Резолюция № 482/2002

Настоящая Резолюция устанавливает необходимость производства лекарственных средств для ветеринарного применения в соответствии с требованиями надлежащей производственной практики (GMP) в отношении лекарственных средств для ветеринарного применения.

С учётом досье № 18638/2001 Национальной службы по агропродовольственной безопасности и качеству, и принимая во внимание, что:

На 1-й очередной сессии Постоянной рабочей группы по лекарственным средствам для ветеринарного применения Комиссии по охране здоровья животных Общего рынка стран Южной Америки (МЕРКОСУР (аббревиатура на испанском: MERCOSUR)), проходившей в Автономном городе Буэнос-Айрес с 13 по 17 апреля 1998 года, был согласован проект надлежащей производственной практики.

Несмотря на наличие международных нормативно-правовых положений по данному вопросу, существует необходимость их адаптации к национальным реалиям стран Региона в зависимости от их культурных, социальных и экономических характеристик.

Инструмент, обладающий такими характеристиками, имеет важное значение для прогнозирования будущего развития национальной промышленности, представленной на мировом уровне, поскольку он является обязательным условием, требуемым большинством стран мира, для выдачи разрешения на импорт лекарственных средств для ветеринарного применения.

Важно установить национальный стандарт с вышеупомянутыми характеристиками, применимый в качестве требования к импорту в нашу страну.

Промышленность в данном секторе активно участвовала в разработке и обсуждении настоящего стандарта и полностью согласилась с его содержанием.

Управление по правовым вопросам выпустило свое заключение по данному вопросу и не представило никаких возражений.

Нижеподписавшиеся лица уполномочены издать настоящую Резолюцию в соответствии с положениями п. i) Разд. 8 Указа № 1585 от 19 декабря 1996 г., замененного Указом № 394 от 1 апреля 2001 г.

Настоящим, президент Национальной службы по агропродовольственной безопасности и качеству постановляет:

Раздел 1 — Производство лекарственных средств для ветеринарного применения должно осуществляться в соответствии с Правилами надлежащей производственной практики в отношении лекарственных средств для ветеринарного применения, включённых в приложение к настоящей Резолюции.

Раздел 2 — Компаниям-производителям предоставляется максимум три (3) года с момента введения настоящей Резолюции для представления проекта адаптации своих производственных процессов к стандарту, установленному в предыдущем разделе.

Раздел 3 — Компаниям-производителям предоставляется максимум шесть (6) лет с момента принятия настоящей Резолюции для приведения своих производственных процессов в состояние, требуемое для сертификации Главным координационным бюро по фармакологическим и лекарственным средствам и кормам для ветеринарного

применения Министерства по сельскохозяйственным химикатам, фармакологическим и лекарственным средствам для ветеринарного применения Национальной службы в соответствии со стандартом, установленным в разделе 1 настоящей Резолюции.

Раздел 4 — Компании могут использовать надлежащую производственную практику в отношении лекарственных средств для ветеринарного применения в любое время с момента принятия настоящей Резолюции и запрашивать у Национальной службы сертификат соответствия через Главное координационное управление по фармакологическим препаратам, лекарственным средствам и кормам для ветеринарного применения Министерства по сельскохозяйственным химикатам, фармакологическим препаратам и лекарственным средствам для ветеринарного применения.

Раздел 5 — Уведомление, публикация, передача в Официальный государственный реестр и регистрация. — Бернардо Дж. Кане (Bernardo G. Cané).

Приложение

Стандарты надлежащей производственной практики в отношении лекарственных средств для ветеринарного применения

1. Общая информация:

Для обеспечения качества лекарственных средств для клиента необходимо полностью контролировать производство. Если производимые субстанции потенциально имеют решающее значение для сохранения, сбережения или восстановления здоровья животных, контролировать необходимо все операции.

Ниже представлен ряд передовых практик производства лекарственных средств желаемого качества. Внедрение таких практик (наряду с различными проверками, проводимыми в течение всего срока изготовления) в значительной степени поспособствуют обеспечению стабильно высокого качества партий лекарственных средств.

Ответственность за качество продукции несёт производитель, поскольку в его обязанности входит избежание ошибок и несчастных случаев посредством тщательного надзора за контролирующими и производственными процедурами.

Выполнение следующих требований распространяется на все производственные процессы (в т. ч. на упаковку и маркировку) до момента достижения продуктом своей окончательной формы представления.

2. Персонал:

- 2.1 Производитель обязан четко определить организацию в виде известной персоналу и обновляемой организационной схемы. Индивидуальные обязанности четко определяют, документируют и распространяют посредством должностных инструкций и обязанностей сотрудника.
- 2.2 Производитель обязан нанять достаточное количество квалифицированного и компетентного производственного персонала.
- 2.3 Производитель должен определить программу вводного инструктажа и повышения квалификации в области надлежащей производственной практики (GMP), а также задокументировать и провести её оценку.
- 2.4 Производитель обязан должным образом проинструктировать весь персонал относительно выполнения ими назначенных задач и обязанностей, а также для соблюдения требований GMP.

- 2.5 Производитель должен предоставить компетентному официальному органу четкую информацию по тому, кто является ответственным техническим специалистом предприятия.
- 2.6 Весь ответственный персонал должен знать свои конкретные обязанности, изложенные в письменной форме, и обладать достаточными полномочиями для их выполнения.
Такие задачи можно делегировать назначенным заместителям, обладающим достаточной квалификацией. Не должно быть выявлено никаких недостатков, связанных с применением GMP, а обязанности персонала не должны дублироваться.
- 2.7 Ключевыми сотрудниками, которые должны выполнять свои задачи на постоянной основе, считаются менеджеры, ответственные за производство, а также менеджеры по качеству и линейные менеджеры.
За производственный контроль и контроль качества должен отвечать независимый персонал. При возникновении необходимости делегировать определенные задачи, ответственность делегировать нельзя.
- 2.8 Производитель обязан установить санитарно-гигиенические программы и адаптировать их к своей деятельности.

3. Объекты:

3.1. Общая информация.

3.1.1. Производитель обязан разместить, разработать план, построить, адаптировать и обслуживать объекты таким образом, чтобы их можно было скорректировать в зависимости от выполняемых операций. Их конструкция должна сводить к минимуму риски и позволять проводить эффективную очистку и техническое обслуживание во избежание перекрестного загрязнения, накопления грязи и пыли и для исключения любого неблагоприятного воздействия на качество продукции.

3.1.2. Производитель обязан установить надлежащие процедуры непрерывного действия в отношении обслуживания оборудования без риска для людей, оборудования или продукции.

3.1.3. На объектах должны быть предусмотрены соответствующие условия освещения, температуры, влажности, вентиляции и шума, не оказывающие неблагоприятного воздействия (прямого или косвенного) на людей, производимую продукцию или работу оборудования.

3.1.4. Объекты должны быть спроектированы и оснащены таким образом, чтобы обеспечить максимальную защиту от насекомых или прочих животных.

3.2. Вспомогательные объекты.

3.2.1. Комнаты отдыха и столовые помещения (при наличии таковых) должны быть отделены от других зон.

3.2.2. Раздевалки, санузлы и туалеты должны находиться в легком доступе и подходить всем категориям пользователей. Комнаты отдыха не должны быть соединены с производственными и складскими помещениями напрямую.

3.2.3. Площадки технического обслуживания размещают в помещениях отдельно от производственных зон. При необходимости хранения инструментов и деталей на производственном участке, они должны храниться в помещениях или шкафах, отведенных специально для этой цели.

3.3. Складские помещения.

3.3.1. Складские помещения должны быть достаточно большими для упорядоченного хранения в них различных типов материалов и продуктов следующих категорий: сырье, упаковочные материалы, промежуточные продукты, нерасфасованные продукты, готовые продукты, карантинные материалы или

продукты, разрешенные продукты, продукты переработки, возвращенные продукты или отозванные с рынка продукта.

3.3.2. Складские помещения должны быть спроектированы таким образом, чтобы обеспечить надлежащие условия хранения. Такие помещения очищают, просушивают и поддерживают температуру и влажность в допустимых пределах, а также укомплектовывают, контролируют и регистрируют.

3.3.3. Площадки разгрузки должны быть спроектированы и оснащены соответствующим образом для защиты оборудования и продуктов от климатических колебаний перед хранением и обеспечения очистки, в случае необходимости.

3.3.4. При наличии отдельного участка для отбора проб его необходимо спроектировать и оборудовать таким образом, чтобы избежать загрязнения.

3.3.5. Согласно применимому законодательству, вещества, в отношении которых применима особая система контроля (например, психотропные средства, наркотические или аналогичные вещества) подлежат хранению в специальных хранилищах или закрытых помещениях с ограниченным доступом.

3.3.6. В соответствии с действующим законодательством пожаро- и взрывоопасные вещества подлежат хранению в изолированных, безопасных и вентилируемых помещениях.

3.3.7. Для хранения печатных упаковочных материалов необходимо выделить отдельную зону для сохранения их целостности и во избежании путаницы и ошибок.

3.4. Весовая и измерительная.

3.4.1. Процедуры взвешивания и измерения сырья осуществляют на отдельных участках, оснащенных соответствующими вытяжными вентиляторами.

3.5. Производственный участок.

3.5.1. Особые или отдельные установки с независимой системой кондиционирования необходимо разместить для производства следующих веществ: цефалоспорины, пенициллановые кислоты и гормоны.

3.5.2. На участках производства лекарственных средств, содержащих авермектины или иные эндектоцины, получаемые с помощью процессов ферментации, производственные циклы осуществляют в одних и тех же помещениях только при условии принятия конкретных мер предосторожности и получения необходимых разрешений.

3.5.3. Для производства пестицидов необходимо выделить отдельные производственные участки.

3.5.4. Объекты необходимо разместить таким образом, чтобы осуществлять производство в логичном и согласованном порядке, что касается последовательности производственных операций. Кроме того, такие объекты должны соответствовать требованиям по очистке.

3.5.5. Рабочее пространство необходимо адаптировать таким образом, чтобы логично и организованно разместить оборудование и материалы для минимизации рисков загрязнения и предотвращения недопонимания и ошибок.

3.5.6. Первичные упаковочные материалы, а также нерасфасованные или промежуточные продукты, подверженные воздействию окружающей среды, должны размещаться в помещениях с гладкими, легко очищаемыми и дезинфицируемыми, при необходимости, поверхностями без трещин (стенами, полами и потолками).

3.5.7. Сантехнические, осветительные, вентиляционные и прочие помещения должны быть спланированы и расположены таким образом, чтобы в них не было трудноочищаемых мест. Их обслуживание осуществляют вне производственных участков. Места проведения осмотра должны быть освещены.

3.5.8. В конструкции дренажа (если разрешено) должен быть предусмотрен сифон надлежащего размера во избежании переполнения. При наличии желобов они должны быть неглубокими, просто чиститься и дезинфицироваться.

3.5.9. Производственные участки должны проветриваться воздухом в достаточной мере для манипулирования продуктами, выполнения операций и взаимодействия со внешней средой. Для этих целей потребуются приборы управления температурой, влажностью и фильтрацией (при необходимости).

3.5.10. В отношении операций, сопровождающихся образования пыли (например, во время пробоотбора, взвешивания, смешивания, производства или операций по упаковке сухих продуктов), необходимо принять особые меры с целью предотвращения перекрестного загрязнения и упрощения очистки.

3.5.11. Участки, предназначенные для производства продуктов, содержащих в составе пестициды, должны соответствовать конкретным правилам.

3.6. Участок контроля качества.

3.6.1. Лаборатории контроля качества должны быть расположены отдельно от производственных участков. Области, где используются микробиологические, биологические и радиоизотопные материалы, должны быть отделены друг от друга.

3.6.2. Лаборатории контроля качества должны быть спроектированы таким образом, чтобы их можно было подстраивать под выполняемые в них операции, с обеспечением достаточного пространства для минимизации перекрестного загрязнения и предотвращения недопонимания и ошибок.

Необходимо предусмотреть меры по удалению паров и испарений, а также соответствующую вентиляцию, температуру и влажность. В лабораториях, манипулирующих специальными веществами (например, радиоизотопами и некоторыми микробиологическими и биологическими образцами), необходимо применять независимые системы кондиционирования воздуха и прочие необходимые меры.

3.6.3. Необходимо обеспечить достаточно надлежащего пространства для выполнения следующих действий:

- а) Хранение образцов и эталонных стандартов.
- б) Хранение лабораторной посуды, реактивов и вспомогательных материалов.
- в) Хранение горючих и коррозионных веществ.
- г) Заполнение и архивирование документации.
- д) Закрытый участок с закрываемыми на ключ дверями, с ограниченным доступом, предназначенный для веществ, подпадающих под действие специальной системы контроля, в соответствии с действующим законодательством.
- е) Изолированный участок с ограниченным доступом, предназначенный для радиоактивных материалов в соответствии с действующим законодательством.

3.6.4 Лаборатории контроля качества должны обеспечивать защиту механизмов, чувствительных к вибрации, электрическим или магнитным помехам, жаре и влажности.

3.7 Виварий.

3.7.1. Помещения вивария должны быть отделены от прочих участков и оборудованы независимыми вентиляционными системами.

3.7.2. В помещениях вивария должны быть выделены следующие зоны:

3.7.2.1. Инкубатора/разведения и содержания.

- а) Карантинный изолятор.
- б) Зона репродукции и рождения.
- в) Зона роста животных.

3.7.2.2. Санитарно-гигиеническая зона включает:

- а) Зоны очистки и вывоза мусора.
- б) Зону личной гигиены, в т. ч. раздевалки, санузлы и комнаты отдыха.

3.7.2.3. Административная зона включает:

- а) Зону доставки животных.
- б) Офисную зону.
- в) Склад материалов.

3.7.2.4. Лаборатории для биологических исследований.

3.7.3. При разработке плана помещений вивария следует учитывать:

- а) Стены, полы и потолки должны быть гладкими, герметичными с моющимися покрытиями.
- б) На окнах должны быть установлены противомоскитные сетки и системы для контроля проникновения солнечного света.
- в) Стыки стен, потолка и пола должны быть закруглены.
- г) Дверные проемы должны быть широкими и оснащены стеклянными окнами и пружинами, возвращающих их в исходное положение.
- д) На полу не должно быть неровностей.

3.7.4. Помещения вивария должны быть оснащены приборами контроля температуры, влажности и вентиляции.

3.7.5. Осветительные приборы должны обеспечивать контролируемую интенсивность света.

3.7.6. Устройства контроля шума должны быть установлены во избежание нарушений в поведении животных.

4. Оборудование.

4.1. Оборудование должно быть размещено, спроектировано, адаптировано и обслуживаться в соответствии с разработанными операциями.

4.2. Дизайн и конструкция оборудования должны быть направлены на минимизацию перекрестного загрязнения, избежание возможных ошибок и возможность их очистки и дезинфекции.

4.3. Части оборудования, контактирующие с продуктом, не должны быть реактивными, аддитивными или абсорбирующими.

4.4. Неподвижные стоки должны иметь четкую маркировку с указанием их содержимого и направления потока (если необходимо).

4.5. Оборудование для измерения, взвешивания и регистрации должно быть откалибровано и подлежит испытаниям с определенными интервалами. Такие испытания должны быть задокументированы.

4.6. Моющее и чистящее оборудование необходимо выбирать и использовать таким образом, чтобы оно не являлось источником загрязнения.

4.7. Дефектное оборудование, которое невозможно вывести с производственного участка, должно быть идентифицировано как таковое.

5. Гигиена, санитарная обработка и безопасность:

5.1. Необходимо установить письменные санитарно-гигиенические процедуры в отношении персонала и объектов, оборудования и машин, производственных материалов и контейнеров, чистящих и дезинфицирующих средств, а также любых аспектов, которые могут являться источником загрязнения производимого продукта.

5.2. В соответствии с отраслевым законодательством производитель должен установить процедуры в отношении следующих аспектов:

а) Медицинский осмотр при приеме на работу, периодический осмотр и осмотр при уходе с должности.

б) Заболевания, травмы и специфическая аллергия.

в) Вакцина и программа мониторинга, в зависимости от типа производимого продукта.

г) Предотвращение загрязнения и мониторинг людей, работающих с биологическими, химическими и физическими веществами, которые могут нанести вред здоровью.

5.3. От такой деятельности необходимо отстранить любого работника, имеющего травму или страдающего заболеваниями, потенциально влияющими на качество и безопасность продукции.

5.4. Работники должны использовать рабочую одежду в соответствии с осуществляемой деятельностью. Такую одежду необходимо чистить и часто менять.

5.5. Курить, пить, есть, жевать или держать при себе растения, продукты питания, напитки, сигареты и личные лекарства в производственных, лабораторных и складских помещениях, а также в прочих местах, где такие действия могут отрицательно повлиять на качество продукции, запрещено.

5.6. Процедуры личной гигиены, в т.ч. использование защитной одежды, также применимы к людям, которые не принадлежат к вышеупомянутым участкам.

5.7. Необходимо установить программу дезинфекции, содержащую следующие указания:

а) частота исполнения;

б) методы и материалы, используемые и утвержденные учреждениями здравоохранения;

в) люди, ответственные за проведение дезинфекции.

5.8. Необходимо установить письменные процедуры безопасности, согласно соответствующим законам, с письменным описанием индивидуальных или коллективных средств безопасности, необходимых для осуществления деятельности.

5.9. Необходимо установить письменные процедуры в отношении пожаров или чрезвычайных ситуаций с письменным описанием расположения огнетушителей и гидрантов. Необходимо обеспечить достаточное количество огнетушителей и гидрантов соответствующего типа, расположенных в открытом доступе.

6. Документация:

6.1. Основные концепции.

6.1.1. Целью соответствующей документации является определение спецификаций материалов и методов производства и контроля осведомленности всего персонала, вовлеченного в производство, о необходимых действиях и времени их выполнения.

Также документация направлена на обеспечение уполномоченных лиц необходимой информацией для принятия решения о выпуске к продаже одной (1) серии продукта/партии товаров и её отслеживания для исследования документации по любой партии товаров при любом подозрении на ошибку.

6.1.2. Документация подлежит тщательной сортировке, рассмотрению и распространению.

6.1.3. Документы должны быть утверждены, подписаны и датированы уполномоченными лицами. Без предварительного разрешения изменение любого документа запрещено.

6.1.4. В содержании таких документов не допускается двусмысленности: название и характер их целей должны быть представлены четко, разборчиво и организованы таким образом, чтобы их можно было легко проверить. Разработку рабочих документов из типовых необходимо осуществлять таким образом, чтобы исключить возможность воспроизведения ошибок.

6.1.5. Документацию необходимо регулярно пересматривать и обновлять; необходимо установить систему, предотвращающую случайное использование заменяемой версии, в которую были внесены изменения.

6.1.6. Любое изменение документации должно быть подписано и датировано таким образом, чтобы можно было прочесть исходную информацию. При необходимости документируют мотив изменения.

6.1.7. Данные можно зарегистрировать с помощью автоматических систем обработки электронных данных, фотографий и прочих надежных источников. Необходимо предоставить подробные образцы формул или эксплуатационных процессов в отношении используемой системы, а также проверить точность записей. При оформлении документации с помощью электронных систем обработки, только авторизованный персонал может получить доступ или изменить данные, содержащиеся на компьютере, таким образом необходимо вести реестр удалённых или изменённых записей. Доступ необходимо ограничить посредством введения кодов или иными способами, а результат ввода информации проверяют независимо. Электронную документацию защищают путём создания копий на магнитных лентах, микрофильмах и отпечатками на бумаге или другими средствами. Важно обеспечить доступность данных в течение всего периода архивирования.

6.2. Формуляр по образцу включает следующие пункты:

6.2.1. Название продукта с одним (1) ссылочным кодом продукта в соответствии с его спецификацией.

6.2.2. Описание фармацевтической композиции, активность продукта, размер серии или грузовой партии и срок годности.

6.2.3. Список всех сырьевых, а также упаковочных и вспомогательных материалов, подлежащих использованию, с указанием соответствующих количеств, и эксклюзивного кода для каждого из них; необходимо также указать любое вещество, которое может исчезнуть в процессе производства.

6.2.4. Заявление о прогнозируемом окончательном исполнении с допустимыми пределами и значительными промежуточными показателями (если необходимо).

6.3. Процедура взятия образца включает:

6.3.1. Декларацию о местонахождении завода и основном используемом оборудовании.

6.3.2. Методы (или ссылки на них), используемые для подготовки основных механизмов (например, очистки, сборки, калибровки, стерилизации), и прочее (если применимо).

6.3.3. Подробные инструкции пошагового процесса (например, осмотр материала, потенциальная обработка, последовательность введения сырья, время смешивания, температура) и прочее (если применимо).

6.3.4. Инструкции по каждой контрольной операции и границам толерантности во время процедуры.

6.3.5. Требования к хранению для сыпучих продуктов, в т. ч. упаковке, маркировке и соблюдению особых условий хранения (если применимо).

6.3.6. Необходимо приложить графические записи по процедурам.

6.3.7. Необходимо приложить идентификационные этикетки в отношении тяжелого и/или мерного сырья при отсутствии эквивалентной системы безопасности.

6.3.8. В приложении необходимо представить этикетку конечного продукта с указанием номера серии или грузовой партии и даты истечения срока годности.

6.3.9. Необходимо учесть любые особые меры предосторожности.

6.4. Заказ на изготовление.

6.4.1. Каждую серию или грузовую партию одного (1) продукта производят в соответствии с письменным заказом на изготовление, содержащим соответствующую информацию о составе образца, в т. ч. следующие данные по окончании производства:

а) наименование продукта;

б) номер производимой серии или грузовой партии;

в) данные и время начала и окончания каждого промежуточного этапа производства;

г) имя оператора, ответственного за различные этапы производства, и лица, удостоверяющего подлинность таких операций;

д) идентификационный номер и количество каждого использованного материала, в т. ч. номер и количество вводимого, возвращенного или переработанного материала;

е) контроль процесса; подписи лиц, выполняющих такие процессы; полученные результаты;

ж) полученные результаты и любая выявленная существенная погрешность ожидаемых результатов;

з) комментарии в отношении особых проблем, в т. ч. детальное описание, например, подписанного разрешения на каждое изменение производственной формулы или инструкции по изготовлению;

и) подтверждение проведения контроля качества и его результат. В случае отбраковки производственной/грузовой партии, необходимо также указать способ её утилизации или использования.

6.5. Журнал и стандартные образцы.

6.5.1. Записи необходимо вести таким образом, чтобы по ним можно было отследить деятельность, связанную с производством продукции и контролем качества.

6.5.2. Записи и эталонные образцы готовой продукции и, при необходимости, промежуточных продуктов подлежат хранению в течении не менее одного (1) года по истечении срока годности.

7. Соглашения с третьими лицами:

7.1. Производство и контроль качества в рамках соглашения с третьими сторонами должны быть определены, взаимно согласованы и направлены на избегание недоразумений, потенциально приводящих к выпуску дефектного продукта, нарушениям в работе или анализе. Обе стороны должны заключить письменный договор с четким определением обязательств каждой из сторон. В таком соглашении должно быть чётко указано лицо, отвечающее за разрешение на выпуск каждой производственной/грузовой партии продукции, предназначенной для продажи, или за выдачу сертификата анализа.

7.2. Договор о производстве продукции должен быть заключён производителями только с разрешения на эксплуатацию компетентного государственного органа. Поставщик услуг не должен передавать третьим лицам вверенные ему обязательства.

8. Материалы:

8.1. Каждый полученный материал и готовая продукция подлежат помещению в карантин сразу после получения или производства или до тех пор, пока они не будут выпущены к использованию или распространению.

8.2. Каждый материал подлежит хранению в соответствующих условиях организованным образом для обеспечения разделения серий и ротации запаса в соответствии с правилами в порядке очереди (FIFO) и в порядке истечения срока годности (FEFO).

8.3. Каждый использованный материал подлежит получению, помещению в карантин, пробоотбору, идентификации, анализу на предмет соответствия установленным спецификациям, одобрению или отбраковке, хранению, маркировке и выпуску к использованию в соответствии с письменными процедурами.

8.4. Если поставленные материалы включают продукты серий от различных поставщиков, каждую серию нужно рассматривать отдельно при отборе проб, анализе и выпуске.

8.5. Во время каждого приёма проверяют целостность и соответствие форме заказа и накладной, а также подтверждают идентификацию упаковки, содержащей такие материалы.

8.6. Если во время приема выявляют какие-либо повреждения, связанные с процедурой упаковки, потенциально отрицательно влияющие на качество материала, необходимо немедленно уведомить о том службу контроля качества для производства соответствующего расследования.

8.7. Служба контроля качества проверяет каждый материал с помощью надлежащих и надежных систем. Программы пробоотбора осуществляют на постоянном основании.

8.8. Сырьевые материалы.

8.8.1. У производителя должны быть утвержденные спецификации, представленные в письменном виде и согласованные с поставщиками сырья.

8.8.2. Хранящееся сырье подлежит идентификации с указанием, по меньшей мере, следующей информации:

а) наименование и внутренний идентификатор (если применимо);

б) номер партии (номера партий), присвоенный поставщиком, и регистрационный номер при приёмке;

в) статус сырья на предприятии, т. е. находится ли оно на карантине, одобрено к производству, отбраковано или возвращено;

г) срок годности (при необходимости: дата изготовления и дата повторного анализа);

д) информация по статусу подлежит указанию на упаковке, из которой были взяты пробы;

е) используют только одну систему идентификации (либо электронную, либо ручную).

8.8.4. Используют только сырье с неистёкшим сроком годности, одобренное отделом контроля качества.

8.8.5. Сырье, подпадающее под действие специальной системы контроля, подлежит хранению в закрытых хранилищах или на объектах с ограниченным доступом.

8.8.6. Токсичное, легковоспламеняющееся, взрывоопасное, коррозионное и радиоактивное сырье хранят в отдельных зонах ограниченного доступа.

8.9 Упаковочный материал: Первичная и вторичная упаковка.

8.9.1. Упаковочные материалы не должны оказывать разрушающего воздействия на субстанцию; они должны обеспечивать надлежащую защиту от внешних воздействий и потенциальных загрязнений. Необходимо установить надлежащие спецификации.

8.9.2. Особое внимание уделяют печатным материалам. Такие материалы хранят в надежном месте с контролем несанкционированного доступа.

8.9.3. Упаковочные материалы приобретают только у утвержденных поставщиков и регистрируют, при необходимости, в спецификации.

8.9.4. Отдел контроля качества отбирает образцы каждого упаковочного материала посредством реализации надлежащих и надежных программ. Такие программы осуществляют на постоянном основании.

8.9.5. Неиспользуемые первичные или вторичные упаковочные материалы подлежат удалению со склада; процедуру удаления документируют.

8.9.6. Упаковочные материалы подлежат идентификации с указанием, по меньшей мере, следующей информации:

а) наименование и внутренний идентификатор (если применимо);

б) номер партии (номера партий), присвоенный поставщиком, и регистрационный номер при приёмке;

в) статус сырья на предприятии, т. е. находится ли оно на карантине, одобрено к производству, отбраковано или возвращено;

г) данное действие указывают на упаковке из которой отбирают образцы.

9. Производство:

9.1. Все процессы в рамках производства продукции (например, обработка материалов, их прием, помещение в карантин, пробоотбор, хранение, производство, упаковка, контроль качества и отпуск со склада) осуществляют в соответствии с зарегистрированными процедурами, представленными в письменном виде.

9.2. При возникновении отклонений от инструкций или процедур, они должны быть одобрены в письменной форме уполномоченным лицом при участии (если необходимо) службы контроля качества.

9.3. В отношении материалов необходимо организовать учёт и проверку выхода продукции. О любом отклонении от заранее установленных границ сообщают, случай расследуют и документируют.

9.4. Запрещено осуществлять операции с различными продуктами одновременно или последовательно на одном и том же участке при существовании риска смешения или перекрестного загрязнения.

9.5. Во время производства материалов, нерасфасованных продуктов, основное оборудование и неиспользуемые области подлежат маркировке и идентификации с указанием продукта, обрабатываемого материала, его концентрации (если применимо) и номера серии или грузовой партии. Если данное положение применимо, необходимо указать состояние производства.

9.6. Доступ на производственный участок должен быть разрешен только уполномоченным лицам.

9.7. Производственный контроль на производственном участке не должен каким-либо образом угрожать качеству продукции.

9.8. Перекрестное загрязнение должно быть минимизировано посредством следования соответствующим процедурам или организационным мерам, например:

- а) В каждом производственном помещении должна быть установлена одна (1) независимая система кондиционирования воздуха или циклы (с временными интервалами) с утвержденными процедурами очистки;
- б) Использование соответствующих воздушных камер, разности давления воздуха или разности вытяжки (если применимо);
- в) Использование защитной одежды в местах обработки продуктов, что представляет особый риск перекрестного загрязнения;
- г) Использование утвержденных процедур по очистке или загрязнению;
- д) Утверждение одной (1) закрытой производственной системы;
- е) Проведение испытаний по выявлению остаточных количеств;
- ж) Использование этикеток с указанием состояния очистки помещений и оборудования.

9.9. Во время процесса упаковки существует риск возникновения путаницы или замены различных продуктов или серий или грузовых партий одного и того же продукта при разделении линий.

9.10. Линию упаковки проверяют до начала операций посредством одной (1) задокументированной операции для проверки отсутствия остатков предыдущей производственной/грузовой партии.

9.11. Наименование продукта и номер производственной/грузовой партии, используемые в производственном процессе, указывают на каждом из этапов или на упаковочной линии.

9.12. Контроль продукции в процессе упаковки должен включать, как минимум, проверку следующих позиций:

- а) общий внешний вид упаковки;
- б) завершенность упаковки;
- в) факт использования правильных продуктов и упаковочных материалов;
- г) правильность нанесенной маркировки;
- д) надлежащее функционирование мониторов для контроля технологического процесса упаковочной линии;

9.13. По окончании каждой операции весь неиспользованный упаковочный материал с указанием кода производственной/грузовой партии подлежит утилизации; такое действие должно быть задокументировано. Печатные материалы без нанесенного кода возвращают на склад; действие документируют.

9.14. Вода.

9.14.1. На своих объектах в качестве источника снабжения, для процедур уборки и очистки производитель может использовать питьевую воду.

9.14.2. Все процессы получения питьевой воды должны быть эффективными при наличии соответствующих средств для обеспечения высокого уровня физико-химического и микробиологического качества.

9.14.3. Производитель обязан периодически проводить физико-химическую и микробиологическую оценку подаваемой питьевой воды и воды, получаемой в результате процессов очистки и используемой в составе продуктов.

9.14.4. Качественные показатели питьевой воды и воды, полученной в результате процесса очистки, должны быть установлены в официально утверждённых стандартах.

9.15. Процедуры взвешивания и измерения.

9.15.1. Весы и мерные контейнеры должны периодически калиброваться, а весы должны проходить официальную верификацию на регулярной основе. Такие процедуры должны быть задокументированы.

9.15.2. Контейнеры для измерения и взвешивания должны быть очищены и освобождены от предыдущих субстанций перед повторным использованием.

9.15.3. После взвешивания или измерения материалов они должны быть немедленно помечены во избежание недоразумений.

9.15.4. На этикетке необходимо указать:

- а) наименование вводимого ресурса;
- б) номер грузовой партии вводимого ресурса;
- в) наименование продукта, которому предназначен вводимый ресурс;
- г) номер производственной/грузовой партии;
- д) взвешенное или измеренное количество;
- е) вес брутто;
- ж) подпись взвешивающего или верифицирующего лица.

9.15.5. Взвешенные или измеренные материалы каждой производственной/грузовой партии продукта должны быть разделены физически.

9.15.6. Необходимо установить единую (1) систему для минимизации перекрестного загрязнения во время взвешивания или измерения.

10. Готовая продукция:

10.1. Всю готовую продукцию помещают в карантин непосредственно после её получения или производства и до момента выпуска к использованию или распространению.

10.2. Вся готовая продукция подлежит хранению в соответствующих условиях организованным образом для обеспечения разделения производственных/грузовых партий и ротации запаса в соответствии с правилами в порядке очереди (FIFO) и в порядке истечения срока годности (FEFO).

10.3. Вся готовая продукция подлежит получению, помещению в карантин, пробоотбору, идентификации, анализу на предмет соответствия установленным спецификациям, одобрению или отбраковке, хранению, маркировке и выпуску к использованию в соответствии с письменными процедурами.

10.4. Необходимо установить единую (1) систему для ввода и хранения каждой производственной/грузовой партии и готовой продукции, существующих периодических запасов.

10.5. Готовая продукция подпадает под действие специальной системы контроля и подлежит хранению в закрытых хранилищах или на объектах с ограниченным доступом.

10.6. Хранение и дистрибуция.

10.6.1. Хранят только продукты с неистекшим сроком годности. Готовую продукцию с истекшим сроком годности необходимо изъять из хранилища и впоследствии утилизировать. Такие процедуры должны быть задокументированы.

10.6.2. Организация должна установить политику в отношении готовой продукции с неистекшим сроком годности, хранящейся на складе.

10.6.3. Система дистрибуции должна работать по схеме отпуска более старых производственных/грузовых партий первыми.

10.6.4. Условия (температура, влажность и освещение) хранения, отпуска и распределения должны соответствовать условиям, требуемым для продукта и указанным на его упаковке.

10.6.5. Продукты, требующие особых условий хранения (температура и/или контролируемая влажность), должны храниться в помещениях со специальным оборудованием для поддержания указанных условий и их регистрации.

10.6.6. Учет дистрибуции должен вестись в отношении каждой производственной/грузовой партии готовой продукции с целью упрощения (если необходимо) отзыва производственной/грузовой партии с рынка в соответствии с письменными процедурами. В документах должны быть указаны, как минимум, имя и адрес получателя, номер производственной/грузовой партии, количество и дата отправки.

11. Контроль качества.

11.1. Функция контроля качества не ограничивается лабораторными операциями, она должна охватывать все виды деятельности и решения, которые могут повлиять на качество продукции.

11.2. Каждый производитель должен определить одно (1) независимое лицо, ответственное за контроль качества, подчиняющееся непосредственно высшему руководству предприятия.

11.3. Основными обязанностями службы контроля качества являются:

11.3.1. Утверждение:

- а) технических характеристик и методик испытаний сырья, промежуточных продуктов, упаковочных материалов и готовой продукции;
- б) спецификаций и аналитических методологий для технологического контроля;
- в) процедур пробоотбора;
- г) процессов, связанных с санитарно-гигиеническими мерами;
- д) прочих инструкций по качеству продукции.

11.3.2. Принятие на себя ответственности за утверждение или отбраковку сырья, упаковочных материалов, готовой продукции и, при необходимости, промежуточных продуктов.

11.4 Каждый производитель обязан определить одну (1) контрольную лабораторию, принадлежащую производителю или третьей стороне, с достаточным количеством квалифицированного персонала и необходимого оборудования для проведения всех требуемых испытаний по контролю качества. Испытания должны проводиться в соответствии с контрольными мерами, утвержденными в письменном виде и прошедшими валидацию. Инструменты подлежат калибровке с достаточными временными интервалами, а реактивы должны быть соответствующего качества.

11.5. Персонал по контролю качества должен иметь открытый доступ к производственным площадкам для пробоотбора и проведения верификации.

11.6. В службе контроля качества должна быть в наличии следующая документация:

- а) спецификации;
- б) процедуры пробоотбора;
- в) анализ и реестр деятельности (в т.ч. аналитические листы, журналы или прочие регистрационные записи);
- г) информационные письма или сертификаты качества, содержащие, как минимум, следующую информацию:
 - г.1) наименование материала или продукта, с указанием фармацевтической номенклатуры (если применимо);
 - г.2) номер производственной/грузовой партии и, если применимо, название производителя и/или поставщика;
 - г.3) ссылка на спецификации и соответствующие аналитические процедуры;
 - г.4) результаты анализа, в т. ч. наблюдения, расчетные спецификации и референтные значения (границы);
 - г.5) даты проведения анализа;
 - г.6) подписи и имена лиц (печатно или от руки), проводящих анализ;
 - г.7) подпись и имена лиц (печатно или от руки), проводящих проверку анализа и расчетов (если применимо);

г.8) четкое указание на разрешение или отбраковку (или любую другую информацию о состоянии материала или продукта) и даты, подпись и имя (печатно или от руки) лица, назначенного ответственным.

д) документация по мониторингу окружающей среды (если указано);

е) документация по валидации методики (если применимо);

ж) документация по инструментам и процедурам калибровки и обслуживания оборудования.

11.7. Любая документация по контролю качества, связанная с документацией по производственной/грузовой партии, подлежит хранению в течение одного (1) года со дня истечения срока годности производственной/грузовой партии.

11.8. Пробоотбор проводят в соответствии с процедурами, утвержденными в письменном виде и описывающими следующее:

а) методика или критерии пробоотбора;

б) оборудование, используемое для пробоотбора и/или индивидуальной защиты (если необходимо);

в) размер пробы;

г) инструкции по любым классификациям образца;

д) тип и состояние упаковки образца;

е) определение объема образца;

ж) любые особые меры предосторожности, подлежащие соблюдению, в частности, в отношении отбора проб стерильных и опасных продуктов;

з) инструкции по очистке и хранению оборудования для пробоотбора;

и) условия хранения проб;

к) указание на анализ остаточных количеств.

11.9. Хранение образцов для будущих исследований должно соответствовать следующим требованиям:

а) образцы имеют этикетку с указанием содержимого, номера производственной/грузовой партии, даты пробоотбора и номера анализа;

б) образцы представлены в количестве, достаточном для проведения хотя бы двух (2) повторных анализов полностью;

в) образцы готовой продукции хранят в окончательной коммерческой упаковке и в условиях, указанных изготовителем;

г) если готовый продукт представлен как упаковки с определённым количеством продукта и/или упаковки большого объёма и/или нерасфасованный продукт, взятый образец должен иметь объем не менее ста (100) миллилитров или ста (100) грамм и подлежит хранению в коммерческих упаковках с одинаковыми характеристиками, хранящимися в условиях, указанных производителем.

12. Испытания на стабильность:

12.1. Необходимо установить единую (1) письменную программу исследования стабильности для продуктов с использованием графиков и аналитических методик по стабильности.

12.2. Образцы подлежат хранению в окончательной коммерческой упаковке или иной упаковке с аналогичными характеристиками при комнатной или рекомендуемой температуре; либо в их отношении проводят ускоренные испытания на стабильность.

13. Самоинспекции и аудит качества:

13.1. Самоинспекции проводят периодически для проверки и соответствия требованиям GMP в каждом аспекте производства и контроля качества.

13.2. Необходимо составить план программы самоинспекции для обнаружения любых отклонений в реализации требований GMP и рекомендовать соответствующие корректирующие действия.

13.3. Производитель должен определить группу, проводящую самоинспекцию, с включением в нее внутренних служащих или внешних специалистов, экспертов в своей области, ознакомленных с требованиями GMP.

13.4. Частота самоинспекций зависит от потребностей предприятий. Процедуры и документы для самоинспекции подлежат регистрации и должны быть включены в программу выполнения.

13.5. Заключение по самоинспекции должны включать: результаты самоинспекции, оценки и выводы, рекомендуемые корректирующие действия.

13.6. Во время самоинспекций следует проводить аудиты качества, заключающиеся в проведении проверки и оценки одной (1) системы, целиком или полностью, с особой целью его улучшения.

13.7. Аудит качества могут проводить внешние или независимые специалисты или одна (1) группа, назначенная администрацией.

13.8. Аудит качества можно проводить в отношении поставщиков и третьих лиц.

14. Жалобы на качество и девиации:

14.1. Производитель должен установить инструкции по рассмотрению жалоб на качество продукции в письменном виде.

14.2. Все необходимые действия должны быть предприняты быстро, а жалобы — полностью расследованы и задокументированы.

14.3. Производитель должен определить единую (1) систему по исследованию каждого продукта, потенциально затрагиваемого одной (1) повторяющейся ошибкой или одним (1) дефектом корпоративных процедур.

14.4. Каждая жалоба на девиации качества одного (1) продукта подлежит регистрации и расследованию. Лицо, ответственное за контроль качества, должно участвовать в расследовании таких проблем, а документация должна включать, как минимум, следующую информацию: наименование продукта, код

производственной/грузовой партии; имя лица, подавшего жалобу; причину такой жалобы; ответ.

14.5. Каждая мера и решение, принятые по одной (1) жалобе подлежат документированию, подписанию, датированию и приложению к соответствующей документации по такой производственной/грузовой партии.

15. Отзыв продукции с рынка:

15.1. Для отзыва продукции с рынка, необходимы соответствующие и актуальные письменные процедуры.

15.2. Данные, содержащиеся в учетных записях должны находиться в простом доступе для персонала, ответственного за отзыв продукции.

15.3. Отозванная продукция подлежит идентификации и хранению на отдельных и безопасных участках до момента определения их назначения.

14.4. Необходимо незамедлительно проинформировать компетентные органы каждой страны, в которую был отправлен такой продукт, о любом решении по отзыву продуктов при подозрении на девиации их качества.

16. Отбракованные продукты и материалы:

16.1. Производитель обязан утвердить письменные процедуры по манипулированию бракованными материалами (сырьевыми, упаковочными или готовой продукцией).

16.2. Отбракованные материалы и продукты должны быть визуально идентифицированы как таковые и храниться в контролируемых условиях до момента их уничтожения, переработки или возврата поставщикам.

17. Возврат:

17.1. Продукты, возвращенные с рынка, с истекшим сроком годности, подлежат повторной проверке на соответствие данным, предоставленным лицом, ответственным за контроль качества. В зависимости от характера продукции, требуемых условий хранения, отчетности по ней и условий, а также времени, прошедшего с момента ввода такой продукции на рынок, применимы следующие процедуры:

а) уничтожения;

б) переработки;

в) повторной упаковки;

г) включение в следующую нерасфасованную производственную/грузовую партию.

17.2. Любое принятое решение о возврате должно быть задокументировано и одобрено уполномоченным персоналом; такая документация должна быть приложена к документации по производственной/грузовой партии.

17.3. Невозвращенные товары с истекшим сроком годности подлежат уничтожению; такое действие должно быть задокументировано.