \* первый экземпляр вместе с сопровождающими поступившую серию документами передается в отдел снабжения, после чего менеджер этого отдела подтверждает поставщику приемку товара;
- \* второй экземпляр вместе с сопровождающими серию Сертификатами качества (протоколы анализов, проведенные поставщиком) передается в ОКК;
- \* третий экземпляр остается в документах приемщика складской зоны;
- \* четвертый экземпляр предназначается поставщику и передается сопровождающему груз представителю предприятия (при условии прямой поставки производителем) или передается в отдел снабжения.

Товарно-транспортные накладные передаются заведующему складом, а Сертификаты соответствия на товар — контролеру ОКК. С момента регистра-

ции продуктов и материалов все операции с ними фиксируются в «Карточке складского учета» и «Стеллажной карточке».

### **Участок промежуточного хранения поступившего сырья и материалов**

Место хранения продуктов и материалов, ожидающих контроля ОКК, маркируется специальной табличкой с текстом «Участок приемки — ожидание контроля».

Участок отбора проб для: исходных сырья и материалов /нестерильных/ территориально должен быть расположен на пути следования продукции от участка приемки на участок карантинного хранения. Как и на всем фармацевтическом производстве должен быть соблюден принцип логистической точности. Участок отбора проб может быть расположен в отдельном помещении либо выделен перегородкой. Если имеется специальное помещение, то в

32

## *Глава I. Обучение GMP*

нем следует расположить вход из участка приемки и выход на участок карантинного хранения.

### **Отбор проб**

Отбор проб для анализа осуществляется по распоряжению Руководителя ОКК сотрудником отдела (лаборантом, контролером, контрольным мастером) в присутствии сотрудника складской зоны. Для отбора проб на участок ожидания контроля приходят один или два (в зависимости от сложности пробоотбора) сотрудника ОКК. Пробоотбор проводится в присутствии сотрудника складской зоны в специально оборудованном месте, обычно с ламинарным потоком воздуха. Место отбора проб считается критической зоной со специальным режимом и должно быть маркировано табличкой



голубого цвета (цвет ОКК): «Отбор пробы».

### **Общие правила отбора проб регламентированы ГС XI.**

Пробы отбирают из отдельных серий (партий) лекарственного средства (такие же требования распространяются и на исходные материалы).

Упаковочную тару (ящики, бутылки, барабаны, коробки и т.д.) подвергают наружному осмотру для проверки соответствия требованиям нормативной документации (НД), в частности, спецификации.

Пробы отбирают только из неповрежденных, укупоренных и упакованных согласно НД упаковочных единиц.

При отборе проб необходимо принимать меры предосторожности, учитывая возможную токсичность, взрывоопасность, огнеопасность, гигроскопичность и другие свойства исходных материалов, а также предохранять их от загрязнений.

При отборе проб ядовитых и наркотических лекарственных средств следует руководствоваться правилами работы, предусмотренными соответствующими приказами, инструкциями и положениями, а также с учетом требований частных статей на эти лекарственные средства.

Для проведения испытаний лекарственных средств на соответствие требованиям НД проводят многоступенчатый отбор проб.

При многоступенчатом отборе пробу (выборку) образуют по ступеням и продукцию в каждой ступени отбирают случайным образом в пропорциональных количествах из единиц отобранных в предыдущей серии. Число ступеней определяется видом упаковки.

I ступень: отбор единиц упаковочной тары (ящиков, коробок, мешков и др.);

II ступень: отбор упаковочных единиц, находящихся в упаковочной таре (коробок, флаконов, банок и др.);

III ступень: отбор продукции в первичной упаковке (ампул, флаконов, туб, контурных упаковок и др.).

Для расчета отбора количества продукции на каждой ступени используют формулу  $0.4 \times nU_2$ , где  $n$  — количество упакованных единиц данной ступени одной серии (партии).

Полученное в результате дробное число округляют в сторону увеличения до целого числа, оно должно быть не менее 3 и не более 30. В случае недостаточного количества упаковочных единиц для проведения испытания повторно отбирают упаковочные единицы, как указано выше.

Из отобранных на последней ступени упаковочных единиц после контроля по внешнему виду берут пробу для исследования препарата на соответствие требованиям НД в количестве, необходимом для 4 полных физико-химических анализов (для контролирующих организаций — на 6 полных физико-химических анализов).

специальные виды контроля указан в частных и соответствующих общих статьях.

Отобранную пробу упаковывают и хранят в соответствии с требованиями НД на лекарственное средство.

В каждом отдельном случае отбора средней пробы составляется «Акт отбора проб продукции», форма которого строго установлена ОСТом 42-504-96 «Контроль качества лекарственных средств на промышленных предприятиях и в организациях. Основные положения. Приложение Б (обязательное)».

Контейнер с материалом, отобранным для анализа, маркируется непосредственно на месте отбора пробы. На этикетку голубого цвета наносится следующая информация: название материала; номер серии (партии); идентификационный номер; номер контейнера; масса навески; дата отбора пробы; контрольный номер ОКК (соответствует номеру в регистрационном журнале отбора проб); имя и подпись лица, отобравшего пробу, и дата.

#### **Участок карантинного хранения сырья**

После отбора пробы исходные материалы передаются на участок карантинного хранения, где будут находиться до получения результатов контрольных анализов и решения ОКК о возможности их дальнейшего использования в производстве или отбраковывания.

После отбора проб сотрудник ОКК, проводивший пробоотбор, маркирует контейнер этикеткой желтого цвета с надписью «Карантин». Кроме того, на этикетке указывается: ФИО сотрудника, отобравшего пробу; контрольный номер ОКК; дата отбора пробы; подпись лица, отобравшего пробу.

Место отбора пробы маркируется специальной этикеткой голубого цвета с надписью «Отбор пробы».

#### **Участок сырья, разрешенного к производству**

При получении положительных результатов испытаний (аналитического и микробиологического) сотрудник ОКК приходит в сектор карантинного хранения, удаляет маркировку карантинного хранения желтого цвета и приклеивает этикетку зеленого цвета с надписью: «Разрешено к производству» и продукт перемещается на участок хранения продуктов и материалов, разрешенных к производству. Дополнительно на этикетку наносится следующая информация: номер анализа (из регистрационного журнала ОКК); дата анализа; подпись контролера ОКК.

Руководителем ОКК или его полномочным представителем составляется и подписывается «Протокол о допуске продукта (материала) в производство — разрешение на использование». Составляется 5 экземпляров документа. В «Разрешении» указывается: название материала; наименование поставщика; наименование производителя; количество материала (кг, л и т.д.); идентификационный номер материала; номер серии; номер контейнера; дата производства; срок годности; дата приемки; номер анализа; дата анализа; дата повторной проверки, если она имела место.

«Разрешение» подписывается Руководителем ОКК. К «Разрешению» прилагаются копии протоколов анализов всех входящих материалов из ОКК и копии Сертификатов качества исходного сырья от поставщика. Экземпляры документов распределяются следующим образом: отдел снабжения; отдел контроля качества; отдел обеспечения качества; служба главного технолога; контролер документов.

### *Глава I. Обучение GMP*

Процедура передачи в производство продуктов и материалов должна быть описана в инструкции (СОПе) — «Передача продуктов и материалов на производство».

Важнейшим принципом в организации продвижения продуктов и материалов в складской зоне является принцип «поступил первым — ушел первым». Каждая единица хранения должна быть учтена по очередности поступления. В случае наличия на складе разных серий товара одного наименования, при прочих равных условиях, на производство отгружается серия, поступившая раньше других. При строгом соблюдении этого правила исключается опасность так называемого «зависания» продукта на складе. При равных прочих условиях первым на производство должен быть отправлен продукт, упаковка которого вскрывалась в складской зоне (отбор проб, перетаривание, частичное отвешивание).

В производство разрешается отпускать продукты и материалы, получившие разрешение ОКК, имеющие зеленую маркировочную и белую идентификационную (информационную) этикетки. Отпуск производится по требованию производственного участка в соответствии с лимитной ведомостью или товарной накладной, подписанной Руководителем отдела снабжения.

Факт отпуска сырья и материалов фиксируется в «Карточке складского учета». Вместе с тем делается отметка в «Стеллажной карточке» с указанием даты и количества отпущенного продукта. В «Журнале регистрации и учета сырья и материалов» фиксируется факт и дата полного расходования продуктов и материалов. Процедура должна быть описана в инструкции (СОПе) — «Отпуск сырья и материалов на производство».

**Участок хранения легковоспламеняющихся веществ и химических реактивов**

Складские помещения, предназначенные для хранения огнеопасных и взрывоопасных веществ, должны полностью соответствовать действующим санитарным нормам и правилам (например, СНиП 2.1 1.01-85 «Складские здания», СНиП 2.01.02-85 «Противопожарные меры», СНиП 2.09.02-85 «Производственные здания», СНиП 2.01.1 1-87 «Взрывоопасность промышленных

Наименование предприятия		Склад входящих сырья и материалов		
Участок приемки, растаривания, сортировки и регистрации поступающих продуктов и материалов		Всего страниц п, текущая стр.		
Название:		Журнал регистрации и учета продукции и		
Версия №: 01 Дата выпуска: Вместо:				
Причины пересмотра: нет				
Путь: C:\Мои документы				
Наименование предприятия				
Утверждение документа	Фамилия	Должность	Подпись	Дата
Разработал				
Согласовал				
"Утвердил				
Дата ввода в действие				
№ копии				
Участок				
Количество копий				
Разработал		Согласовал	Утвердил ФИО,	
ФИО, подпись		ФИО, подпись	подпись	
Данный документ является контролируемым				

35

*Сборник статей по производству лекарств по GMP*

зданий»). Они должны быть изолированными, сухими, защищенными от действия прямых солнечных лучей, атмосферных осадков и грунтовых вод.

Помещения, а также примыкающие к ним коридоры и подсобно-вспомогательные помещения должны быть оборудованы приточно-вытяжной вентиляцией, пусковое устройство которой следует размещать снаружи помещения. Вентиляционное оборудование складских помещений для хранения горючих и взрывоопасных веществ должно быть пожаробезопасным, а электрооборудование и освещение выполнены во взрывобезопасном исполнении в соответствии с правилами устройства электроустановок.

В помещениях должны быть установлены газоанализаторы, калиброванные до взрывоопасных концентраций горючих газов.

Нормативными показателями токсичности, взрывоопасное™ и пожароопасное™ веществ являются следующие:

**Предельно допустимая концентрация (ПДК)** — максимальное количество вредных веществ в единице объема воздуха или воды, которое при ежедневном воздействии в течение длительного времени на организм не вызывает патологических изменений или заболеваний, а также не нарушает нормальную деятельность человека (для газообразных сред различают нормативы для воздуха населенных мест и воздуха рабочей зоны).

**Предельно допустимая взрывобезопасная концентрация (ПДВК)** — наибольшая концентрация горючего газа, пара или взвеси в воздухе производственного помещения или внутри технологического аппарата, при которой с нормативной вероятностью обеспечивается пожарная безопасность и взрывобезопасность данного помещения (аппарата).

Перечень исходных и вспомогательных веществ и соединений, относящихся к рассматриваемому классу, достаточно обширен. Это спирты (метанол, этанол, пропанолы, бутанолы и т.д.), альдегиды (начиная с формальдегида), кетоны (ацетон, метилэтилкетон, метилизопропилкетон и др.) эфиры простые и сложные (диэ-тиловый, этилацетат и пр.), ароматические соединения (бензол, толуолы, ксилолы и т.д.), гетероароматические (пиридин, пиколины и пр.) и многие — многие иные. Достаточно сказать, что в соответствии с Гигиеническими нормативами ГН 1.1.029-95 «Перечень веществ, продуктов, производственных процессов, бытовых и природных факторов, канцерогенных для человека» к группе веществ с доказанной для человека канцерогенностью относятся 16 лекарственных препаратов, а к группе веществ вероятно канцерогенных для человека кроме формальдегида (и соответственно формалина) среди прочих отнесены 13 лекарственных препаратов, включая хлорамфеникол (левомецетин).

**Участок отбракованных сырья и материалов**

Субстанции, вспомогательные и упаковочные материалы, промежуточная продукция, имеющая любые отклонения от требований нормативной документации, должны быть признаны продукцией, не соответствующей Спецификациям на основании заключения ОКК.



В случае получения отрицательных результатов анализа (несоответствие продукта установленному стандарту качества (Глава V)) сотрудник ОКК в помещении карантинного контроля удаляет этикетку «Карантин» желтого цвета и наклеивает этикетку «Брак» красного цвета, на которой указывается:

\* номер серии; количество; номер анализа; дата анализа; ФИО Руководителя ОКК, подпись и дата.

После этого отбракованная продукция перемещается на участок хранения отбракованной продукции.

Глава I. Обучение GMP

При получении заключения ОКК о несоответствии продукта по качеству составляется «Акт об изъятии продукта», в котором указывается следующая информация:

\* название материала; наименование поставщика; наименование производителя; количество материала (кг, л и т.д.); идентификационный номер материала; номер серии; номер контейнера; дата производства; срок годности;

\* дата приемки; номер анализа; дата анализа; ФИО, подписи и даты.

К «Акту» прилагается копия результатов анализов ОКК данного продукта и копия Сертификата качества поставщика. Документ готовится в пяти экземплярах и распределяется следующим образом: отдел снабжения; отдел контроля качества; отдел обеспечения качества; служба главного технолога; контролер документов.

Место хранения отбракованной продукции должно быть физически выделено и маркировано специальной табличкой красного цвета с надписью «Отбракованная продукция». Так как этот участок несет в себе опасность перепутывания и перекрестной контаминации, необходимость его выделения в отдельный склад является насущной.

Продукция, помещенная на участок брака, подлежит утилизации, либо продаже организациям или частным лицам, которых удовлетворяет качество данной продукции. Уничтожение должно быть осуществлено и документально оформлено в соответствии с инструкцией (СОП) — «Уничтожение бракованной продукции».

**«Регистрация поступающих продуктов и материалов»**

Наименование подразделения		Склад входящих сырья и материалов	
Участок приемки, растаривания, сортировки и регистрации поступающих продуктов и материалов		Всего страниц , текущая стр.	
Название:		Журнал регистрации и учета продукции и материалов	
Версия №: 01 Дата выпуска:		Вместо:	
Причины пересмотра: нет			
Путь: С Д Мои документы			
№пп	Наименование данных	Данные	
1	Контрольный номер		
2	Наименование производителя		
3	Наименование поставщика		
4	Дата и время поступления		
5	Название поступившего продукта / материала		
6	Номер серии (из накладной)		
7	Общее количество продукта/ материала		
8	Число мест хранения		
9	Внутренний идентификационный номер		
10	Номер серии, присвоенный при поступлении		
11	Отпуск в производство (количество)		
12	Дата отпуска		
Приемщик	Должность	ФИО	Подпись
Представитель ОКК	Должность	ФИО	Подпись
Разработал	Согласовал	ФИО, подпись	ФИО, подпись
		Утвердил	
		ФИО, подпись	

Сборник статей по производству лекарств по GMP

**Участок хранения упаковочных материалов**

Работа с упаковочными материалами в складской зоне ведется по тем же принципам, которые предусмотрены для других продуктов и материалов. Должны существовать письменные инструкции, подробно описывающие приемку, маркировку, хранение, обращение, отбор проб, проверку и одобрение или отбраковку упаковочно-укупорочных

материалов для лекарственных средств. Перечень инструкций (СОПов) полностью соответствует тому, который предусмотрен для исходного сырья и материалов.

Хранение и обращение с упаковочно-укупорочными материалами для лекарственных средств должны производиться таким образом, чтобы предотвратить их загрязнение. Мешки или коробки, содержащие упаковочно-укупорочные материалы, не должны храниться на полу и должны быть расставлены с соответствующими интервалами, допускающими их осмотр и очистку.

Каждая упаковка или группа упаковок упаковочно-укупорочных материалов должна быть маркирована опознавательным кодом для каждой серии в каждой поставке. Этот код следует использовать при регистрации распоряжений относительно каждой серии. Каждая серия должна быть соответствующим образом маркирована согласно ее статусу.

#### **Приемка, хранение и проверка упаковочно-укупорочных материалов**

Каждая упаковка или группа упаковок упаковочных материалов и укупорочных средств по получению и до приемки должна быть осмотрена на предмет наличия соответствующей маркировки относительно содержимого, повреждений упаковки, печатей и загрязнений.

Упаковочно-укупорочные материалы должны находиться в карантине, пока они не пройдут соответствующую проверку и не будут разрешены к использованию. Хранение в карантинном помещении должно производиться в соответствии с требованиями соответствующей инструкции и статусом материала.

Ни одна серия (партия) упаковочно-укупорочных материалов для лекарственных средств не должна быть допущена к использованию, пока из серии (партии) не взята, испытана или осмотрена проба и пока серия (партия) не разрешена к использованию ОКК.

Должны быть собраны репрезентативные пробы каждой поставки, каждой серии для испытания или осмотра. Число упаковок, из которых следует брать пробы, и объемы проб материалов из каждой упаковки должны основываться на соответствующих статистических критериях относительно однородности компонентов, доверительных интервалов, желаемой точности и прошлого опыта по качеству продукции данного поставщика.

Упаковочно-укупорочные материалы следует проверять на соответствие всем соответствующим письменным инструкциям. Вместо проведения таких проверок можно принять сертификат испытаний от поставщика при условии, что будет сделана, по крайней мере, визуальная проверка подлинности этих материалов. При этом должна быть уверенность в надежности испытаний поставщика с помощью соответствующей проверки результатов испытаний его через определенные интервалы времени (аудит поставщика). Данное положение применимо к продукции производителя упаковочных и укупорочных материалов, сертифицированного на GMP.

Забракованные компоненты, упаковочные материалы и укупорочные средства должны быть маркированы и сохраняться таким образом, чтобы предотвратить их использование в операциях по производству или обработке, для которых они непригодны.

#### *Глава I. Обучение GMP*

Процедура должна быть описана в инструкции (СОП) — «Проверка упаковочных материалов и укупорочных средств».

#### **Участок хранения этикеток и другой полиграфической продукции**

Печатные упаковочные и другие полиграфические материалы считаются критическими для соответствия лекарственного средства установленному стандарту качества. Закупке, обращению и контролю всех видов печатных материалов следует уделять такое же внимание, как и исходному сырью.

Участок хранения полиграфической продукции должен быть обозначен табличкой «Полиграфическая продукция». Этикетки и другую полиграфическую продукцию следует хранить в условиях, исключающих доступ посторонних лиц.

Необходимо регламентировать порядок действий сотрудников складской зоны по получению, регистрации, учету, хранению и отпуску в производство этикеток и другой печатной продукции, чтобы обеспечить:

- \* строгое соблюдение порядка получения и регистрации полиграфической продукции;
- \* исключение малейшей вероятности перепутывания этикеток и другой полиграфической продукции при их получении, хранении и отпуске в производство (на одном поддоне нельзя хранить этикетки разных продуктов и разных серий одного продукта);
- \* режимные условия хранения полиграфической продукции; строгий контроль обращения полиграфической продукции на предприятии при взаимодействии с ОКК и отделом маркетинга;
- \* строгую изоляцию отбракованной, невостребованной и возвращенной с производства полиграфической продукции вплоть до ее уничтожения.

Для приемки полиграфической продукции приемщик складской зоны сверяет поступившую продукцию согласно накладной и ее соответствие сопроводительным документам по номенклатуре и качеству. Осматривает упаковку на наличие ее механических повреждений, промокания и т.д. Принимает решение о приемке или возврате.

Если принято решение о приемке, то поступившая продукция регистрируется в «Журнале учета продуктов и материалов (полиграфическая продукция)»,



Рис. 2. Логистическая схема складской зоны входящих сырья и материалов

ей присваивается идентификационный номер, оформляется «Карточка складского учета», «Стеллажная карточка» и информация о поставке вносится в компьютерную базу данных.

Окончательное решение о пригодности продукции принимает ОКК и при положительном его решении зарегистрированная полиграфическая продукция маркируется этикеткой зеленого цвета с надписью «Полиграфическая продукция — на производство» и размещается в специальной зоне хранения с ограниченным доступом.

Разрезанные этикетки и другие разрозненные печатные материалы следует хранить и транспортировать отдельно в закрытой и маркированной таре для предотвращения путаницы. Обращение этикеток и другой полиграфической продукции должна быть описана в СОП — «Обращение полиграфической продукции в складской зоне».

Печатные материалы выдаются для использования в производство только уполномоченным на то персоналом в соответствии с СОП «Выдача полиграфической продукции на производство».

В процессе производства может быть выявлен брак, может появиться брак в результате повреждения упаковочных материалов в процессе производства. Весь он должен быть учтен и возвращен в складскую зону, где информация о нем вносится в соответствующую графу «Журнала регистрации и учета полиграфической продукции» и в компьютерную базу данных. Только после этого производится уничтожение отбракованного материала. Неиспользованные в производстве полиграфические материалы актируются и возвращаются в складскую зону, где-либо принимаются на хранение, либо передаются на уничтожение. Неиспользованная в производстве печатная продукция с нанесенной датой и номером серии уничтожается в обязательном порядке и в первую очередь с составлением соответствующего Акта. Просроченный или вышедший из употребления печатный материал также необходимо уничтожать, а факт уничтожения запротолировать «Актом утилизации полиграфической продукции».

#### Логистическая схема складской зоны (схема материальных потоков)

На рис. 2 представлено звено логистической схемы складской зоны, где изображены материальные потоки поступающих сырья и материалов основного производства лекарственных средств. На схеме представлен поток исходного сырья и вспомогательных материалов, различные этапы движения которого в соответствии со своим статусом имеют окраску соответствующего цвета. Все потоки в рамках складской зоны истекают из участка приемки, растаривания, сортировки и регистрации поступающих продуктов и материалов. Участки хранения легко воспламеняющихся веществ и химических реактивов, хранения упаковочных материалов и хранения этикеток и другой полиграфической продукции на рис. 2 изображены в виде одного звена каждого участка.

Информационные потоки означены на схеме единственным этапом, характеризующимся решением ОКК после отбора проб и их анализа. Это решение поступает на участок карантинного хранения сырья и материалов, и дает разрешение о допуске его к производству или о браковании. Участок хранения упаковочных материалов представлен как одно звено. Данная ситуация характеризуется случаем принятия в соответствии с решением Отдела обеспечения качества Сертификата испытаний от поставщика по валидированной процедуре (например, при наличии у поставщика упаковочных материалов Сертификата GMP на производство). Аналогичная картина имеет место и на изображенном на схеме участке хранения этикеток и другой полиграфической продукции.

