

## Документация (Глава 4)

### Принцип

92. Документация составляет неотъемлемую часть фармацевтической системы качества и является ключевым элементом организации производства и контроля качества продукции в соответствии с настоящими Правилами. В системе управления качеством производителя четко устанавливаются различные виды используемой документации и носителей информации. Документация может существовать в различных формах, в том числе на бумажном, электронном или ином носителе. Главной целью применяемой системы документации является создание, управление, контроль и регистрация всей деятельности, которая может непосредственно или опосредованно влиять на все аспекты качества лекарственных средств. Система управления качеством содержит достаточно подробные указания для обеспечения надлежащего документального оформления различных процессов и оценки каких-либо наблюдений. Эти указания направлены на общее понимание требований с целью демонстрации их соблюдения.

93. Существуют два основных вида документации: для выполнения требований настоящих Правил, то есть регламентирующая документация, и для регистрации их соблюдения, то есть регистрирующая документация. Производитель обеспечивает надлежащее составление указанной документации в зависимости от ее вида.

94. Производитель осуществляет контроль для обеспечения точности, целостности, доступности и однозначности документов. Регламентирующие документы должны быть доступны, то есть записаны или зафиксированы иным способом на таких носителях информации, данные с которых могут быть получены в читаемой форме, и не должны содержать ошибок.

### Виды документов

95. Основное досье производственной площадки представляет собой документ, в котором описана организация производства и контроля качества лекарственных средств в соответствии с требованиями настоящих Правил.

96. Досье на серию представляет собой документ, отражающий процесс производства каждой серии продукции, в том числе выдачу разрешения на ее выпуск, и все факторы, влияющие на качество готовой продукции.

97. Регламентирующая документация включает в себя следующие виды документов:

- 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 средств;
- 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), а также все инструкции по осуществлению технологических процессов, упаковке, отбору проб и проведению испытаний. Где применимо, должны быть указаны все точки контроля в процессе производства, а также используемые процессно-аналитические технологии вместе с критериями приемлемости;

- процедуры (также могут называться инструкциями или стандартными операционными процедурами (далее - СОП)) - документы, содержащие указания по выполнению определенных операций;
- протоколы (планы) - документы, содержащие указания по проведению и регистрации отдельных операций (например, протокол валидации, основной план валидации);
- договоры - соглашения, заключенные между заказчиками и исполнителями относительно работ, которые выполняются сторонними организациями (аутсорсинг).

98. Регистрирующая документация (записи и (или) отчеты) включает в себя следующие виды документов:

- записи - документы, фиксирующие выполнение различных действий для доказательства соответствия инструкциям, например, мероприятий, происшествий, расследований. В отношении серии записи должны содержать историю каждой серии продукции, включая ее реализацию. Записи содержат исходные данные, используемые для формирования других записей. В случае если записи ведутся в электронной форме, пользователи программного обеспечения, на которых возложена ответственность за ведение таких записей, должны определять, какие данные необходимо использовать в качестве исходных. В качестве исходных должны быть отражены, по крайней мере, все данные, на которых основываются решения по качеству;
- документы, подтверждающие качество (паспорта, аналитические листки, и иные аналогичные документы) - документы, содержащие резюме результатов испытаний образцов продукции или исходного сырья и упаковочных материалов вместе с оценкой соответствия установленной спецификации. В случае если при производстве серии используется процессно-аналитическая технология (ПАТ), то оценка соответствия серии требованиям регистрационного досье может быть основана (целиком или частично) на анализе данных, параметров и результатов, полученных в реальном времени (резюме и отчеты об отклонениях);
- отчеты - документы, сопровождающие выполнение конкретных заданий, проектов или расследований и отражающие результаты, выводы и рекомендации.

### **Подготовка и контроль документации**

99. (4.1) Производитель должен разработать все виды документов и обеспечить их соблюдение. Требования применяются в равной мере ко всем типам носителей информации. Комплексная система должна быть понятной, надлежащим образом документально оформленной и валидированной, и в отношении нее должен быть установлен достаточный контроль. Некоторые документы (инструкции и (или) записи) могут быть смешанными по форме, то есть часть документа может существовать в электронном виде, а другая часть - на бумажном носителе. Взаимосвязи и меры по контролю в отношении оригиналов документов, учетных копий, обработки данных и записей должны быть четко изложены как для смешанных по форме, так и для однородных по форме систем документации. Учет копий осуществляется в порядке, определяемом производителем. Должны быть внедрены соответствующие контрольные мероприятия в отношении электронных документов, таких как шаблоны, формы и

первичные документы. Должны проводиться соответствующие контрольные мероприятия для обеспечения целостности записей в течение срока хранения.

100. (4.2) Должен быть установлен порядок разработки, оформления, выдачи, изъятия документов и внесения в них изменений. Документы должны соответствовать требованиям регистрационного досье, а также документам, подаваемым для получения лицензии на производство лекарственных средств. Воспроизведение оригинальных документов с целью получения учетных копий не должно приводить к возникновению каких-либо ошибок при копировании.

101. (4.3) Регламентирующие документы утверждаются и подписываются лицами, имеющими право подписи, с указанием даты. Содержание документов должно быть однозначным. Документы должны иметь уникальную идентификацию. Необходимо устанавливать срок действия документов.

102. (4.4) Регламентирующие документы должны иметь логичную структуру, обеспечивающую простоту их проверки. Стиль изложения документов должен соответствовать их предполагаемому использованию.

103. (4.5) Документы должны регулярно пересматриваться и актуализироваться, необходимо исключить использование устаревших версий.

104. (4.6) Документы не рекомендуется оформлять в рукописном виде. Если в документе предусмотрено рукописное внесение данных, то для этого должно быть достаточно места.

### **Правила надлежащего документального оформления**

105. (4.7) Внесение рукописных данных должно выполняться четко, разборчиво и таким образом, чтобы внесенные данные нельзя было удалить.

106. (4.8) Записи следует вести при выполнении каждого действия и таким образом, чтобы можно было проследить всю значимую деятельность, касающуюся производства лекарственных средств.

107. (4.9) Любое изменение, вносимое в документ, подписывается и датируется. Изменение должно давать возможность прочтения первоначальной информации. Где применимо, должна быть указана причина изменения.

### **Хранение документов**

108. (4.10) Необходимо четко определить, какие записи относятся к конкретному виду производственной деятельности и где они находятся. Необходимо предусмотреть меры контроля, которые обеспечивают целостность записей на протяжении всего срока их хранения. При необходимости эти меры должны быть валидированы.

109. (4.11) Особые требования выдвигаются к документации на серию, 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 на серию следует хранить не менее пяти лет после завершения или прекращения клинических исследований, в которых использовали эту серию.

110. (4.12) 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. Допускается уничтожать 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 на серию, 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**

111. (4.13) Производитель должен иметь соответствующим образом утвержденные спецификации на исходное сырье, упаковочные материалы и готовую продукцию с указанием даты утверждения.

#### **Спецификации на исходное сырье и упаковочные материалы**

112. (4.14) Спецификации на исходное сырье и упаковочные материалы должны содержать (или должны приводиться соответствующие ссылки, где применимо) следующее:

- а) (a) описание исходного сырья или упаковочных материалов, включающее:
  - наименование и внутренний код (при необходимости);
  - ссылку на фармакопейную статью, нормативную документацию или нормативный документ; наименование утвержденных поставщиков и производителя исходного сырья или упаковочных материалов; образец печатных материалов;
- б) (b) инструкции по отбору проб и проведению испытаний;
- в) (c) качественные и количественные характеристики с указанием предельных значений;
- г) (d) условия хранения и меры предосторожности;
- д) (e) срок годности.

#### **Спецификации на промежуточную и нерасфасованную продукцию**

113. (4.15) 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**

114. (4.16) Спецификации на готовую продукцию должны содержать следующие данные:

- а) (a) наименование лекарственного средства и код (при необходимости);
- б) (b) состав лекарственного средства или ссылку на соответствующую фармакопейную статью, нормативную документацию или нормативный документ;
- в) (c) описание лекарственной формы и подробные сведения об упаковке;
- г) (d) инструкции по отбору проб и проведению испытаний;

- д) (е) качественные и количественные характеристики с указанием допустимых предельных значений;
- е) (f) условия хранения и меры предосторожности при использовании (где применимо);
- ж) (g) срок годности.

### **Промышленный регламент и технологические инструкции**

115. На каждое производимое лекарственное средство и каждый объем серии необходимо иметь промышленный регламент, утвержденный руководителем производителя лекарственных средств, и технологические инструкции.

116. (4.17) Промышленный регламент включает в себя перечень используемых фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ с указанием количества каждого из них, данные об используемом оборудовании, описание технологического процесса и методов контроля на всех этапах производства лекарственных средств. Общие требования к структуре и иные требования к содержанию промышленных регламентов установлены соответствующими нормативными правовыми актами Российской Федерации.

117. (4.18) Технологические инструкции включают в себя:

- а) (а) данные о месте осуществления процесса и об основном оборудовании, которое должно при этом использоваться;
- б) (b) методы или ссылки на методы, которые используются для подготовки производственного оборудования (например, очистка, монтаж, калибровка, стерилизация);
- в) (с) 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;
- г) (d) подробное описание каждого действия (например, проверки материалов, предварительной обработки, порядка загрузки сырья, критических параметров процесса (время, температура);
- д) (е) инструкции по видам контроля в процессе производства с указанием допустимых пределов контролируемых параметров;
- е) (f) требования к хранению нерасфасованной продукции, включая тару, маркировку и специальные условия хранения, где это требуется;
- ж) (g) специальные меры предосторожности.

### **Инструкции по упаковке**

118. (4.19) Для каждого лекарственного средства, размера и типа упаковки должны быть утверждены инструкции по упаковке, включающие следующие сведения или ссылки на них:

- а) (а) наименование лекарственного препарата, включая номер серии нерасфасованной продукции и готовой продукции;
- б) (b) описание его лекарственной формы и дозировки (где применимо);
- в) (с) количество лекарственного средства в окончательной упаковке, выраженное в штуках, единицах массы или объема;

г) (d) полный перечень всех необходимых упаковочных материалов, включая их количество, размеры и типы с указанием кода или номера, относящихся к спецификациям на каждый упаковочный материал;

д) (e) где применимо, образец или копию соответствующих печатных упаковочных материалов и образцы, указывающие на место нанесения номера серии и срока годности продукции;

е) (f) указания по проверке очистки используемого оборудования и рабочего места от предыдущей продукции, документов или материалов, которые не требуются для проведения запланированных операций по упаковке (чистота линии), а также чистоты и готовности данного оборудования к использованию;

ж) (g) меры предосторожности, включая тщательную проверку зоны упаковки и оборудования, гарантирующие очистку упаковочной линии перед началом работы;

з) (h) описание процесса упаковки, включая все важные вспомогательные операции и используемое оборудование;

и) (i) описание контроля в процессе производства с указаниями по отбору проб и допустимых пределов.

### **Досье на серию**

119. Досье на серию содержит записи по производству серии, записи по упаковке серии и другие документы, подтверждающие производство серии в соответствии с настоящими Правилами, а также документы для реализации серии.

### **Записи по производству серии**

120. (4.20) На каждую произведенную серию должны сохраняться записи по производству серии, которые основываются на промышленных регламентах и технологических инструкциях и содержат следующую информацию:

а) (a) наименование и номер серии продукции;

б) (b) даты и время начала и завершения технологического процесса, а также основных промежуточных стадий;

в) (c) фамилию(и) и инициалы оператора(ов) каждой основной технологической операции и, при необходимости, лица, проверившего каждую из этих операций;

г) (d) 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);

д) (e) основные технологические операции или действия, а также основное используемое оборудование;

е) (f) записи по контролю в процессе производства с указанием исполнителей и полученных результатов;

ж) (g) выход продукции на различных стадиях производства;

з) (h) описание отклонений от промышленного регламента и технологических инструкций, подписанное уполномоченным лицом с указанием даты;

и) (i) подпись лица, ответственного за технологический процесс, с указанием даты.

121. Записи по производству серии продукции оформляются документально одновременно с выполнением соответствующей операции.

122. В случае если валидированный процесс подвергается постоянному мониторингу и контролю, то автоматически создаваемые отчеты могут ограничиваться

общим заключением о соответствии и отчетами об отклонениях и (или) отступлениях от спецификации.

### **Записи по упаковке серии**

123. (4.21) На каждую произведенную серию или часть серии должны сохраняться записи по упаковке серии. Они должны основываться на соответствующих частях инструкций по упаковке.

124. Записи по упаковке серии должны включать в себя следующие данные:

- а) (a) наименование и номер серии лекарственного средства;
- б) (b) дату (даты) и время проведения операций по упаковке;
- в) (c) фамилию(и) и инициалы оператора(ов) каждой основной технологической операции и, при необходимости, лица, проверившего каждую из этих операций;
- г) (d) записи проверок идентичности и соответствия инструкциям по упаковке, включая результаты контроля в процессе производства;
- д) (e) сведения об осуществленных операциях по упаковке, включая ссылки на использованное оборудование и упаковочные линии;
- е) (f) образцы использованного печатного упаковочного материала, включая образцы с нанесенными номером серии, сроком годности и прочими дополнительными маркировочными данными;
- ж) (g) описание отклонений от инструкций по упаковке, подписанное уполномоченным лицом с указанием даты;
- з) (h) 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 материального баланса. Электронный контроль в процессе упаковки является основанием для невключения такой информации;
- и) (i) подпись лица, ответственного за процесс упаковки, с указанием даты.

### **Процедуры и записи**

#### **Приемка**

125. (4.22) 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 утвержденные производителем процедуры и подтверждающие записи.

126. (4.23) Записи по приемке должны содержать:

- а) (a) наименование материала в накладной и на таре;
- б) (b) внутривозвратное наименование (если оно отличается от наименования, указанного в подпункте "а" настоящего пункта) и (или) код материала (при необходимости);
- в) (c) дату приемки;
- г) (d) наименование поставщика и наименование производителя;
- д) (e) номер серии производителя;
- е) (f) общее количество полученных материалов и число единиц упаковок;
- ж) (g) номер серии, присвоенный после приемки, где применимо;
- з) (h) любые существенные замечания.

127. (4.24) Производитель должен утвердить процедуры по внутривародской маркировке, карантину и хранению исходного сырья, упаковочных и, если необходимо, других материалов.

### **Отбор проб**

128. (4.25) Производитель должен утвердить 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**

129. (4.26) Производитель должен утвердить методики испытания исходного сырья, упаковочных материалов и продукции на различных стадиях производства с указанием используемых методов и оборудования. Проведенные испытания оформляются документально.

### **Иные действия**

130. (4.27) Производитель должен утвердить 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.

131. (4.28) Производитель должен вести и сохранять записи по реализации каждой серии продукции в целях облегчения отзыва этой серии в случае необходимости.

132. (4.29) Необходимо иметь 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;
- мероприятий, направленных на осуществление контроля появления и распространения вредителей;
- претензий;
- отзывов продукции;
- возвратов продукции;
- контроля изменений;
- расследования отклонений и несоответствий;
- внутреннего аудита качества и (или) соответствия требованиям настоящих Правил;
- обобщения записей (например, обзора качества продукции) при необходимости;



- оценки, проведенной в том числе в месте осуществления деятельности поставщика (далее - оценка поставщика).

133. (4.30) Производитель должен утвердить однозначные инструкции по эксплуатации основных единиц производственного и контрольно-аналитического оборудования.

134. (4.31) Производитель должен вести регистрационные журналы для наиболее важного или критического технологического и контрольно-аналитического оборудования, а также для помещений, где производилась продукция. В этих журналах должны регистрироваться 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.

(4.32) Производитель должен вести учет документов в рамках системы управления качеством.