

## **СИСТЕМА ДОКУМЕНТАЦИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕДПРИЯТИЯ В СООТВЕТСТВИИ СО СТАНДАРТАМИ GMP И ISO 9001:2000**

**АЛЕКСАНДРОВ А.В.**

**Начальник отдела управления качеством лекарственных средств,  
ЗАО «Киевский витаминный завод», Украина, 2002 год**

При построении систем качества первостепенное значение имеет документирование всех процессов, имеющих отношение к производству продукции. Но логично предположить, что и вообще в процессах управления предприятиями, "документированность" является необходимым условием!

От того, насколько четко определена структура документации и работа с документацией зависит четкость функционирования всей системы качества. Не случайно процесс создания и ведения документации считают одной из наиболее ответственных, трудоемких и сложных проблем при внедрении GMP. Это связано как с трудностями при разработке документации, так и с трудностями, связанными с обучением персонала составлению и надлежащему ее ведению.

В настоящем докладе представлен не только практический опыт разработки и внедрения системы документации на АО «Киевский витаминный завод», но и учтены новые положения и рекомендации последних отечественных и зарубежных изданий.

Хорошо организованная работа по составлению, согласованию, утверждению, распределению, использованию и хранению документации и регистрации полученных результатов имеет первостепенное значение.

Документация системы качества представляет собой полное, глубокое описание системы и методик, которым необходимо следовать для правильного осуществления деятельности предприятия.

**Значение документации.** Документация дает возможность передать смысл и последовательность выполняемых действий. Ее применение способствует:

- достижению соответствия продукции установленным требованиям;
- обеспечению соответствующей подготовки кадров;
- повторяемости и прослеживаемости процессов;
- обеспечению объективных свидетельств;
- оцениванию эффективности и постоянной пригодности системы качества.

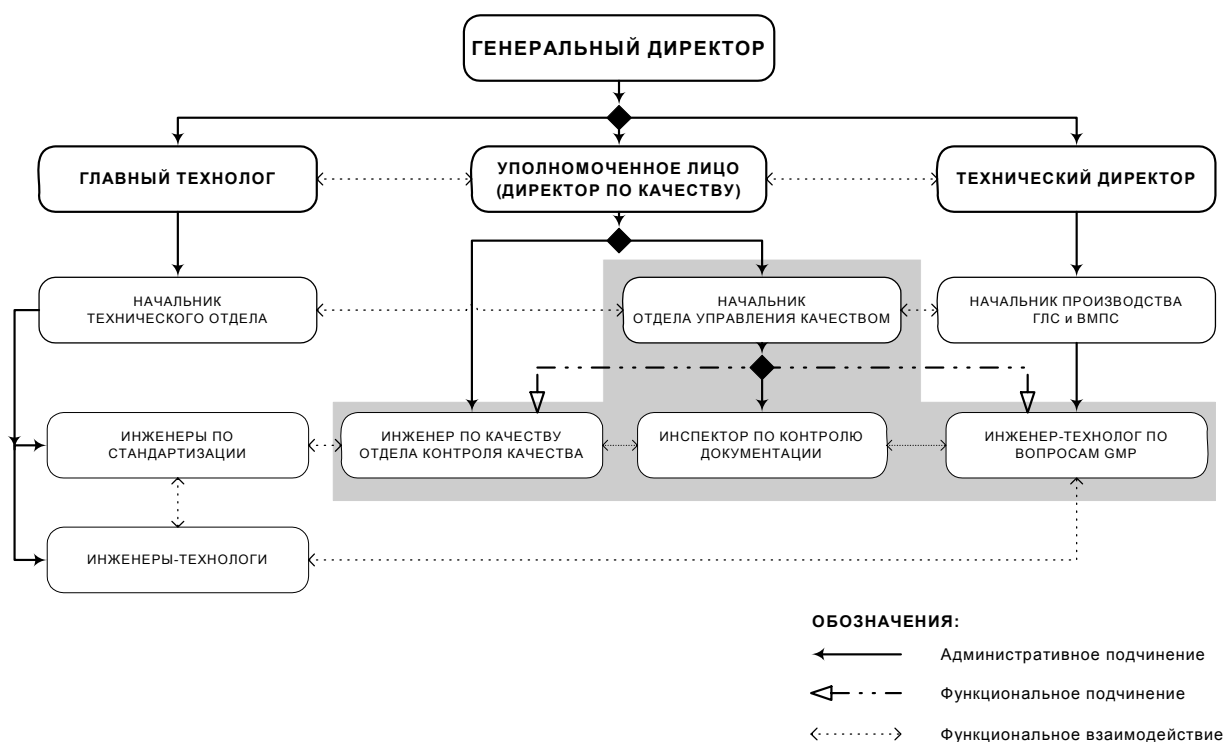
Прежде всего, необходимо определить организационную схему управления документацией, т.е. определить круг лиц, ответственных за создание и поддержание системы документации, а также за соблюдение порядка обращения с документами.

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОТВЕТСТВЕННОСТИ.** На вопрос, кто обычно занимается поддержанием системы документации ответить очень сложно. Это зависит от оргструктуры предприятия, его размеров, деятельности и т.п. Поэтому на одном

предприятия этим может заниматься несколько подразделений, в других – освобожденный человек, а в третьих – лицо, которому эта обязанность поручена по совместительству (Технолог производства и т.п.)

Схема, принятая на АО «Киевский витаминный завод» представлена на рис. 1. В рамках приведенной схемы, ответственность распределяется следующим образом:

- **Уполномоченное лицо (Директор по качеству)** – общее руководство, постановка задач и контроль исполнения;
- **Начальник отдела управления качеством ЛС** – планирование и согласование вновь разрабатываемых документов, контроль своевременности пересмотра действующих документов и их соответствия вновь вводимым законодательным и нормативным требованиям и принятым технологическим решениям;
- **Инспектор по контролю документации** – текущая работа по соблюдению порядка обращения с документами, поддержание эффективности функционирования системы документации;
- **Инженер по качеству ОКК (Инженер-технолог по вопросам GMP)** – разработка, адаптация и введение в действие производственно-технологической документации (спецификаций, технологических инструкций и т.п.).



**Рис. 1. Схема управления системой документации, принятая на АО «Киевский витаминный завод»**

Подобная схема позволяет создать динамическое равновесие между подразделениями завода, за счет организации эффективной обратной связи между структурами прямого и функционального подчинения, обеспечения единого информационного пространства, координации прямого взаимодействия

сотрудников разных подразделений и своевременной диагностики «разрывов» и «барьеров» в документации (документы должны быть адекватны друг другу).

**ТРЕБОВАНИЯ К УПРАВЛЕНИЮ ДОКУМЕНТАЦИЕЙ.** Основные требования к управлению документацией согласно ISO 9001:2000 и GMP, включают:

- проверка пригодности документов до их выпуска (утверждения);
- утверждение документов и изменений к ним только уполномоченным персоналом;
- недопустимо использование рукописных документов;
- получение актуальных внешних документов из надежных и контролируемых источников;
- идентификацию документов с указанием их статуса, даты издания, уровня утверждения;
- копирование документов, способом, исключающим возникновение ошибок;
- распространение копий документов среди заинтересованных пользователей и поддержание их актуальности;
- хранение документов в строго установленных местах, в надлежащих условиях, обеспечивающих их быстрый поиск и пригодность к чтению и идентификации;
- предотвращение непреднамеренного использования устаревших или аннулированных документов и идентификация таких документов, оставляемых для каких-либо целей.

**СТРУКТУРА СИСТЕМЫ ДОКУМЕНТАЦИИ.** Каждое предприятие создает систему документации с учетом государственных и отраслевых нормативных документов, основываясь на своем опыте, потребностях и специфике деятельности.

На наш взгляд, существующую на предприятии систему документации, прежде всего, следует привести в соответствие требованиям стандарта ДСТУ ISO 9001-2001, в котором оговорен **минимальный** объем документации системы качества:

- документально оформленная Политика качества;
- Руководство по качеству;
- 6 обязательных процедур:
  - управление документацией и данными;
  - управление регистрацией данных о качестве (протоколами, маршрутными картами, актами, сертификатами и т.д.);
  - организация и проведение внутренних аудитов (самоинспекций);
  - управление несоответствующей продукцией;
  - корректирующие действия;
  - предупреждающие действия.
- 21 тип записей по качеству.



Это позволит правильно определить и классифицировать все используемые документы в рамках системы документации, четко разграничить пределы общеадминистративной и производственно-технологической документации, а также обеспечит наличие актуальных и утвержденных экземпляров во всех местах, где это необходимо.

Принятую на предприятии систему целесообразно описать в стандарте предприятия (СТП). Порядок создания, согласования, утверждения, распределения, пересмотра и хранения конкретного типа документов описывается соответствующими стандартными рабочими (операционными) процедурами на каждый тип документов.

Таким образом, система документации может быть регламентирована следующими основными документами:

#### **А. Внутренними**

1. Стандарт предприятия (СТП) «СИСТЕМА ДОКУМЕНТАЦИИ. Основные положения»
2. Стандарт предприятия (СТП) «ДОСЬЕ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ СЕРИИ. Правила ведения, формирования и хранения»
3. Стандартные рабочие процедуры «Порядок разработки, построения, оформления, согласования и утверждения документов» (на каждый тип документов, включая должностные инструкции)
4. Реестры документов (на каждый тип – АНД, регистрационные удостоверения, регламенты, СТП, СРП (СОП), спецификации, внешние документы и т.п.)
5. Классификатор заполняемых форм системы качества

#### **Б. Внешними**

6. Отраслевые нормативные документы, включая:
  - «Настанова 42-01-2001». Лекарственные средства. Надлежащая производственная практика;

- ГНД 09-001-98. Продукция медицинской и микробиологической промышленности. Регламенты производства лекарственных средств. Содержание, порядок разработки, согласования и утверждения;
- ОСТ 42У-2-92. Продукция медицинской и микробиологической промышленности. Технологические регламенты производства. Содержание, порядок разработки, согласования и утверждения;
- Приказы МОЗ Украины и т.д.

#### 7. Государственные стандарты Украины, включая:

- ДСТУ ISO 9001-2001. Системы управления качеством. Требования;
- ДСТУ 1.4-93. Государственная система стандартизации Украины. Стандарты предприятия. Основные положения»;
- ДСТУ 1.5-93. Государственная система стандартизации Украины. Стандарты предприятия. Общие требования к построению, изложению, оформлению и содержанию стандартов»;
- ДСТУ 3651.1-97. Метрология. Единицы физических величин. Производные единицы физических величин международной системы единиц и внесистемные единицы. Основные понятия, названия и обозначения.

.На ЗАО «Киевский витаминный завод» система документации организована на четырех уровнях.

### I уровень документации

Общее Руководство по качеству – основной документ системы качества. Относя, Руководство к I уровню документации, на наш взгляд, что оно не должно быть детализировано. В данном случае цель Руководства по качеству в том, чтобы убедить потребителя (партнера) либо аудитора в том, что предприятие действительно соответствует всем требованиям стандарта ISO 9001:2000 или GMP.

Каким образом каждое подразделение соответствует требованиям в своих функциях и задачах, детализируется на втором уровне документации (*Стандарты предприятия и/или Руководства по качеству процессов*), который в свою очередь ссылается на третий уровень (*стандартные рабочие (операционные) процедуры*).

### III уровень документации

Среди документов данного уровня наибольший интерес представляют стандартные рабочие процедуры и спецификации:

**СТАНДАРТНАЯ РАБОЧАЯ (ОПЕРАЦИОННАЯ) ПРОЦЕДУРА (СРП или СОП)** – подробная («пошаговая») письменная инструкция, описывающая конкретные стандартные действия (операции), выполняемые отдельными исполнителями в рамках единого процесса.

Для составления перечня СРП, необходимо, прежде всего, проанализировать документацию 2-го уровня (Стандарты предприятия, Регламенты и АНД), и составить перечень всех предусмотренных в них видов работ и контрольных процедур. В перечень необходимо включить все

процедуры без исключения вплоть до санитарно-гигиенической обработки мест общего пользования.

### **Рекомендуемый обобщенный перечень стандартных рабочих (операционных) процедур:**

#### **Персонал**

1. Процедура введения в должность
2. Контрольное тестирование персонала (тестовый контроль)
3. Порядок медицинского освидетельствования персонала
4. Порядок надевания и ношения технологической одежды

#### **Помещения и оборудование**

5. Порядок допуска и правила поведения в «чистых» помещениях
6. Уборка производственных помещений (процедуры на каждый класс чистоты помещений)
7. Порядок проведения микробиологического контроля (воздуха рабочей зоны, поверхностей и т.д.)
8. Порядок обслуживания, ремонт и эксплуатация технологического оборудования и инженерных систем
9. Порядок очистки и дезинфекции технологического оборудования (на каждый тип оборудования)
10. Порядок поверки и калибровки технологического оборудования
11. Порядок контроля наличия грызунов и паразитов
12. Порядок проведения дезинсекции и дератизации

#### **Документация**

13. Порядок разработки, построения, оформления, согласования и утверждения стандартных рабочих процедур (СРП)
14. Порядок разработки, построения, оформления, согласования и утверждения спецификаций (на каждый тип)
15. Порядок разработки, построения, оформления, согласования и утверждения технологических инструкций (производственных рецептов)
16. Порядок разработки, построения, оформления, согласования и утверждения инструкций по упаковке
17. Порядок разработки, построения, оформления, согласования и утверждения должностных инструкций
18. Порядок разработки маршрутных карт, включая разработку протоколов упаковки.
19. Формирование Досье на производственную серию

#### **Технологический процесс**

20. Порядок кодирования и формирования серий полупродуктов, готовой продукции

21. Маркировка статуса полупродуктов и готовой продукции на всех стадиях производства
22. Маркировка статуса технологического оборудования и производственных помещений на всех стадиях производства
23. Порядок отбраковки продукции при производстве и контроле качества
24. Действия с несоответствующей продукцией, выявленной в процессе производства
25. Выдача и учет сырья и материалов в производстве
26. Порядок проведения квалификации/валидации

### **Контроль качества**

27. Порядок отбора проб основного сырья (для каждого типа – жидкие, твердые вещества), образцов печатной продукции, готовой продукции
28. Проведение аудита поставщиков основного сырья и печатной продукции
29. Маркировка статуса основного сырья и материалов (по результатам входного контроля)
30. Контроль качества полупродуктов и готовой продукции
31. Порядок выдачи Уполномоченным лицом по качеству разрешения на реализацию продукции
32. Методы приготовления и использования реактивов, лабораторной посуды, питательных сред
33. Порядок контроля производственной среды
34. Порядок регистрации и хранения стандартных (эталонных) образцов в ОКК

### **Производство и анализ по контракту**

35. Выбор и оценка поставщиков
36. Закупка сырья, вспомогательных и упаковочных материалов

### **Рекламации и отзыв продукции**

37. Процедура отзыва продукции
38. Работа с рекламациями (возвратами)
39. Управление несоответствующей продукцией, включая порядок уничтожения и документального оформления забракованной продукции

**Глубоко заблуждаются те специалисты,** которые пытаются уменьшить количество документированных процедур в надежде на то, что отсутствие процедуры эквивалентно отсутствию необходимости ее исполнения. Контроль ее исполнения будет осуществляться в любом случае. В то же время отсутствие процедуры в письменном виде затрудняет доведение ее содержания до персонала, усложняет однозначное ее понимание и правильное исполнение.

Порядок разработки, оформления, согласования, утверждения и внесения изменений в СРП должен быть строго регламентирован. Внешнее оформление СРП требует единства стиля.

Обычно, стандартная рабочая (операционная) процедура составляется на 5-6 страниц и содержит следующие разделы:

- Название;
- Цель выполнения процедуры;
- Ответственный исполнитель (т.е. работник непосредственно выполняющий большинство действий в рамках процедуры);
- Условия, при которых начинается выполнение процедуры;
- Используемые технические средства;
- Порядок выполнения процедуры;
- Результат выполнения процедуры и форма его представления;
- Нормативно-справочная информация;
- Матрица ответственности (*рекомендованный*);
- Поточная диаграмма (блок-схема) процесса (*рекомендованный*).

При разработке СРП следует придерживаться следующих рекомендаций:

- описание должно быть точным, понятным и в повелительном наклонении;
- каждый этап следует описывать подробно, немногословно и иметь определенный смысл;
- все этапы должны быть последовательными, вытекать один из другого и быть взаимосвязанными;
- не следует перегружать процедуру информацией, пригодной для обучения, на том лишь основании, что она используется и для этих целей.

**Описание процедуры не должно быть громоздким, потому что в этом случае ошибки и неточности становятся неизбежными, а сам документ обречен на забвение.**

Все СРП обязательно согласовываются с Отделом управления качеством. На второй и всех последующих страницах в нижнем колонтитуле предусматриваются три обязательных подписи - разработчика, проверяющего и согласовывающего процедуру.

Утвержденная стандартная рабочая процедура передается Инспектору по контролю документации ОУК, который:

- регистрирует ее в Реестре СРП;
- подготавливает необходимое количество копий;
- маркирует оригинал – штампом зеленого цвета «КОНТРОЛЬНЫЙ ЭКЗЕМПЛЯР», а копии - штампом синего цвета «УЧТЕННЫЙ ЭКЗЕМПЛЯР № \_\_» для защиты от несанкционированного копирования;
- оформляет «Перечень распространения» установленной формы, согласно которому распределяет официальные копии конкретным исполнителям «под роспись».

На некоторых зарубежных предприятиях существует практика оформления оригинала и копий процедур на листах цветной бумаги. При этом цвета могут быть распределены по направлениям деятельности (производство, контроль качества, складская зона и т.п.).

**СПЕЦИФИКАЦИИ** – документы, подробно описывающие требования, которым должны соответствовать:

- основное сырье, вспомогательные и упаковочные материалы,



- полупродукты, используемые или получаемые в процессе производства,
- готовая продукция,
- персонал,
- технологическое оборудование,
- инженерные системы (вентиляционные, водоподготовки и т.п.),
- производственные помещения.

В спецификации указывают все критерии объекта, по которым контролируется его качество. Спецификации могут устанавливать более строгие требования к объектам и их качеству, чем соответствующие фармакопейные требования, что определяется конкретным технологическим процессом.

Ответственность за разработку и актуализацию спецификаций возложена на Инженера по качеству ОКК (см. рис. 1). Срок действия первой версии спецификации обычно устанавливают 2-3 месяца. За этот период документ проходит адаптацию (т.н. проверку на практике). Последующие версии пересматриваются в рамках **ежегодного** пересмотра документации системы качества, что контролируется Инспектором по контролю документации ОУК.

Для спецификаций на сырье, вспомогательные и упаковочные материалы необходимо предусмотреть **оперативную** взаимосвязь с Реестром утвержденных поставщиков.

Требования к оформлению спецификаций, предприятие устанавливает самостоятельно, но необходимо учитывать все требования, предъявляемые к контролируемым документам.

#### IV уровень документации

ДОСЬЕ НА ПРОИЗВОДСТВЕННУЮ СЕРИЮ – внутрипроизводственный документ, формируемый на каждую серию препарата, и включающий в себя следующие записи:

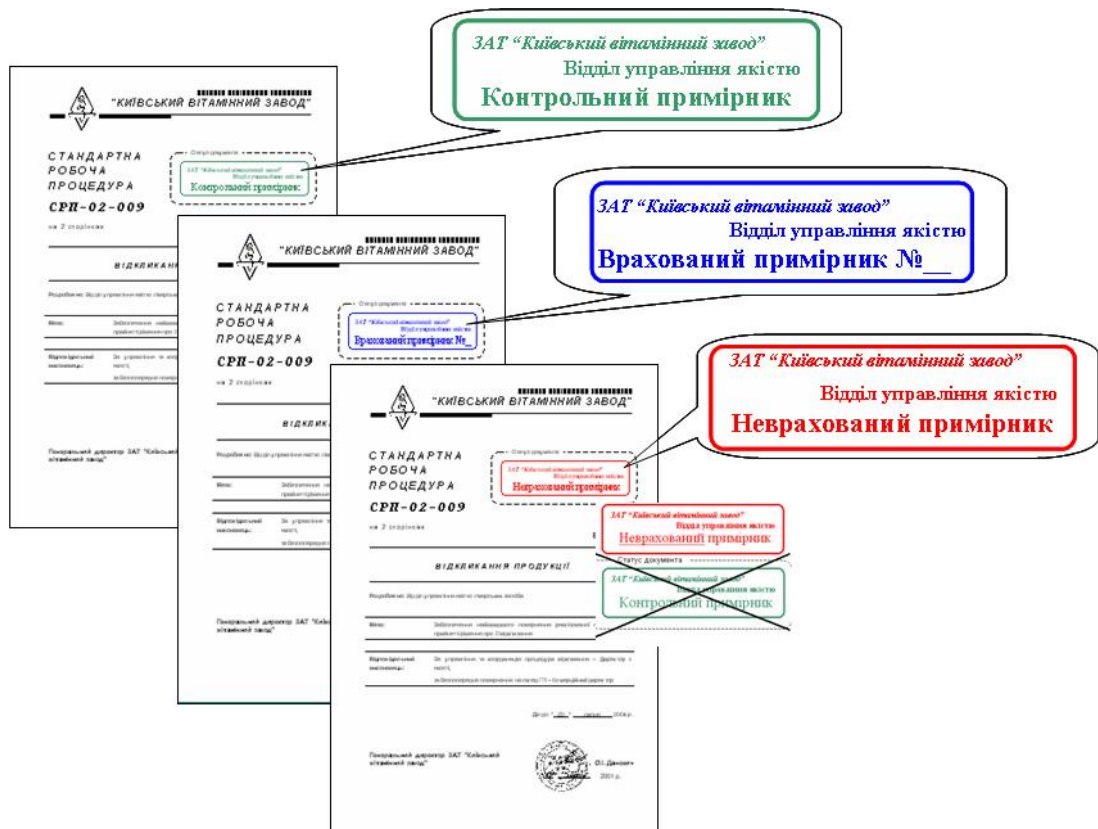
- Разрешение Уполномоченного лица по качеству на передачу серии готовой продукции на склад готовой продукции для реализации
- Сертификат качества на серию препарата Гос. инспекции по качеству
- Сертификат качества на данную серию препарата
- Маршрутные карты (протоколы производства, операционные листы) стадий технологического процесса
- Образцы полиграфической продукции (первичная и вторичная упаковка, групповые этикетки) с нанесенной фактической маркировкой данной серии;
- Образцы этикеток маркировки статуса продукции, оборудования и помещений, использованных при производстве данной серии (*не обязательно*)
- Аналитические листы ОКК, разрешающие использование в производстве сырья, вспомогательных материалов, печатной продукции и, при необходимости, полупродуктов

МАРШРУТНЫЕ КАРТЫ – внутрипроизводственный документ, заполняемый при производстве каждой серии продукта и включающий в себя всю

необходимую информацию для получения объективного доказательства о проделанной работе и достигнутых результатах на каждой производственной операции.

**ОБРАЩЕНИЕ ДОКУМЕНТОВ.** Анализ требований стандартов ISO 9001:2000, GMP и установленных правил делопроизводства позволяет установить примерную схему обращения документации:

1. Необходимо разделить документы на контролируемые и неконтролируемые:
  - *контролируемые* – документы, порядок оформления и обращения которых происходит согласно утвержденной процедуры (на каждый тип документов);
  - *неконтролируемые* – могут оформляться и обращаться произвольным образом.
2. Все экземпляры контролируемых документов на бумажных, магнитных или иных носителях, имеют соответствующий статус. Использование контролируемых документов без обозначения статуса не допустимо - при выявлении таких документов они подлежат изъятию и уничтожению.
3. Для каждого документа есть один контрольный экземпляр (оригинал), который храниться в определенном месте с ограниченным доступом и в который в первую очередь вносятся все изменения.
4. Статус документа указывается на его титульной странице с помощью цветных штампов:
  - на оригиналах документов ставится штамп «КОНТРОЛЬНЫЙ ЭКЗЕМПЛЯР» или «ОРИГИНАЛ»;
  - на копиях документа, предназначенных для работы – штамп «УЧТЕННЫЙ ЭКЗЕМПЛЯР № \_\_» или «КОПИЯ №\_\_»;
  - на копиях документа, предназначенных для справочных, учебных и архивных целей – штамп «НЕУЧТЕННЫЙ ЭКЗЕМПЛЯР» или «ТОЛЬКО ДЛЯ СПРАВОК»



© ЗАО "Киевский витаминный завод"

Для организации управления документацией ведется Реестр типов документов, в котором указывается тип документа, уровень утверждения, ответственность за отслеживание, место хранения контрольных экземпляров и ответственный за хранение. Лицо, ответственное за хранение оригиналов документов определенного типа, ведет Реестры этих документов.

5. К каждому оригиналу документа прилагается перечень распространения, в котором указывается, КОМУ и КОГДА были переданы учтенные копии документа.
6. При потребности в дополнительной копии – лицо, ответственное за хранение оригинала, снимает копию, проставляет штамп идентификации статуса документа (см. п.3), порядковый номер экземпляра и передает на место назначения с соответствующей записью в перечень распространения.
7. При необходимости внесения изменений в документ, они подготавливаются разработчиком документа, проверяются и согласовываются в установленном порядке, а затем подаются на утверждение лицу, ранее утвердившему этот документ.
8. Утвержденное изменение регистрируется и прилагается к контрольному экземпляру. После этого, лицо, ответственное за хранение оригинала, вносит изменения во все учтенные копии согласно перечня распространения с соответствующей отметкой на титульном листе или в верхнем колонтитуле на соответствующей странице.
9. Устаревшие и аннулированные копии документов подлежат изъятию и уничтожению согласно перечня распространения. После того, как

уничтожены все копии документа, изымается контрольный экземпляр (оригинал), изменяется его статус на «НЕУЧТЕННЫЙ ЭКЗЕМПЛЯР» (или «ТОЛЬКО ДЛЯ СПРАВOK») и передается в архив.

10. При необходимости, копиям аннулированных документов, остающимся на рабочих местах, также изменяется статус на «НЕУЧТЕННЫЙ ЭКЗЕМПЛЯР» (или ТОЛЬКО ДЛЯ СПРАВOK).

**ОСОБЕННОСТИ СОЗДАНИЯ СИСТЕМЫ ДОКУМЕНТАЦИИ В ЭЛЕКТРОННОМ ВИДЕ.** Согласно требованиям стандарта ISO 9001:2000 документация системы качества может быть разработана в любой форме и на любом носителе, в том числе и на электронном (п. 4.2.1, примечание 3).

В этом случае работа может быть построена примерно следующим образом:

1. Контрольные экземпляры всех документов хранятся на сервере. Доступ к ним с правом корректировки и внесения изменений имеет только уполномоченный персонал с использованием системы паролей (на каждую конкретную категорию документов). Внесение важных изменений обязательно контролируется правомочным лицом.
2. Остальные работники, имеющие право пользования этими документами получают доступ к файлам только для чтения. Таким образом, все сотрудники будут иметь доступ к одной и той же версии документа (постоянно актуальной), чем обеспечивается выполнение требования ISO 9001:2000 (п. 4.2.3 г.).
3. Если сотрудник имеет доступ к документу и знает его содержание, то этого достаточно для подтверждения того, что он ознакомлен с этим документом.
4. Утверждение и согласование документов можно делать либо с помощью "электронной подписи", либо договорившись, что сам факт внесения изменений в документ с ограниченным правом доступа является свидетельством того, что изменения сделаны уполномоченным на это сотрудником.
5. Для идентификации изменений в электронном виде документов (ISO 9001:2000, п. 4.2.3 в.) можно воспользоваться, например, функцией регистрации изменений текстового редактора WORD.
6. Однако для того, чтобы снять все возможные вопросы у инспекторов (аудиторов) органов по сертификации (у каждого из них возможны свои интерпретации требований), целесообразно, в дополнение к электронному экземпляру, иметь по одному бумажному контрольному экземпляру.
7. Отметим, что для всех документов и записей на электронных носителях необходимо определить место хранения (компьютер, папку на жестком диске), для них регулярно нужно производить процедуру резервного архивирования, проверку на вирусы с соответствующим обновлением антивирусной базы и т.д., что должно быть описано в СОПе.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Подобный подход к построению системы документации позволил ЗАО «Киевский витаминный завод» **первым** в Украине получить сертификаты соответствия системы качества требованиям МС **ISO 9001:2000** сразу в 3 системах сертификации: УкрСЕПРО, СовАСК и «ПРИРОСТ» (аккредитованный в Немецкой системе сертификации TGA).