

Надлежащая документация фармацевтической компании — систематизация, структурирование, управление и оценка

ЧАСТЬ 1. Структурирование и систематизация процессов и системы надлежащей документации



Никитюк В. Г., к.ф.н., Ph.D,
Шакина Т. Н., к.ф.н., Ph.D.
сертифицированные инспектора
(аудиторы), эксперты, преподаватели (тренеры) GMP / GDP
(nvalery@ukr.net)

Документация системы качества (надлежащая документация) является основополагающим фундаментом любой системы качества. Значимость надлежащей документации как ключевого элемента и неотъемлемой части системы качества любой фармацевтической компании определяется наличием отдельного раздела «Documentation» в правилах GMP (EU, WHO), правилах GDP (EU, WHO), правилах GDP API (EU) [1 – 7], раздела «Documentation and Records» в правилах GMP API (EU, ICH) [8, 9], раздела «Records and Reports» в правилах cGMP (US FDA) и в других «надлежащих практиках» (GxP) [10], а также самим обиходным понятием GMP «give me papers».

Общие аспекты

Любая система качества требует наличия и функционирования не одного десятка процессов и большого количества процедур. И правила GxP как система качества, применяемая в сфере обращения лекарственных средств, не являются исключением. Оценка наличия и правильности процессов и процедур, а также их соответствия существующим требованиям невозможны без надлежащего документирования, которое базируется на следующем принципе: «Если процедура не регламентирована письменно, значит она не выполняется. Если выполнение процедуры не запротоколировано, значит она не выполнена». Поэтому без письменной регламентации и протоколирования на фармацевтических предприятиях (равно как и у производителей субстанций, на фармацевтических складах дистрибуторов, в лабораториях контроля качества) ничего не должно выполняться. Надлежащая документация делится на две большие группы: документация регламентирующая и документация (формы), предназначенная для протоколирования (ведения записей), или отчеты.

Во всех разделах правил GxP содержатся нормативы в отношении достаточно большого количества видов документов для разных процессов и процедур. Например, обязательными производственными документами для каждого наименования производимой продукции являются производственные рецептуры, технологические инструкции и

соответствующие формы протоколов производства серии, инструкции по упаковке и соответствующие формы протоколов упаковки серии. Обязательными документами процесса валидации являются мастер-планы валидации (validation master-plan), протоколы валидации (документы, содержащие методики проведения валидации, и формы для непосредственного протоколирования валидационных испытаний), а также отчеты по валидации. Документирование системы обучения персонала предусматривает необходимость наличия письменных процедур / методик (SOPs), планов и программ обучения, протоколов обучения и протоколов оценки эффективности (результатов) обучения. Документация в отношении самоинспекций – это соответствующие письменные процедуры (SOPs), планы и программы проведения самоинспекций, отчеты и, при необходимости, планы корректирующих и предупреждающих мероприятий (CAPA plan) по результатам самоинспекций. Информация относительно некоторых обязательных видов документов для фармацевтической компании, необходимость наличия которых определена правилами GxP, представлена в табл. 1.

Чтобы такое разнообразие видов документов и столь большое количество документов свести в систему надлежащей документации, необходимо, во-первых, их структурировать и систематизировать, а во-вторых, обеспечить бесперебойное надлежащее управление всеми документами системы качества.

Структурирование и систематизация надлежащей документации

Для структурирования надлежащей документации необходимы несколько последовательных шагов:

1) Определение перечня всех применяемых (или возможных) видов документации (по названию и, например, с использованием подхода и информации по аналогии, приведенной в табл. 1). При этом следует учитывать два обязательных типа документов, о которых было сказано выше (документы регламентирующие и формы для протоколирования)

2) Определение формата структурирования документации

Многие зарубежные компании применяют следующий подход: отнесение той или иной письменной процедуры к тому или иному процессу определяется только кодификацией документа (один из элементов уникального кода каждого документа является кодом определенного процесса). Авторам представляется, что такой подход, несмотря на его приемлемость, является довольно примитивным, поскольку не предусматривает необходимость описания (регламентации) самих процессов и зачастую при установлении требований по управлению только стандартными рабочими методиками / процедурами (SOPs), не учитывает специфику других видов документов. Более понятным и рациональным подходом, по мнению авторов, является пирамидальная структура (по аналогии со структурой законодательства). Вершина такой пирамиды – документы высшего уровня (в иерархии системы документации), например, политика качества, руководство по качеству компании, досье производственного участка, руководство по качеству службы контроля качества (по аналогии с законодательством на вершине такой пирамиды находится Конституция). Основание пирамиды – первичная документация, включая, например, распечатки с приборов, этикетки маркировки статуса, записи в рабочих журналах.

3) Определение уровней документации системы качества (другими словами, определение количества «ступеней» пирамиды)

Таблица 1. Информация относительно некоторых обязательных видов документов для фармацевтической компании, необходимость наличия которых определена правилами GxP

Группа документов	Вид документов	Нормативы, согласно которым требуются виды документов
Общие основные документы фармацевтической компании	Досье производственного участка (Site Master File)	GMP EU (chapter 4) Документ PIC/S PE 008 GMP WHO (TRS 908, 2003)
	Руководство по качеству компании / (Quality Manual)	ICH Q10 (Pharmaceutical Quality System) Документ EMA / INS / GMP / 79818 / 2011
	Руководство по качеству службы (лабораторий) контроля качества компании (Quality Manual)	ISO / IEC 17025 (General requirements for the competence of testing and calibration laboratories)
Основная производственная (технологическая) документация	Регламентирующие документы:	
	Производственная рецептура (Manufacturing Formula)	GMP EU (chapter 4, chapter 5) Требования к разделу 3.2.P.3.2 регистрационного досье (в формате CTD) GMP WHO (TRS 961, 2011, annex 3)
	Технологическая инструкция (Processing Instruction)	GMP EU (chapter 4, chapter 5) GMP WHO (TRS 961, 2011, annex 3)
	Инструкция по упаковке (Packaging Instruction)	GMP EU (chapter 4, chapter 5) GMP WHO (TRS 961, 2011, annex 3)
	Письменные процедуры / методики (SOPs)	GMP EU (chapter 4, chapter 5) GMP WHO (TRS 961, 2011, annex 3)
	Документы для протоколирования и заключительные документы:	
	Протокол производства (Batch Processing Record)	GMP EU (chapter 4, chapter 5) GMP WHO (TRS 961, 2011, annex 3)
	Протокол упаковки (Batch Packaging Record)	GMP EU (chapter 4, chapter 5) GMP WHO (TRS 961, 2011, annex 3)
	Протоколы / отчеты выполнения письменных процедур / методик (Records / Reports)	GMP EU (chapter 4, chapter 5) GMP WHO (TRS 961, 2011, annex 3)
Основная документация контроля качества	Регламентирующие документы:	
	Спецификации (Specifications)	GMP EU (chapter 4, chapter 6) Требования к разделам 3.2.S.4.1, 3.2.P.4.1, 3.2.P.5.1 регистрационного досье (в формате CTD) Документы ICH Q6A и Q6B Документы CPMP / ICH / 365 / 96 GMP WHO (TRS 961, 2011)
	Аналитические методики / методики испытаний (Analytical Methods / Testing / Testing procedure)	GMP EU (chapter 4, chapter 6) Требования к разделам 3.2.S.4.2, 3.2.P.4.2, 3.2.P.5.2 регистрационного досье (в формате CTD)
	Письменные процедуры / методики (SOPs)	GMP EU (chapter 4, chapter 6) GMP WHO (TRS 961, 2011, annex 3)
	Документы для протоколирования и заключительные документы:	
	Протоколы / отчеты выполнения письменных процедур / методик (Records/Reports)	GMP EU (chapter 4, chapter 6) GMP WHO (TRS 961, 2011, annex 3)
	Сертификат качества (аналитические листы / протоколы качества) (Analytical report and / or certificate)	GMP EU (chapter 6) Документ WHO (TRS 902, 2002, annex 10 Model certificate of analyses)

Таблица 1 (продолжение). Информация относительно некоторых обязательных видов документов для фармацевтической компании, необходимость наличия которых определена правилами GxP

Группа документов	Вид документов	Нормативы, согласно которым требуются виды документов
Валидационная документация	Регламентирующие документы:	
	Планы валидации (генеральный план валидации, отдельные мастер-планы валидации, план валидации методик очистки и др.)	GMP EU (chapter 4, annex 15) GMP WHO (TRS 961, 2011, annex 3) Документ PIC / S PI-006
	Письменные процедуры (SOPs) (например, по управлению изменениями для поддержания валидационного статуса объектов валидации)	GMP EU (chapter 4, annex 15) GMP WHO (TRS 961, 2011, annex 3 / TRS 937, 2006, an.4)
	Протоколы валидации	GMP EU (chapter 4, annex 15) GMP WHO (TRS 961, 2011, annex 3 / TRS 937, 2006, an.4) Документ PIC / S PI-006
	Документы для протоколирования и заключительные документы:	
	Формы в приложениях к протоколам валидации	GMP EU (chapter 4, annex 15) GMP WHO (TRS 961, 2011, annex 3 / TRS 937, 2006, an.4)
	Отчеты по валидации	GMP EU (chapter 4, annex 15) GMP WHO (TRS 961, 2011, annex 3 / TRS 937, 2006, an/4) Документ PIC / S PI-006
Основная документация контроля качества	Регламентирующие документы:	
	Спецификации (Specifications)	GMP EU (chapter 4, chapter 6) Требования к разделам 3.2.S.4.1, 3.2.P.4.1, 3.2.P.5.1 регистрационного досье (в формате CTD) Документы ICH Q6A и Q6B Документы CPMP / ICH / 365 / 96 GMP WHO (TRS 961, 2011)
	Аналитические методики / методики испытаний (Analytical Methods / Testing / Testing procedure)	GMP EU (chapter 4, chapter 6) Требования к разделам 3.2.S.4.2, 3.2.P.4.2, 3.2.P.5.2 регистрационного досье (в формате CTD)
	Письменные процедуры / методики (SOPs)	GMP EU (chapter 4, chapter 6) GMP WHO (TRS 961, 2011, annex 3)
	Документы для протоколирования и заключительные документы:	
	Протоколы / отчеты выполнения письменных процедур / методик (Records/Reports)	GMP EU (chapter 4, chapter 6) GMP WHO (TRS 961, 2011, annex 3)
	Сертификат качества (аналитические листы / протоколы качества) (Analytical report and / or certificate)	GMP EU (chapter 6) Документ WHO (TRS 902, 2002, annex 10 Model certificate of analyses)
Документы в отношении других систем / процессов	<ul style="list-style-type: none"> Процесс управления техническими системами (помещения, оборудование, инженерные системы обеспечения функционирования участков производства, фармацевтических складов, лабораторий контроля качества) Система обучения персонала Система управления рисками (риск-менеджмент качества) Другие системы в рамках системы качества и правил GxP 	
Документы по смежным системам	<ul style="list-style-type: none"> Охрана труда и техника безопасности Охрана окружающей среды и экологическая безопасность Другие 	

С учетом положений фармацевтической системы качества (PQS) [11] для структурирования системы документации при установлении уровня документации целесообразно использовать процессный подход (по аналогии с тем, как это зачастую применяется в рамках системы менеджмента качества согласно положениям ISO 9001), то есть выбрать процессы и после этого условно «привязать» их к определенному уровню («ступени» пирамиды). Количество «ступеней» при этом может варьировать, например, можно определить процессы и подпроцессы как уровни документов или только процессы (исключая подпроцессы).

Пример структурирования документации в формате «классической» пирамиды с определением возможных уровней документов и принципа отнесения документов к тому или иному уровню приведен на рис. 1. В представленном примере использован подход, при котором в качестве отдельных «ступеней» (уровни документации) применяются процессы и подпроцессы.

4) Соотнесение каждого вида документов (по их названиям) с соответствующим уровнем (размещение на определенных «ступенях» пирамиды)

Завершением структурирования и систематизации надлежащей документации является составление конечной матрицы структуры надлежащей документации, которая охватывала бы все виды документов и все уровни, которые изначально определены в формате пирамиды. Пример матрицы структуры надлежащей документации (пример структурирования системы надлежащей документации в соответствии с видом документации в «привязке» к процессам) приведен в табл. 2. При этом использован подход, при котором применяется только «ступень» процессов (без подпроцессов). Информация, которая вносится в такую матрицу, может быть расширена за счет дополнительной регламентации (например, определение структурных подразде-



Рис. 1. Пример структуры системы документации с определением возможных уровней документов и принципа отнесения документов к тому или иному уровню

лений или лиц, ответственных за управление тем или иным процессом и соответствующей документацией, определение мест и / или ответственных за архивирование документации по тем или иным процессам, определение других аспектов, важных с

точки зрения компании для управления документацией).

Процессы

Правильное структурирование системы документации предполагает, что в такой матрице (о которой

было сказано выше) не должно оставаться незаполненных ячеек. Следовательно, дополнительными «шагами» при структурировании и систематизации надлежащей документации являются определение всех возможных процессов (как существующих, так и потенциальных) и «привязка» видов документов к каждому процессу. Подход к определению перечня процессов в каждой компании индивидуален и уникален, но, по мнению авторов, количество процессов в любом случае должно составлять несколько десятков. При этом, с учетом положений PQS, среди перечня самостоятельных процессов должны быть учтены (выделены) следующие:

- **управление фармацевтической разработкой** (в рамках системы качества для лабораторий фармразработки, подразделения R & D фармацевтической компании) – процесс, который должен охватывать процедуры

Таблица 2. Примеры структурирования системы надлежащей документации по видам документации в «привязке» к некоторым процессам

Процесс Уровень документов	Управление работами по валидации и квалификации	Управление рисками	Управление работами по контролю качества	Управление надлежащей документацией	Управление работами по аутсорсингу	Управление работами по трансферу технологии
Документы высшего уровня	Руководство по качеству компании, SMF	Руководство по качеству компании, SMF	Руководство по качеству компании, Руководство по качеству службы QC	Руководство по качеству компании, SMF	Руководство по качеству компании, SMF	Руководство по качеству компании, Руководство по качеству лаборатории фармразработки
Документы, регламентирующие процессы	G. SOP и VMP	G. SOP («Quality Risk Management»)	G. SOPs (по основным функциям службы QC), Спецификации	G. SOP («Good Documentation System»)	G. SOP («Outsourcing Management»)	G. SOP («Transfer Management»)
Письменные процедуры	Протоколы и Отчеты (по квалификации и валидации)	SOPs (по отдельным процедурам или объектам), Отчеты по объектам	SOPs (по отдельным процедурам), Методики контроля качества	SOPs (по отдельным процедурам управления документацией, включая записи)	SOPs (по процедурам составления разных видов контрактов), Контракты и Quality Agreement	SOPs (по отдельным процедурам трансфера), Производственные документы на внедряемые продукты
Документы для протоколирования процедур	Формы для записей (приложения к Протоколам)	Протоколы анализа рисков	Протоколы анализов, аналитические листки или Сертификаты качества	Формы (как приложения к SOPs), Протоколы распределения	Обзоры, Листы согласования контрактов	Формы для записей, Протоколы трансфера, Протоколы производства
Первичные записи	Распечатки, Сертификаты, документы от изготовителей и пр.	Первичные данные для анализа рисков, Протоколы «Мозгового штурма»	Распечатки, Рабочие журналы, Этикетки маркировки реактивов и пр.	Реестры	Реестры	Первичные данные, распечатки

разработки продукта (включая состав, лекарственную форму и технологию получения), разработки методов его анализа, обоснования стабильности, формирования отчетов и соответствующей части регистрационного досье в «привязке» к процессу управления работами по регистрации, проведения валидации аналитических методик в «привязке» к процессу управления работами по валидации, а также начального анализа рисков в «привязке» к процессу управления рисками и др.;

- **управление работами по трансферу** (внедрение продукта в производство), включая процедуры масштабирования серий продукции, наработки исследуемых и опытно-промышленных серий продукции и их упаковку; организацию контроля качества при трансфере технологии, включая отборы проб; проведение очисток на производственных участках при трансфере технологии (с учетом выбранных критериев приемлемости и разработанных методик оценки допустимых количеств остатков продукта), процедуры, осуществляемые в «привязке» к процессу управления работами по валидации; анализ и обзор рисков, проанализированных на этапе фармацевтической разработки, в «привязке» к процессу управления рисками; процедуры трансфера аналитических методик в «привязке» к процессу контроля качества и др.;
- **управление работами по регистрации продукции**, включая процедуры формирования регистрационных досье, организацию экспертизы независимыми экспертами и составление Модуля 2, взаимодействие с национальным регуляторным органом по вопросам регистрации и получения торговой лицензии, регистрация за рубежом, работы по изменениям в регистрационные досье в стране

Таблица 3. Пример определения подпроцессов и видов документации для них

№	Процесс	Подпроцесс
	Вид документа: Руководство по процессу. Регламент процесса ... (другое)	Вид документа: General SOPs. Инструкция по подпроцессу ... (другое)
1	Управление оборудованием и СИТ	Эксплуатация оборудования
		Ремонт и техническое обслуживание
		Очистки
		Проектирование, конструирование и ввод в эксплуатацию
		Калибровка и поверка СИТ
2	Управление инженерными системами	Система обеспечения водой фармацевтического качества
		Система воздуха (HVAC)
		Система обеспечения производственных участков сжатым воздухом
		Система чистого пара
3	Управление персоналом	Организация, функции и ответственность персонала
		Система обучения персонала
		Система гигиены
		Медицинские осмотры
4	Управление качеством ...	Управление документацией (включая управление записями)
		Система управления изменениями
		Система контроля отклонений
		Система обзоров по качеству и оценке тенденций
		Система CAPA
		Система рассмотрения рекламаций
		Система обращения с возвратами
		Отзыв продукции
		Система самоинспекций
...		
5	Управление работами по регистрации продукции (получение торговых лицензий)	Система формирования регистрационных досье (включая организацию независимой экспертизы и составления обзоров по соответствующим модулям регистрационного досье)
		Получение торговой лицензии в стране нахождения
		Процедуры получения торговой лицензии в каждой отдельной стране-экспортере
		Перерегистрация, обновление информации, выполнение пострегистрационных обязательств, перерегистрация, изменения, поддержание регистрационного статуса продуктов в стране нахождения и при их импорте
		Система взаимодействия подразделения, ответственного за регистрацию продукции, с другими подразделениями компании

нахождения и за рубежом в «привязке» к процессу управления изменениями и др.;

- **управление работами по аутсорсингу**, включая процедуры составления и согласования разных видов контрактов, определения требований к Quality Agreement для разных видов контрактов; выбор компаний для выполнения работ по аутсорсингу; надзор за контрактными работами со стороны руководства в рамках PQS; надзор за работами, выполняемыми по контрактам, со стороны уполномоченных лиц в «привязке» к процессу сертификации серий продукции; «привязка» к процессу управления внешними аудиторами; анализ рисков в «привязке» к процессу управления рисками и др.;
- **управление внешними аудиторами**, включая процедуры подготовки и планирования аудитов, в том числе с применением риск-ориентированного подхода при планировании в «привязке» к процессу управления рисками; непосредственное проведение аудитов у поставщиков, клиентов и в других контрактных организациях разных групп; анализ и оценка результатов аудита и взаимодействия с аудируемой стороной после аудита; определение аудиторов и их обучение в «привязке» к процессу управления работами по обучению и др.;
- **анализ со стороны руководства**, включая процедуры надзора за аутсорсинговыми компаниями и работами по аутсорсингу; участия или проведения совещаний по вопросам качества и системы качества; участия в планировании в сфере качества; обеспечения движения информации в рамках компании; выделения необходимых ресурсов для поддержания и совершенствования качества продукции и самой

системы качества; а также применяя все необходимые процедуры ко всем этапам жизненного цикла продуктов в соответствии с требованиями PQS и др.;

- **управление рисками**, включая процедуры анализа риска на начальных этапах жизненного цикла продукта, выработки стратегии мониторингов (определение методологии и способов контроля рисков), подтверждения контролепригодности и управляемости рисков, осуществления обзоров рисков (документальное подтверждение поддержания рисков в контролируемом и управляемом состоянии) и др.;
- и т.д., и т.п. – формат данной публикации не дает возможности привести полный перечень всех процессов, которые должны быть включены в систему качества современной фармацевтической компании, но у авторов нет сомнений, что при грамотном подходе любая компания в состоянии сформировать полноценный процессный подход и правильно определить все процессы (на основе положений PQS, а не только ISO 9001).

Пример определения некоторых подпроцессов и видов документации для них приведен в табл. 3.

Отсутствие письменно регламентированных процессов, приведенных выше, является наиболее распространенной ошибкой и несоответствием, с которыми в настоящее время приходится сталкиваться в практике функционирования многих фармацевтических компаний (в том числе зарубежных) и сформированных у них систем качества. Разработка, внедрение и обеспечение функционирования таких процессов должны стать элементами еще одного процесса – управления знаниями (*Knowledge Management*) и непрерывных совершенствований системы качества (*Continual Improvement of the Pharmaceutical*

Quality System), что предусмотрено фармацевтической системой качества (PQS) [11]. ■

В следующей части публикации авторы постараются коротко осветить основные проблемы процесса управления надлежащей документацией, включая некоторые вопросы электронного документооборота, а также рассмотреть ключевые вопросы оценки документации как процесса в рамках системы качества.

Использованные источники:

1. **The Rules Governing Medicinal Products in the European Union.** Volume 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use (2015).
2. **WHO Good Manufacturing Practice: Main Principles for Pharmaceutical Products** (WHO, TRS № 961, 2011).
3. Настанова СТ-Н МЗУ 42-4.0:2015. **Лікарські засоби. Належна виробнича практика** (утверждена приказом Міністерства здравоохранення України от 30.07.2015, № 478).
4. **The Rules Governing Medicinal Products in the European Union.** Volume 1. Guidelines on Good Distribution Practice of medicinal products for human use (Council Directive 2013/C 343/01).
5. Настанова СТ-Н МЗУ 42-5.0:2014. **Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції** (утверждена приказом Міністерства здравоохранення України от 2014-08-22, № 593).
6. **Good distribution practices (GDP) for pharmaceutical products** (WHO, TRS № 863, 1996, TRS № 937, 2006).
7. **Guidelines on principles of Good Distribution Practice of active substances for medicinal products for human use** (2015 / C 95 / 01).
8. **The Rules Governing Medicinal Products in the European Union.** Volume 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Part II: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials (2014).
9. **ICH Q7 Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredient** (2000).
10. **Code of Federal Regulations Title 21.** Part 211 Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceutical (2015).
11. **ICH Q10 Pharmaceutical Quality System** (2011).