

CAPITOLUL 4

DOCUMENTAȚIA

Principiu

O bună documentație constituie o parte esențială a sistemului de asigurare a calității și este cheia funcționării în acord cu cerințele buneii practici de fabricație. Toate tipurile de documente precum și mediile utilizate trebuie definite de fabricant în sistemul său de management al calității. Documentația poate exista într-o varietate de forme, incluzând documentație pe hârtie, electronică sau pe medii fotografice. Principalul obiectiv al sistemului de documentație utilizat trebuie să fie stabilirea, controlul, monitorizarea și înregistrarea tuturor activităților care, în mod direct sau indirect, pot avea impact asupra tuturor aspectelor privind calitatea produselor medicinale. Pentru demonstrarea continuă a aplicării cerințelor, în plus față de înregistrarea diferitelor procese și evaluarea oricăror observații, sistemul de management al calității trebuie să includă suficiente detalii pentru a facilita o înțelegere comună a cerințelor.

Există două tipuri primare de documente utilizate pentru a administra și înregistra conformitatea cu BPF: instrucțiuni (indicații, cerințe) și înregistrări/rapoarte. Pentru aceste tipuri de documente trebuie aplicată o bună practică privind documentația.

Trebuie implementate controale adevrate pentru a asigura acuratețea, integritatea, disponibilitatea și lizibilitatea documentelor. Documentele conținând instrucțiuni trebuie să fie fără erori și să fie disponibile în scris. Termenul „în scris” înseamnă înregistrat sau documentat pe un mediu care să redea datele într-o formă care să poate fi citită de oameni.

Documentație cerută de BPF (pe tipuri):

Dosarul Standard al Unității este un document care descrie activitățile legate de BPF desfășurate de fabricant.

Instrucțiuni (indicații, cerințe)

Specificațiile descriu în detaliu cerințele pe care trebuie să le îndeplinească produsele sau materialele folosite sau obținute în timpul fabricației. Acestea servesc ca bază pentru evaluarea calității.

Formulele de fabricație, instrucțiunile de procesare, de ambalare și de testare descriu în detaliu toate materiile prime, echipamentele și sistemele computerizate (dacă este cazul) care vor fi folosite și specifică toate

instrucțiunile de fabricație, de ambalare, prelevare și testare. Controllele în proces și tehnologiile analitice de proces care vor fi utilizate trebuie specificate unde este relevant, împreună cu criteriile de acceptare.

Procedurile (numite și proceduri standard de operare sau PSO) furnizează instrucțiuni pentru realizarea diferitelor operații.

Protocoloalele furnizează instrucțiuni pentru efectuarea și înregistrarea anumitor operații

Acordurile tehnice sunt agreeate de furnizorul și beneficiarul de contract pentru activitățile contractate

Înregistrări/rapoarte

Înregistrările furnizează dovezi ale diferitelor acțiuni efectuate pentru a demonstra conformitatea cu instrucțiunile, de ex. activități, evenimente, investigații și, în cazul seriilor fabricate, istoricul fiecărei serii de produs, incluzând și distribuția acesteia. Înregistrările includ datele primare care au stat la baza generării altor înregistrări. Trebuie definite ca date primare cel puțin toate datele pe care se bazează luarea unor decizii privind calitatea.

CertIFICATELE DE ANALIZĂ furnizează un rezumat al rezultatelor testării probelor de produse sau materiale³ împreună cu evaluarea conformității cu o anumită specificație.

Rapoartele documentează modul de efectuare al anumitor exerciții, proiecte sau investigații, împreună cu rezultate, concluzii și recomandări.

Generarea și controlul documentației

4.1 Toate tipurile de documente trebuie definite și respectate. Cerințele se aplică în mod egal pentru toate tipurile de medii de stocare a documentelor. Sistemele complexe trebuie înțelese, bine documentate, validate și să dispună de sisteme adecvate de control. Multe documente (instrucțiuni și/sau înregistrări) pot exista în formă hibridă, de exemplu pot conține elemente în format electronic, precum și alte elemente pe format de hârtie. Relațiile dintre documente standard, copii oficiale, date și înregistrări, precum și măsurile de control aferente trebuie definite atât pentru sistemele omogene cât și pentru cele hibride. Pentru documentele electronice cum ar fi șabloane, formulare și documente standard trebuie stabilite controale adecvate, astfel încât să se asigure integritatea înregistrării pe toată perioada păstrării sale.

³ În mod alternativ, certificarea se poate baza, parțial sau în totalitate, pe evaluare de date în timp real (rapoarte rezumat și ale excepțiilor) din tehnologii analitice de proces (TAP) legate de serii, parametri sau valori conform dosarului de autorizare de punere pe piață aprobat.

4.2 Documentele trebuie să fie concepute, pregătite, revizuite și distribuite cu grijă; trebuie să corespundă cu părțile relevante ale dosarelor de autorizare de fabricație și de comercializare. Reproducerea documentelor de lucru din documentele standard nu trebuie să permită introducerea unor erori ca urmare a procesului de reproducere.

4.3 Documentele care conțin instrucțiuni trebuie să fie aprobate, semnate și datate de persoane competente și autorizate. Documentele trebuie să aibă un conținut care să nu fie ambiguu și să fie unic identificate. Data intrării lor în vigoare trebuie definită.

4.4 Documentele conținând instrucțiuni trebuie să fie prezentate într-un mod ordonat și trebuie să fie ușor de verificat. Stilul și limbajul folosit în documente trebuie să fie adecvat utilizării sale. Documentele reproduse trebuie să fie clare și ușor de citit. Reproducerea documentelor de lucru din documentele standard nu trebuie să permită nicio eroare. Procedurile Standard de Operare, Instrucțiunile și Metodele de Lucru trebuie scrise într-un stil imperativ în ceea ce privește obligativitatea lor.

4.5 Documentele din cadrul sistemului de management al calității trebuie să fie revizuite cu regularitate și actualizate.

4.6 Documentele nu trebuie să fie scrise de mână; totuși, când documentele necesită introduceri de date, spațiul rezervat acestor date trebuie să fie suficient.

Buna Practică privind Documentația

4.7 Înregistrările scrise de mână trebuie să fie clare, citețe și de neșters.

4.8 Înregistrările trebuie să fie efectuate sau completate în momentul în care fiecare acțiune a fost realizată și în așa fel încât toate operațiile semnificative privind fabricația produselor medicinale veterinare să poată fi reconstituite.

4.9 Orice modificare a datelor introduse într-un document trebuie să fie semnată și datată; corectura trebuie să permită citirea informației originale. Dacă este cazul, trebuie să fie înregistrat motivul corecturii.

Păstrarea documentelor

4.10. Trebuie să se stabilească cu claritate ce înregistrări sunt legate de fiecare activitate de fabricație și unde sunt păstrate aceste înregistrări. Trebuie să existe controale de securitate care să asigure integritatea înregistrărilor pe toată perioada lor de valabilitate; aceste controale trebuie validate dacă este cazul.

4.11 Cerințe specifice se aplică documentației privind seria de fabricație, care trebuie păstrată un an după data de expirare a seriei respective sau cel puțin cinci ani după certificarea seriei de către Persoana Calificată, oricare dintre aceste perioade este mai lungă. Pentru medicamente de investigație clinică, documentația referitoare la seriile de fabricație trebuie păstrată pentru cel puțin cinci ani după finalizarea sau întreruperea oficială a ultimului studiu clinic în care seria a fost utilizată. Alte cerințe privind perioada de păstrare a documentelor pot fi descrise în legislația națională în relație cu tipuri specifice de produse (de ex. medicamente pentru terapii avansate) și pot prevedea ca anumite documente să fie păstrate pentru perioade mai lungi.

4.12 Pentru alte tipuri de documente, perioada de păstrare va depinde de tipul de activitate pe care acele documente o susțin. Documentația critică, inclusiv datele primare (de exemplu cele referitoare la validare sau studii de stabilitate) care stau la baza informațiilor din autorizația de punere pe piață trebuie păstrate pe toată perioada valabilității autorizației. Se poate considera acceptabilă eliminarea anumitor documente (de exemplu date primare care stau la baza rapoartelor de validare sau de stabilitate) atunci când acele date au fost înlocuite cu un nou set de date. Trebuie să existe o justificare documentată pentru acest lucru, care trebuie să țină seama de cerințele de păstrare a documentației seriei; de exemplu, în cazul datelor de validare de proces, acestea trebuie păstrate pentru o perioadă cel puțin la fel de lungă ca și înregistrările tuturor seriilor a căror eliberare s-a făcut pe baza exercițiului de validare.

Următoarea secțiune oferă unele exemple privind documentele necesare. Sistemul de management al calității trebuie să descrie toate documentele necesare pentru a asigura calitatea produsului și siguranța pacientului.

Specificații

4.13 Trebuie să existe specificații aprobate corespunzător și datate pentru materii prime, materiale de ambalare și produse finite.

Specificații pentru materii prime și materiale de ambalare

4.14 Specificațiile pentru materiile prime și materialele de ambalare primară sau imprimare trebuie să conțină, după caz:

- a) descrierea materialelor, inclusiv:
 - (i) numele folosit în unitatea de fabricație și numărul de cod intern de referință;
 - (ii) referința, dacă este cazul, la o monografie din Farmacopee;
 - (iii) numele furnizorului aprobat și, dacă este posibil, al fabricantului original al produselor;
 - (iv) o mostră din materialele de ambalare imprimate;
- b) instrucțiunile de prelevare și testare;
- c) caracteristicile calitative și cantitative, cu limitele de admisibilitate;
- d) condițiile de depozitare și precauțiile;
- e) perioada maximă de depozitare înaintea reexaminării.

Specificații pentru produse intermediare și vrac

4.15 Specificațiile pentru produsele intermediare și pentru produsele vrac trebuie să fie disponibile pentru etapele critice sau atunci când acestea sunt cumpărate sau livrate. După caz, aceste specificații trebuie să fie similare cu cele ale materiilor prime sau ale produselor finite.

Specificații pentru produse finite

4.16 Specificațiile pentru produsele finite trebuie să conțină sau să facă referire la:

- a) numele folosit în unitatea de fabricație și, dacă este cazul, numărul de referință (codul);
- b) formula;
- c) descrierea formei farmaceutice și precizarea detaliilor privind ambalarea;
- d) instrucțiunile de prelevare și testare;
- e) caracteristicile calitative și cantitative, cu limitele de admisibilitate;
- f) condițiile de depozitare și precauțiile speciale de manipulare, dacă este cazul;
- g) perioada de valabilitate.

Formula de fabricație și instrucțiunile de procesare

Pentru fiecare produs și pentru fiecare mărime de serie de fabricație trebuie să existe formula de fabricație și instrucțiunile de procesare scrise și autorizate. Aceste două documente sunt adesea reunite într-unul singur.

4.17 Formula de fabricație trebuie să conțină:

- a) numele produsului cu codul de referință din specificația sa;
- b) o descriere a formei farmaceutice, concentrația produsului și mărimea seriei;
- c) o listă a tuturor materiilor prime care intră în fabricație, cu cantitatea fiecăreia, cu numele desemnat și codul de referință care este unic acelui material; se menționează orice substanță care poate să dispară în cursul fabricației;
- d) o declarație privind randamentul final estimat, cu limitele admise și randamentele intermediare relevante, dacă este cazul.

4.18 Instrucțiunile de procesare trebuie să conțină:

- a) declararea locului de procesare și principalele echipamente care se vor folosi;
- b) metodele sau referirea la metodele care urmează să fie folosite pentru pregătirea echipamentului critic (de exemplu curățare, asamblare, calibrare, sterilizare);
- c) verificările privind faptul că echipamentele și posturile de lucru nu mai conțin produse anterioare, documente sau materiale care nu sunt necesare în procesul planificat și faptul că echipamentele sunt curate și adecvate utilizării;
- d) instrucțiunile detaliate pentru fiecare etapă de procesare [de exemplu verificarea materialelor, pre-tratamente, secvența de adăugare a materialelor, parametri critici de proces (timpi, temperatură, etc.)];
- e) instrucțiunile pentru oricare controale în proces, cu limitele acestora;
- f) unde este cazul, cerințele referitoare la depozitarea produselor vrac, incluzând informații asupra recipientului, etichetării și condițiilor speciale de depozitare;
- g) orice precauție specială care trebuie respectată.

Instrucțiuni de ambalare

4.19 Instrucțiunile de ambalare trebuie să fie redactate și aprobate oficial pentru fiecare produs, pentru fiecare tip și mărime de ambalaj. În mod normal acestea trebuie să conțină sau să facă referire la următoarele:

- a) numele produsului, inclusiv numărul seriei de vrac și produs finit;
- b) descrierea formei farmaceutice și, dacă este cazul, concentrația;
- c) mărimea ambalajului exprimată în număr de unități, greutate sau volum de produs în recipientul final;

d) o listă completă a tuturor materialelor de ambalare necesare, cuprinzând cantități, mărimi și tipuri, cu codul sau numărul de referință din specificația fiecărui material de ambalare;

e) dacă este cazul, un model sau o copie a materialelor de ambalare imprimate relevante și specișenele indicând locul unde se aplică numărul de serie și perioada de valabilitate a produsului;

f) verificări privind faptul că echipamentele și posturile de lucru nu conțin produse anterioare, documente sau materiale care nu sunt necesare operației de ambalare planificată (eliberarea liniei) și faptul că echipamentele sunt curate și adecvate utilizării;

g) precauții speciale care trebuie avute în vedere, incluzând examinarea atentă a zonei și a echipamentului, cu scopul de a confirma eliberarea liniei de ambalare înainte de începerea operațiilor;

h) o descriere a operației de ambalare, cuprinzând oricare operații semnificative secundare și echipamentul care va fi folosit;

h) detalii ale controalelor în proces, cu instrucțiuni de prelevare și limite de admisibilitate.

Înregistrări de procesare a seriei

4.20 Înregistrările de procesare a seriei trebuie să fie păstrate pentru fiecare serie procesată. Acestea trebuie să se bazeze pe părțile relevante ale formulei de fabricație și ale instrucțiunilor de procesare aprobate, în vigoare și trebuie să conțină următoarele informații:

a) numele și numărul seriei produsului;

b) datele și orele de începere a etapelor intermediare și cele de încheiere a fabricației;

c) identificarea (inițialele) operatorului (operatorilor) care a (au) efectuat fiecare etapă semnificativă a procesului și, unde este cazul, numele persoanei care a verificat aceste operații;

d) numărul seriei, și/sau numărul buletinului de analiză și cantitățile din fiecare materie primă cântărită în mod efectiv (incluzând numărul de serie și cantitatea oricărui material recuperat sau reprocessat care a fost adăugat);

e) orice operație de procesare sau eveniment important și principalele echipamente folosite;

f) o înregistrare a controalelor în proces și inițialele persoanelor care le-au efectuat, precum și rezultatele obținute;

g) randamentul produsului obținut în diferitele etape relevante ale fabricației;

h) notele detaliate privind orice problemă specială, cu aprobare semnată pentru orice deviație de la formula de fabricație și instrucțiunile de procesare;

i) aprobarea persoanei responsabile pentru operațiile de procesare.

Notă: Atunci când un proces validat este monitorizat și controlat continuu, rapoartele generate automat se pot limita la rezumate privind conformitatea și rapoarte privind excepțiile/rezultatele în afara specificațiilor (RAS).

Înregistrări de ambalare a seriei

4.21 Înregistrările de ambalare a seriei trebuie să fie păstrate pentru fiecare serie sau parte de serie ambalată. Acestea trebuie să se bazeze pe părțile relevante ale instrucțiunilor de ambalare.

Înregistrările de ambalare trebuie să conțină următoarele informații:

a) numele și numărul seriei produsului;

b) data/datele și orele operațiilor de ambalare;

c) identificarea (inițialele) operatorului(operatorilor) care a(au) efectuat fiecare etapă semnificativă a procesului și, unde este cazul, numele persoanei care a verificat aceste operații;

d) înregistrări ale verificărilor privind identitatea și conformitatea cu instrucțiunile de ambalare, cuprinzând rezultatele controalelor în proces;

e) detaliile operațiilor de ambalare efectuate, care să cuprindă referiri la echipamentele și liniile de ambalare folosite;

f) oricând este posibil, mostre de materiale de ambalare imprimate folosite, cu modele de coduri de serie, date de valabilitate și orice altă inscripționare;

g) note privind orice problemă specială sau evenimente neobișnuite, incluzând detalii, cu aprobare semnată pentru orice deviație față de formula de fabricație și instrucțiunile de procesare;

h) cantitățile și numărul de referință sau identificarea tuturor materialelor de ambalare imprimate, cât și a produselor vrac eliberate, folosite, distruse sau returnate în stoc și cantitățile de produs obținut, astfel încât să se realizeze o reconciliere adecvată. Acolo unde există un control electronic robust în timpul operației de ambalare, pot exista justificări privind neinclusiunea acestor informații;

i) aprobarea persoanei responsabile cu operațiile de ambalare.

Proceduri și înregistrări

Recepția

4.22 Trebuie să existe proceduri scrise și înregistrări privind recepția fiecărei livrări de materie primă (inclusiv produs vrac, intermediar sau finit), materiale de ambalare primară, secundară sau imprimate.

4.23 Înregistrările de recepție trebuie să conțină:

- a) numele materialului înscris pe nota de livrare și pe recipiente;
- b) numele dat materialului în unitatea de fabricație (dacă este diferit de cel prevăzut la punctul a) și/sau codul său;
- c) data recepției;
- d) numele furnizorului și dacă este posibil, numele fabricantului;
- e) numărul seriei de fabricație sau numărul de referință;
- f) cantitatea totală și numărul de recipiente primite;
- g) numărul de serie atribuit produsului după recepția sa;
- h) orice comentariu important (de exemplu starea recipientelor).

4.24 Etichetarea internă, carantina, depozitarea materiilor prime, materialelor de ambalare și altor materiale, după caz, trebuie să facă obiectul procedurilor scrise.

Prelevarea

4.25 Trebuie să existe proceduri scrise pentru prelevare, care să includă metodele și echipamentele care se vor folosi, cantitățile de prelevat și orice precauție care trebuie luată în vederea evitării contaminării materialului sau a oricărei deteriorări a calității acestuia.

Testarea

4.26 Trebuie să existe proceduri scrise pentru testarea materialelor și produselor în diferite etape de fabricație, cu descrierea metodelor și a echipamentului folosit. Testele efectuate trebuie să fie înregistrate.

Alte documente

4.27 Trebuie să existe proceduri scrise pentru acceptarea și respingerea materialelor și produselor și, în special, pentru eliberarea produsului finit spre vânzare de către persoana/persoanele calificată/calificate, în conformitate cu art. 59 din Norma sanitară veterinară aprobată prin Ordinul președintelui Autorității Naționale Sanitare Veterinare și pentru Siguranța Alimentelor nr. 187/2007, cu modificările și completările ulterioare. Toate înregistrările trebuie să fie disponibile persoanei calificate.

Trebuie stabilit un sistem pentru a indica observațiile speciale și orice schimbări ale datelor critice.

4.28 Trebuie păstrate înregistrări privind distribuția fiecărei serii de produs finit, pentru a ușura retragerea seriei în caz de necesitate.

4.29 Trebuie să existe politici, proceduri, protocoale, rapoarte scrise și înregistrări aferente privind măsurile luate și rezultatele obținute, dacă este cazul, pentru:

- validarea și calificarea proceselor, echipamentelor și sistemelor;
- instalarea echipamentelor și calibrarea lor;
- transferul tehnologic;
- întreținere, curățare și dezinfecție;
- problemele personalului, incluzând lista de semnături, instruirea privind BTF și aspectele tehnice;
- monitorizarea mediului înconjurător;
- controlul dăunătorilor;
- reclamații;
- retrageri;
- returnări;
- controlul schimbărilor;
- investigații privind deviațiile și nconformitățile ;
- audituri interne/audituri de conformitate cu BPF ;
- rezumate ale înregistrărilor (de ex. analiza calității produsului) ;
- audituri ale furnizorilor.

4.30 Trebuie să existe proceduri de operare clare de folosire pentru cele mai importante echipamente de fabricație și testare.

4.28 Trebuie să fie păstrate caiete de evidență pentru fiecare echipament de fabricație sau testare analitică important sau critic, și pentru zonele în care produsul a fost procesat. Acestea trebuie folosite pentru a înregistra în ordine cronologică, după caz, orice utilizare a zonei, echipamentului/metodei, operație de calibrare, de întreținere, de curățare sau de reparație, incluzând data și identitatea persoanelor care au realizat aceste operații.

4.32 Trebuie păstrat un inventar al documentelor din cadrul sistemului de management al calității.