

Документация отдела контроля  
качества. Структура и ведение  
документации, виды  
документов.

- Правильно оформленная **документация** является важной частью системы обеспечения качества. Четкое оформление документации позволяет предотвратить ошибки, возможные при устном общении, и проследить все этапы производства конкретной серии продукции. Спецификации, промышленные регламенты, инструкции, методики и протоколы серии продукции должны быть оформлены надлежащим образом и не должны содержать ошибок.

# Основные виды документов:

- **спецификация** — документ, содержащий требования к материалам и продуктам, используемым или получаемым при производстве, являющийся основой для оценки качества лекарственных средств;
- **промышленный регламент, технологическая инструкция и инструкция по упаковке** — документы, определяющие все используемые исходные материалы и операции по производству и упаковке продукции;
- **инструкция, методика, процедура** — документы, содержащие указания по выполнению отдельных видов операций (например, по очистке, переодеванию, контролю окружающей среды, отбору проб, проведению испытаний, эксплуатации оборудования);
- **протокол на серию** — документ, отражающий ход производства каждой серии продукции, в том числе разрешение на ее реализацию, и все факторы,

# Состав документации согласно Правилам GMP:

- Досье на серию
- Досье производственной площадки
- Спецификации
- Промышленный регламент, технологические инструкции, включая инструкции по упаковке, методики испытаний
- Процедуры
- Протоколы (планы)
- Контракты
- Записи
- Сертификаты анализа (паспорта, аналитические листки и др.)
- Отчеты

# Производственные виды документации:

- **Досье производственной площадки:** документ, в котором описана деятельность производителя, имеющая отношение к настоящим Правилам.
- **Досье на серию:** документ, отражающий процесс производства каждой серии продукции, в том числе разрешение на ее выпуск, и все факторы, влияющие на качество готовой продукции.

# Регламентирующие виды

## документации:

- **Спецификации:** документы, содержащие подробные требования, которым должны соответствовать исходное сырье, упаковочные материалы и продукция, использующиеся или получаемые при производстве. Они являются основой для оценки качества лекарственных препаратов.
- **Промышленный регламент, технологические инструкции, включая инструкции по упаковке, методики испытаний:** документы, содержащие подробную информацию обо всем используемом исходном сырье, оборудовании и компьютеризированных системах (при их наличии); в них должны содержаться все инструкции по осуществлению технологических процессов, упаковке, отбору проб и проведению испытаний.

# Регламентирующие виды

## документации:

- **Процедуры** (также могут называться инструкциями или стандартными операционными процедурами или СОПами): документы, содержащие указания по выполнению определенных операций.
- **Протоколы** (планы): документы, содержащие указания по проведению и регистрации отдельных операций (например, протокол валидации, основной план валидации).
- **Контракты**: документы, заключенные между заказчиками и исполнителями относительно работ, которые выполняются сторонними организациями (аутсорсинг).

# Регистрирующие виды документации:

- **Записи:** свидетельства, подтверждающие выполнение различных действий для доказательства соответствия инструкциям, например, мероприятий, происшествий, расследований; для производственных серий содержащие историю каждой серии продукции, включая ее реализацию. Записи содержат исходные данные, используемые для формирования других записей. В случае электронных записей определять, какие данные следует использовать в качестве исходных, должны установленные пользователи. По крайней мере, все данные, на которых основываются решения по качеству, должны определяться в качестве исходных данных.



# Регистрирующие виды

## документации:

- **Сертификаты анализа (паспорта, аналитические листки и др.):** документы, содержащие резюме результатов испытаний образцов продукции или исходного сырья и упаковочных материалов\* вместе с оценкой соответствия установленной спецификации.
- \*Как **альтернатива оценке соответствия** серии утвержденному регистрационному досье может быть основана (целиком или частично) на анализе данных, параметров и результатов, полученных в реальном времени (резюме и отчеты об отклонениях). Такой подход применим, если при производстве серии используется процессно-аналитическая технология (PAT).
- **Отчеты:** документы, сопровождающие выполнение конкретных заданий, проектов или исследований

# Создание и контроль документации

- 1. Должны быть установлены все виды документов, и их следует соблюдать. Требования применяются в равной мере ко всем формам документов на различных видах носителей информации. Для сложных систем требуется понимание, хорошее документирование и валидация, должен быть установлен адекватный контроль. Ряд документов (инструкции и/или записи) могут быть смешанными, например, некоторые элементы в электронном виде, а другие – на бумажном носителе. Взаимодействие и меры по контролю и управлению для оригиналов документов, официальных копий, обработки данных и записей должны быть четко изложены как для смешанных, так и для однородных систем. Необходимо внедрить соответствующие контрольные мероприятия в отношении электронных документов, таких как шаблоны, формы и первичные документы. Должны быть соответствующие контрольные мероприятия для обеспечения целостности записей в течение срока хранения.
- 2. Документы должны тщательно разрабатываться, подготавливаться, пересматриваться и распространяться. В зависимости от вида они должны отвечать требованиям регистрационного досье, а также документам, подаваемым для получения лицензии на производство. Копирование оригинальных документов с целью получения рабочих документов не должно допускать внесение каких-либо ошибок при копировании.

# Создание и контроль документации

- 3. Регламентирующие документы должны быть утверждены и подписаны лицами, имеющими право подписи, с указанием даты. Содержание документов должно быть однозначным; документы должны иметь уникальную идентификацию. Необходимо устанавливать срок действия документов.
- 4. Регламентирующие документы должны иметь логичную структуру, обеспечивающие простоту их проверки. Стиль изложения документов должен соответствовать их предполагаемому использованию. Стандартные операционные процедуры и методики должны быть написаны в повелительной форме, предполагающей обязательность их выполнения.
- 5. Документы следует регулярно пересматривать и актуализировать, необходимо исключить использование устаревших версий.
- 6. Документы не должны оформляться в рукописном виде, однако если в документах предусмотрено рукописное внесение данных, то должно быть предусмотрено достаточно места для таких записей.

# Правила надлежащего документального оформления

- 7. Рукописные записи должны быть сделаны четко и разборчиво так, чтобы внесенные данные нельзя было удалить.
- 8. Записи следует вести при выполнении каждого действия и таким образом, чтобы можно было проследить всю значимую деятельность, касающуюся производства лекарственных препаратов.
- 9. Любое изменение, вносимое в документ, должно быть подписано и датировано; изменение должно давать возможность прочтения первоначальной информации. Где применимо, должна быть указана причина изменения

# Хранение документов

- 10. Должно быть четко определено, какая запись касается каждого вида производственной деятельности, и где она находится. Должен быть обеспечен надежный контроль (валидированный, где уместно) для обеспечения целостности записи на протяжении срока хранения.
- 11. Особые требования выдвигаются к документации серии, которую следует хранить в течение одного года после окончания срока годности этой серии или не менее пяти лет после оценки соответствия серии уполномоченным лицом (в зависимости от того, какой срок дольше). Для лекарственных препаратов, предназначенных для клинических исследований, документацию серии следует хранить, как минимум, пять лет после окончания или официального прекращения последних клинических исследований, в которых использовали эту серию. В законодательных требованиях к специфическим видам лекарственных препаратов (например, лекарственные препараты для наиболее современных видов лечения – генной и клеточной терапии, тканевой инженерии) могут быть установлены более длительные периоды хранения определенных документов.

# Хранение документов

- 12. Для других видов документации срок хранения зависит от видов деятельности, которую эта документация сопровождает. Критическую документацию, включая исходные данные (например, касающиеся валидации или стабильности), подтверждающие информацию регистрационного досье, необходимо хранить на протяжении срока действия регистрационного удостоверения. Допустимо удалять определенную документацию (например, исходные данные, сопровождающие отчеты по валидации или стабильности), если данные были заменены полным комплектом новых данных. Обоснование таких действий должно быть оформлено документально. При этом необходимо учитывать требования к хранению документации серии, например, в случае данных по валидации процесса сопровождающие исходные данные следует хранить, по крайней мере, такое же время, как и документацию на все серии, для которых разрешение на выпуск подтверждено данными этих валидационных исследований.

# Спецификации на исходное сырье и упаковочные материалы

- Спецификации на исходное сырье и упаковочные материалы должны содержать (или должны приводиться соответствующие ссылки, где применимо) следующее:
- описание исходного сырья или упаковочных материалов;
- наименование и внутренний код;
- ссылку на фармакопейную статью или на другую нормативную документацию или нормативный документ при их наличии;
- наименование утвержденных поставщиков и, если это возможно, производителя исходного сырья или упаковочных материалов;
- образец печатных материалов;
- инструкции по отбору проб и проведению испытаний;
- качественные и количественные характеристики с указанием допустимых пределов;
- условия хранения и меры предосторожности;
- срок годности;

# Спецификации на промежуточную и нерасфасованную продукцию

- Спецификации на промежуточную и нерасфасованную продукцию должны быть в наличии при ее приобретении или отгрузке и при использовании данных о промежуточной продукции при оценке качества готовой продукции. Эти спецификации должны быть аналогичны спецификациям, соответственно, либо на исходное сырье, либо на готовую продукцию.



# Спецификации на готовую продукцию

Спецификации на готовую продукцию должны содержать следующие данные:

- наименование лекарственного препарата и код (при необходимости);
- состав или ссылку на соответствующий документ;
- описание лекарственной формы и подробные сведения об упаковке;
- инструкции по отбору проб и проведению испытаний;
- качественные и количественные характеристики с указанием допустимых пределов;
- условия хранения и особые меры предосторожности при использовании (где применимо);
- срок годности

# Промышленный регламент и технологические инструкции

- На каждый производимый лекарственный препарат и каждый объем серии необходимо иметь утвержденные письменные промышленный регламент и технологические инструкции.
- Требования к структуре и содержанию промышленного регламента устанавливаются соответствующими нормативно-правовыми актами.

# Технологические инструкции

- данные о месте осуществления процесса и об основном оборудовании, которое должно при этом использоваться;
- методы или ссылки на методы, которые должны использоваться для подготовки критического оборудования (например: очистка, монтаж, калибровка, стерилизация);
- инструкции по проверке того, что оборудование и рабочее место свободны от предыдущей продукции, ненужных для запланированного процесса документов и материалов, а также по проверке чистоты оборудования и его готовности к следующему процессу;
- подробные постадийные технологические инструкции [например: проверка материалов, предварительная обработка, порядок загрузки сырья, критические параметры процесса (время, температура и т.п.)];
- инструкции по всем видам контроля в процессе производства с указанием допустимых пределов;
- при необходимости, требования к хранению нерасфасованной продукции, включая тару, маркировку и специальные условия хранения, где это требуется;
- все подлежащие соблюдению особые меры предосторожности;

# Инструкции по упаковке

- наименование лекарственного препарата, включая номер серии нерасфасованной продукции и готового продукта;
- описание его лекарственной формы и дозировки (где применимо);
- количество лекарственного препарата в окончательной упаковке, выраженное в штуках, единицах массы или объема;
- полный перечень всех необходимых упаковочных материалов, включая их количества, размеры и типы с указанием кода или номера, относящихся к спецификациям на каждый упаковочный материал;
- где применимо, образец или копия соответствующих печатных упаковочных материалов и образцы, указывающие на место нанесения номера серии и срока годности продукции;

# Инструкции по упаковке

- указания по проверке того, что оборудование и рабочее место свободны от предыдущей продукции, документов или материалов, ненужных для запланированных операций по упаковке (чистота линии), а также по проверке чистоты оборудования и его готовности к следующему процессу;
- подлежащие соблюдению специальные меры предосторожности, включая тщательную проверку зоны упаковки и оборудования, гарантирующие очистку упаковочной линии перед началом работы;
- описание процесса упаковки со всеми основными вспомогательными операциями и используемым оборудованием;
- подробное описание контроля в процессе производства с указаниями по отбору проб и допустимых пределов.

# Досье на серию

- записи по производству серии
- записи по упаковке серии
- другие документы, подтверждающие производство серии в соответствии с настоящими Правилами
- документы для реализации серии.

# Записи по производству серии

На каждую произведенную серию следует сохранять записи по производству серии. Они должны основываться на соответствующих частях утвержденных документов: промышленного регламента и технологических инструкций и должны содержать следующую информацию:

- наименование и номер серии продукции;
- даты и время начала и завершения технологического процесса, а также основных промежуточных стадий;
- фамилию(и) (инициалы) оператора(ов) каждой основной технологической операции и, при необходимости, лица, проверившего каждую из этих операций;
- номер серии и/или номер аналитического контроля, а также фактически отвешенное количество исходного сырья каждого вида (включая номер серии и количество любого добавленного регенерированного или переработанного сырья);

# Записи по производству серии

- сведения о любой относящейся к делу технологической операции или любом действии, а также об основном использованном оборудовании;
- записи по контролю в процессе производства с указанием исполнителей и полученных результатов;
- выход продукции на различных стадиях производства;
- подробное описание любых отклонений от промышленного регламента и технологических инструкций, подписанное ответственным лицом с указанием даты;
- подпись лица, ответственного за технологический процесс, с указанием даты.
- Записи по производству серии продукции должны быть оформлены документально одновременно с выполнением соответствующей операции.



# Записи по упаковке серии

На каждую произведенную серию или часть серии следует сохранять записи по упаковке серии. Они должны основываться на соответствующих частях инструкций по упаковке.

- Записи по упаковке серии должен включать в себя следующие данные:
- наименование и номер серии лекарственного препарата;
- дату (даты) и время проведения операций по упаковке;
- фамилию(и) (инициалы) оператора(ов) каждой основной технологической операции и, при необходимости, лица, проверившего каждую из этих операций;
- записи проверок идентичности и соответствия инструкциям по упаковке, включая результаты контроля в процессе производства;

# Записи по упаковке серии

- подробные сведения об осуществленных операциях по упаковке, включая ссылки на использованное оборудование и упаковочные линии;
- образцы использованного печатного упаковочного материала, включая образцы, с нанесенными номером серии, сроком годности и прочими дополнительными маркировочными данными;
- подробное описание любых отклонений от инструкций по упаковке, подписанное ответственным лицом с указанием даты;
- количество и ссылку на номер или наименование всех печатных упаковочных материалов и нерасфасованной продукции, выданных, использованных, уничтоженных или возвращенных на склад, а также количество готового продукта для составления соответствующего баланса. Надежный электронный контроль в процессе упаковки является основанием невключения такой информации.
- подпись лица, ответственного за процесс упаковки, с указанием даты.

# Процедуры и записи по приемке

- На приемку каждой поставки каждого вида исходного сырья (в том числе нерасфасованной, промежуточной или готовой продукции), а также первичных, вторичных и печатных упаковочных материалов должны быть в наличии письменные процедуры и подтверждающие записи.
- Записи по приемке должны содержать:
- наименование материала в накладной и на таре;
- внутризаводское наименование и/или код материала (если оно отличается от наименования по пункту а);
- дату приемки;
- наименование поставщика и наименование производителя;
- номер серии производителя;
- общее количество полученных материалов и число единиц упаковок;
- номер серии, присвоенный после приемки, где применимо;
- любые существенные замечания.

## **Отбор проб**

- Должны быть в наличии письменные процедуры по отбору проб, содержащие сведения об используемых методах и оборудовании, количествах, которые должны быть отобраны, и любых подлежащих соблюдению мерах предосторожности во избежание контаминации материала или любого ухудшения его качества.

## **Проведение испытаний**

- Должны быть в наличии письменные методики испытания исходного сырья, упаковочных материалов и продукции на различных стадиях производства, с указанием используемых методов и оборудования. Проведенные испытания должны быть оформлены документально.

## **Претензии по качеству лекарственных средств**

- Протоколы рассмотрения претензий следует регулярно анализировать с целью выявления специфических и повторяющихся факторов, требующих особого внимания и которые могут привести к отзыву продукции. Особое внимание следует уделять оценке того, является ли причиной претензии фальсификация продукции.

## **Рекламации и отзыв продукции**

- Все рекламации и другая информация относительно потенциального дефекта продукции должны быть тщательно рассмотрены в соответствии с письменными методиками.

# Прочее

- Следует иметь письменные процедуры, устанавливающие порядок выпуска и забраковки сырья и продукции, в частности, выдачи уполномоченным(и) лицом(ами) разрешения на выпуск готовой продукции. Все записи должны быть доступны уполномоченному лицу. Должна быть внедрена система для обозначения специальных наблюдений и любых изменений в отношении критических данных.
- Следует вести и сохранять записи по реализации каждой серии продукции в целях облегчения отзыва этой серии в случае необходимости
- Должны быть в наличии четкие инструкции по эксплуатации основных единиц производственного и контрольно-аналитического оборудования.
- Необходимо вести регистрационные журналы для наиболее важного или критического технологического и контрольно-аналитического оборудования, а также для помещений, где производилась продукция. В этих журналах следует регистрировать в хронологическом порядке любое использование этих помещений, оборудования и методов, проведение калибровки, технического обслуживания, очистки или ремонта, с указанием дат и лиц, выполнивших эти работы.
- Следует вести учет документов в рамках системы управления качеством.

# Прочее

Должны быть в наличии письменно изложенные принципы, процедуры, планы, отчеты и относящиеся к ним записи предпринятых действий или сделанных заключений, где применимо, в отношении:

- валидации и квалификации процессов, оборудования и систем;
- монтажа и калибровки оборудования;
- переноса технологий;
- технического обслуживания, очистки и дезинфекции;
- персонала, включая идентификацию подписей, обучение настоящим Правилам и техническим вопросам, переодевание и гигиенические требования, а также проверку эффективности обучения;
- мониторинга окружающей среды;
- мероприятий, направленных на осуществление контроля появления и распространения вредителей;
- претензий;
- отзывов продукции;
- возвратов продукции;
- контроля изменений;
- расследования отклонений и несоответствий;
- внутреннего аудита качества/соответствия требованиям настоящих Правил;
- обобщение записей (например, обзор качества продукции) при необходимости;
- аудита поставщиков.