

ДОКУМЕНТАЦИЯ

Система документации на предприятиях по производству лекарственных средств является неотъемлемой частью фармацевтической системы качества и является ключевым элементом организации производства и контроля качества продукции. Главной целью применяемой системы документации является создание, управление, контроль и регистрация всей деятельности, которая может прямо или косвенно влиять на качество производимых лекарственных средств.

На предприятии документация может быть в различных формах, в том числе на бумажном, электронном или ином носителе. Для управления системой документации должна быть разработана и утверждена процедура, описывающая порядок ведения документооборота, в которой **должны быть четко определены:**

- виды используемой документации,
- носители информации (бумажный, электронный, иной),
- порядок разработки,
- порядок оформления,
- идентификации (код документа и номер версии),
- порядок согласования,
- порядок утверждения,
- внесения изменений (актуализации),
- порядок изготовления учетных копий,
- порядок выдачи,
- порядок изъятия,
- порядок хранения,
- порядок использования,
- срок действия,
- порядок архивирования,
- исключение и использование устаревших версий,
- правила обращения с заполняемыми формами,
- правила ведения и хранения записей.

Основные требования к документации:

- охват всех выполняемых процессов и операций;
- установление требований и критериев приемлемости к материалам, продукции, методам испытаний и т.д.;
- ясно сформулированное наименование и назначение;
- отсутствие лишней информации и необоснованного дублирования;
- ясное однозначное системное изложение текста без неопределенности и двусмысленности в стиле изложения, соответствующем предполагаемому использованию;
- логичная структура;
- уникальная идентификация;
- утверждение лицами, имеющими право подписи, с указанием даты;
- установленный срок действия.

Документация подразделяется на регламентирующую (устанавливающую требования к организации производства и контроля качества в соответствии с требованиями регистрационного досье и документам, подаваемым для получения лицензии на производство лекарственных средств) и регистрационную (предназначенную для фиксации в режиме реального времени всех установленных и осуществленных действий по производству и контролю, а также выявленных во время производства отклонений от установленных требований). Формы для ведения записей должны быть утверждены и контролироваться на актуальность.

Регламентирующая документация

1. Регистрационное досье (Досье на препарат) – комплект документов, содержащий всю информацию о лекарственном средстве, который формируется согласно Федеральному закону от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

2. Промышленный регламент должен быть разработан и утвержден для каждого вида (формы) лекарственного средства и включать в себя перечень используемых субстанций и вспомогательных веществ с указанием количества каждого из них; сведений об используемом оборудовании; технологическую схему производства; описание основных и вспомогательных технологических процессов; контрольных точек, критериев приемлемости и методов контроля на всех этапах производства лекарственных средств для ветеринарного применения. Требования одного технологического регламента распространяют на разные дозировки лекарственных средств одного наименования строго определенной лекарственной формы, выпускаемые по одной нормативной документации на однотипном оборудовании. Не допускается составление и утверждение регламентов на группы лекарственных средств даже в производстве с простыми технологическими процессами на однотипном оборудовании. Регламент утверждает руководитель предприятия. Общие требования к содержанию, порядку разработки, согласованию и утверждению технологических регламентов производства изложены в ГОСТ Р 54763-2011 «Средства лекарственные для ветеринарии. Технологические регламенты производства. Содержание, порядок разработки, согласования и утверждения».

3. На основе промышленного регламента должны быть разработаны процедуры/инструкции/методики, содержащие подробное описание каждого действия по выполнению отдельных процессов или операций по производству или контролю качества, в которых должны быть отражены данные о месте осуществления процесса; об используемом оборудовании, материалах, инвентаре и приспособлениях; методах (ссылках на методы), используемых для подготовки оборудования, помещения, персонала; инструкции по проверке чистоты и готовности к следующему процессу рабочего места и оборудования; инструкции по видам контроля в процессе производства с указанием допустимых пределов контролируемых параметров; специальные меры предосторожности.

Для каждого лекарственного средства, размера и типа упаковки должны быть утверждены инструкции по упаковке, включающие в себя дополнительно сведения или ссылки на них о наименовании лекарственного препарата; описание лекарственной формы и дозировки (где применимо); полный перечень необходимых упаковочных материалов с ссылками на соответствующие спецификации на каждый упаковочный материал и образец упаковочного материала с указанием места нанесения переменной информации; указания по очистке используемого оборудования и рабочего места от предыдущей продукции; меры предосторожности; описание процесса упаковки, включая все важные вспомогательные операции и используемое оборудование; описание контроля в процессе производства с указанием допустимых пределов и регистрацией факта отбора проб.

4. Протоколы/планы/программы, содержащие указания по проведению и регистрации отдельных операций, например, по валидации или по последующему изучению стабильности.

5. Спецификации, устанавливающие набор критериев (требования) к исходному сырью, упаковочным и вспомогательным материалам, готовой продукции, промежуточной и нерасфасованной продукции, содержащие:

- наименование и внутренний код (при необходимости) материала,
- ссылку на соответствующую фармакопейную статью или нормативную документацию,
- инструкцию по отбору проб,
- инструкцию по проведению испытаний, качественные и количественные характеристики с указанием предельных значений,
- условия хранения и меры предосторожности (где применимо),
- срок годности.

Спецификации на сырье и материалы должны содержать дополнительно:

- наименование утвержденных поставщиков и производителей,
- образцы печатных материалов.

Спецификации на готовую продукцию дополнительно должны содержать:

- состав лекарственного средства,
- описание лекарственной формы,
- подробные сведения об упаковке.

Спецификации на промежуточную и нерасфасованную продукцию должны быть аналогичны спецификациям на исходное сырье либо на готовую продукцию.

6. Документально оформленные должностные обязанности.

7. Основное досье производственной площадки (Site Master File) представляет собой документ, в котором описана организация производства и контроля качества лекарственных средств, содержащий данные о производственных помещениях. Должна быть обеспечена соответствующая детализация производственных участков и зданий (путем включения планов помещений и их экспликации), назначения и условий использования всех помещений, а также видов биологических агентов, с которыми проводится работа. Должны быть четко обозначены виды животных, содержащихся в вивариях или других помещениях производственной площадки, а также виды работ, выполняемых вблизи производственного участка. Планы изолированных и (или) чистых помещений и зон должны содержать описание схемы вентиляции с указанием мест притока и вытяжки воздуха, используемых фильтров и их спецификаций, кратностей воздухообмена и перепадов давления. Необходимо указать, между какими помещениями предусмотрен мониторинг перепада давления с помощью манометров. Рекомендации по составлению Основного досье производственной площадки подробно описаны в главе I части III Правил надлежащей производственной практики Евразийского Экономического Союза утвержденные Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 77.

8. Руководство по качеству или аналогичный документ, содержащий описание системы управления качеством, включая ответственность руководства. Рекомендации по составлению Руководства по качеству описаны в ГОСТ Р ИСО 9001-2011 «Система менеджмента качества. Требования», ГОСТ Р ИСО/ТО 10013-2007 «Руководство по документированию системы менеджмента качества», Международном стандарте ИСО10013 «Руководящие указания по разработке руководств по качеству».

Регистрирующая документация (записи)

Для управления записями должна быть утвержденная процедура, в которой должны быть четко определены:

- виды используемых записей,
- носители информации (бумажный, электронно-бумажный, иной),
- порядок разработки и утверждения заполняемых форм,
- идентификации (код документа и номер версии),
- внесения изменений (актуализации),
- порядок распечатывания заполняемых форм,
- порядок использования и местонахождения,
- срок действия,
- порядок архивирования,
- меры контроля, обеспечивающие целостность записей,
- правила обращения с заполняемыми формами,
- правила ведения и хранения записей.

Досье на серию

Документ, отражающий процесс производства каждой серии продукции, подлежащий хранению в течение одного года после истечения срока годности серии и в течение не менее пяти лет после оценки соответствия серии уполномоченным лицом в установленном порядке.

Состав досье на серию:

- документы, разрешающие использование в производстве сырья, упаковочных материалов и печатной продукции;

- заполненные формы (протоколы, маршрутные карты, операционные листы и т.д.) по выполнению основных и вспомогательных стадий технологического процесса с результатами контроля (записи по производству серии, записи по упаковке серии, любые записи по контролю качества, относящиеся к записям по производству серии продукции). Если проведение вспомогательных операций отражается в журналах или формулярах, то в маршрутной карте по основной стадии/операции должна быть дана ссылка на журнал и страницу с записью о проведении операции;

- образцы используемых печатных упаковочных материалов с нанесенными переменными данными;

- паспорт аналитического контроля готовой продукции;

- сертификат соответствия;

- разрешение на реализацию готовой продукции.

Записи по производству серии продукции содержат следующую информацию:

- наименование и номер серии продукции;

- дата и время начала и окончания технологического процесса и основных промежуточных стадий;

- фамилию и инициалы оператора каждой технологической операции и, при необходимости, лица осуществившего проверку выполнения операции;

- номер серии и/или номер аналитического контроля, фактическое количество используемого материала каждого вида (включая сведения о регенерированном или переработанном сырье);

- основные операции или действия; используемое оборудование;

- контроль в процессе производства с указанием исполнителей и полученных результатов;

- выход продукции на различных стадиях производства;

- датированная подпись лица, ответственного за технологический процесс;

- описание отклонений, подписанное уполномоченным лицом с указанием даты.

Записи по упаковке серии дополнительно должны содержать данные по проверке идентичности и соответствия инструкциям по упаковке.

Процедуры и записи

На предприятии должны быть письменно изложенные принципы, процедуры, планы и отчеты и относящиеся к ним записи предпринятых действий, где применимо, в отношении:

- валидации и квалификации процессов, оборудования и систем, процедур по контролю качества;

- монтажа и калибровки оборудования;

- переноса технологий;

- технического обслуживания, очистки и дезинфекции;

- персонала (обучение, проверка его эффективности, гигиена и переодевание);

- дератизационных и дезинсекционных мероприятий;

- претензий;

- отзывов и возвратов продукции;

- контроля изменений;

- расследования отклонений и несоответствий;

- внутреннего аудита качества;

- обобщения записей при необходимости;

- оценки поставщика;

- эксплуатации основных единиц производственного и контрольно-аналитического оборудования;

- санитарной обработки трубопроводов очищенной воды, воды для инъекций и другой воды при необходимости;

- действий с исходным сырьем, упаковочными материалами и продукцией (приемка, карантин, отбор проб, хранение, маркировка, забраковка, переработка, выдача в производство, технологический процесс, упаковка, возврат на склад, реализация, расследование претензий);
- мероприятий по предотвращению перекрестной контаминации и их эффективности;
- повторной продажи, перемаркировки, повторного использования, отзыва, уничтожения готовой продукции;
- хранения контрольных образцов исходного сырья, упаковочных материалов и продукции;
- наблюдения за стабильностью продукции;
- методик испытаний, приведенных в регистрационном досье;
- операций по внутрипроизводственному контролю;
- мониторинга стабильности лекарственного средства после выпуска в обращение;
- использования сторонних организаций;
- самоинспекции;
- корректирующих и предупреждающих действий.