

DOKUMENTAČNÍ SYSTÉM

Eva RANDÁK



Ing. Eva RANDÁK

Kvalifikovaná osoba výrobce léčivých přípravků

QA manažer, Interní auditor

- Baxter Bioscience
- Nanotherapeutics
- Serum Institute of India (Praha Vaccines)
- Novavax
- Olikla



OBSAH

- Řízená dokumentace
- Proces tvorby a řízení dokumentů
- Správná dokumentační praxe
- Záznamy o výrobě a odchylkách



olikla

LEGISLATIVA

- Zákon o léčivech 378/2007 Sb. a jeho novely
- ICH guideline Q10 on pharmaceutical quality system
- VYR-32 Pokyny pro správnou výrobní praxi
- **Kapitola 1 – Farmaceutický systém jakosti**
- **Kapitola 4 – Dokumentace**
- **Doplněk 11 Systémy řízené počítačem**
- PIC/S Guide to GMP for Medicinal Products - Chapter 4 Documentation

olikla

ŘÍZENÁ DOKUMENTACE

Řízená dokumentace znamená, že jednotlivé verze dokumentů a celý proces jejich schvalování, vydávání, distribuce a archivace je pod kontrolou (řízený proces) a je zřejmé, která verze dokumentu je platná.

- **Seznam řízené dokumentace**

- **externí** (legislativa, požadavky zákazníků atd.) x **interní** (MBR, SOP, Specifikace atd.)
- **předpisová** (tzv. řízená) dokumentace x **záznamová** dokumentace
- papírová, elektronická, fotografická dokumentace apod.



DOKUMENTAČNÍ SYSTÉM

Hlavním cílem systému dokumentace je **stanovit, řídit, monitorovat a zaznamenávat všechny činnosti, které přímo / nepřímo ovlivňují jakost léčivého přípravku**

- jednotlivé typy dokumentace musí být jasně definovány (templáty)
- musí být zavedeno jasné číslování dokumentace
- musí být zavedena správná dokumentační praxe (GDocP)
- musí být zavedeny kontroly k zajištění správnosti, dostupnosti a čitelnosti dokumentů
- dokumenty musí být dostupné příslušným pracovníkům



PROCES ŘÍZENÍ DOKUMENTACE

- používat pouze platné ŘD (správce ŘD na daných odděleních)
- na originálech ŘD (i záznamových) se nesmí provádět žádné záznamy
- musí být stanovena pravidla pro řízení dokumentů (originálů i kopií)
- odchylky od ŘD – odchylkový systém
- musí být jasné a srozumitelně popsáno, co a jak se má udělat / se udělalo



PROCES ŘÍZENÍ DOKUMENTACE

- pravidelné revize (definovaný časový úsek)
- obsah ŘD nesmí být změněn bez revize (změnového řízení x průvodní list změny ŘD)
- kategorie revize – řízení rizik
- dokumenty musí být schvalovány, podepsány a datovány (datum platnosti, vlastník)
- dokumenty musí být před použitím školeny (rozdělovník)- schvalování, uplatňování
- využívat technické jednoznačné psaní (co, kdo, kdy, kde, jak)



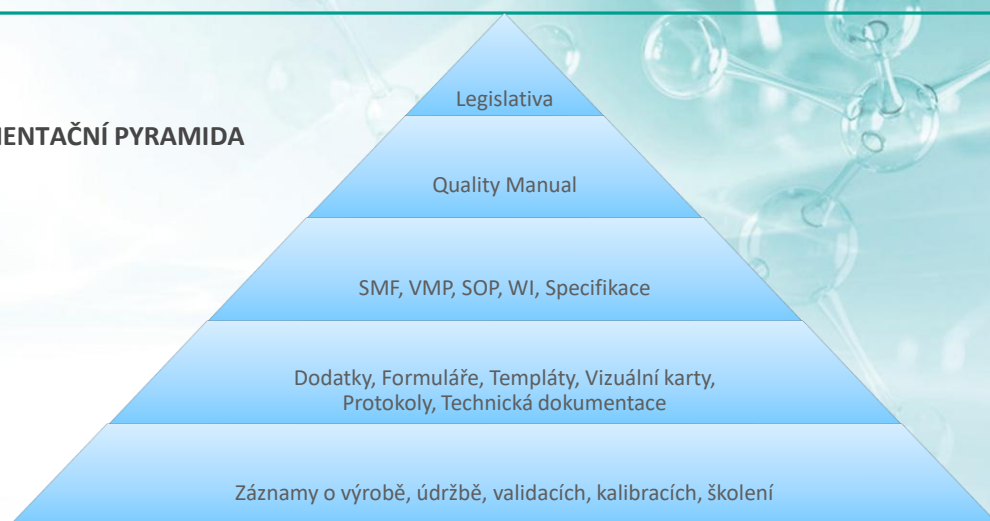
TVORBA / REVIZE ŘD

vždy nutno zkontrolovat minimálně následující:

- ✓ je stanoven nadřazený dokument a vlastník ŘD
- ✓ informace v ŘD jsou aktuální (identifikační údaje, postup a požadavky)
- ✓ ŘD je v souladu s nadřazeným a souvisejícími dokumentem
- ✓ formát ŘD odpovídá stanovenému vzoru (templátu)
- ✓ jsou definovány odpovědnosti, vlastník a oblast platnosti
- ✓ rozdělovník školení a školící materiály jsou aktuální
- ✓ schvalování (schvalovatelé dle matice, autor, QA)
- ✓ změnové řízení – kategorie změny – **uplatnění ŘD**

olikla

DOKUMENTAČNÍ PYRAMIDA



olikla

QUALITY MANUAL

- Příručka jakosti
- základní dokument jištění jakosti
- definuje farmaceutický systém jištění jakosti závodu

zahrnuje:

- popis organizační struktury
- komunikační proces
- pravomoci
- procedury a systémy
- další zdroje, které mohou ovlivnit kvalitu produktu

Olikla

QUALITY MANUAL

Olikla

INDEX:

QUALITY MANUAL.....	1
1 INTRODUCTION.....	3
1.1 PURPOSE.....	3
1.2 SCOPE.....	3
1.3 OUR PRODUCTS AND SERVICES.....	3
2 DEFINITIONS AND ABBREVIATIONS.....	3
2.1 ABBREVIATIONS.....	3
2.2 DEFINITIONS.....	4
3 RESPONSIBILITIES.....	4
3.1 SENIOR MANAGEMENT.....	4
3.2 KEY MANAGEMENT PERSONNEL.....	4
3.3 QUALIFIED PERSONS MANUFACTURING.....	6
3.4 HEADS OF SUPPORTING PROCESSES.....	6
4 COMPANY PRESENTATION.....	6
4.1 IDENTIFICATION DATA.....	7
4.2 MANAGEMENT STATEMENT.....	7
4.3 COMPANY VISION.....	7
4.4 CUSTOMER FOCUS.....	7
5 PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEM.....	8
5.1 QUALITY POLICY.....	8
5.2 QUALITY CONCEPT.....	8
5.3 MANAGEMENT OF QUALITY.....	8
5.4 DOCUMENTATION.....	9
5.5 QUALITY MANAGEMENT REVIEW.....	10
5.6 RESOURCE MANAGEMENT.....	10
5.7 SECONDARY REPACKAGING.....	10
5.8 MATERIAL MANAGEMENT.....	10
6 MONITORING AND IMPROVEMENT.....	11
6.1 CUSTOMER SATISFACTION.....	11
6.2 INTERNAL AUDIT.....	11
6.3 EXTERNAL AUDIT.....	11
6.4 MONITORING OF INCOMING MATERIALS.....	11
6.5 MONITORING OF REPACKAGED MEDICINAL PRODUCTS.....	11
6.6 NONCONFORMING PRODUCT.....	11
6.7 RISK ASSESSMENT.....	12
6.8 CONTINUAL IMPROVEMENT.....	12
6.9 CHANGE CONTROL.....	12
6.10 CORRECTIVE AND PREVENTIVE ACTIONS.....	12
7 REFERENCES.....	12
8 ADDENDA.....	13
9 REVISION HISTORY.....	14

SITE MASTER FILE

- **Dotazník pro výrobce léčivých přípravků VYR-27 F10**
- dokument vypracovaný výrobcem / kontrolní laboratoří / dovozcem
- součást žádosti o výrobní povolení
- struktura je striktně daná (pouze relevantní části pro konkrétní činnosti)
- celkový rozsah 25-30 stran formátu A4

zahrnuje:

- základní informace o SVP
- politiku jakosti
- popis prováděné výroby / kontroly jakosti
- procedury a systémy

Olikla

SITE MASTER FILE

Olikla

INDEX:

SITE MASTER FILE	1
1 GENERAL INFORMATION ON THE MANUFACTURER	3
1.1 CONTACT INFORMATION ON THE MANUFACTURER	3
1.2 AUTHORIZED PHARMACEUTICAL MANUFACTURING ACTIVITIES ON THE SITE	4
1.3 ANY OTHER MANUFACTURING ACTIVITIES CARRIED OUT ON THE SITE	4
2 QUALITY MANAGEMENT SYSTEM	5
2.1 QUALITY MANAGEMENT SYSTEM OF THE MANUFACTURER	5
2.2 RELEASE PROCEDURE	6
2.3 MANAGEMENT OF SUPPLIERS AND CONTRACTORS	7
2.4 QUALITY RISK MANAGEMENT (QRM)	8
2.5 PRODUCT QUALITY REVIEWS	9
3 PERSONNEL	9
4 PREMISES AND EQUIPMENT	9
4.1 PREMISES	9
4.2 EQUIPMENT	11
5 DOCUMENTATION	12
6 PRODUCTION	13
6.1 TYPES OF PRODUCTS	13
6.2 VALIDATION	13
6.3 MATERIAL MANAGEMENT AND WAREHOUSING	14
7 QUALITY CONTROL	15
8 DISTRIBUTION, COMPLAINTS, PRODUCTS DEFECTS AND RECALLS	15
8.1 DISTRIBUTION	15
8.2 COMPLAINTS, PRODUCT DEFECTS AND RECALLS	16
9 SELF-INSPECTION	16
10 APPENDICES	17
11 REVISION HISTORY	17
APPENDIX 1 - COPY OF VALID MARKETING AUTHORIZATION	18
APPENDIX 3 - COPY OF VALID GMP CERTIFICATE	21
APPENDIX 5 - ORGANIZATIONAL CHART	23
APPENDIX 6 - LAYOUT OF PRODUCTION AREA	24
APPENDIX 8 - LIST OF MAJOR PRODUCTION AND LABORATORY EQUIPMENT	25

VALIDATION MASTER PLAN

- dokument, který popisuje validační aktivity pro určitou oblast (proces, závod, projekt)
- definuje validační strategii, zodpovědnosti a cíle a poskytuje přehled o všech objektech validace a jejich stavu

dílní VMP:

- Site VMP – hlavní validační plán
požadavky na kvalifikaci zařízení a počítačových systémů, validace čištění
- VMP pro analytické metody
- VMP pro procesní validaci



STANDARTNÍ OPERAČNÍ POSTUPY

SOP má za cíl **jasně, přesně a srozumitelně** popsat opakující se činnosti a postupy
- používat technické psaní, zohlednit pro koho je určeno

Příklad struktury SOP:

- Účel a Oblast platnosti
- Definice a zkratky (doporučení zavést Glossary)
- Odpovědnosti
- Vlastní postup
- Bezpečnostní upozornění
- Odkazy a Reference
- Dodatky a Rejstřík změn



STANDARTNÍ OPERAČNÍ POSTUPY

Příklady oblastí pro něž mají existovat písemné postupy:

- přejímka materiálů - příjem, záznamy, označování materiálů
- vzorkování - metody, pomůcky, množství vzorků,
- zkoušení výchozích látek, obalových materiálů, produktů
- propuštění výchozích látek a obalů, zvláště konečných produktů QP
- validace, kvalifikace, kalibrace, údržba, pest control, čištění a sanitace
- personální záležitosti, podpisy, školení, oblékání, hygienická pravidla
- stížnosti, reklamace, stahování, zacházení s vrácenými materiály
- kontrola změn, odchylek, interní audity, správa dodavatelů



PRACOVNÍ INSTRUKCE

Instrukce pro výrobu: pro každý typ produktu a pro každou velikost šarže

- údaje o pracovišti, výrobní zařízení, postupy přípravy a kontroly výrobních zařízení (čištění, odstranění materiálů po předchozí výrobě apod.)
- podrobné postupy výrobních činností, průběžné výrobní kontroly
- požadavky pro skladování, jiná zvláštní opatření

Instrukce pro balení: pro každý produkt a jeho velikost a druh balení

- název produktu, léková forma, velikost balení atd.
- seznam požadovaných obalových materiálů, postup balení včetně kontrol
- vzorek nebo reprodukce potištěného obalového materiálu



PRACOVNÍ INSTRUKCE

NÁZEV

Číslo povolení:

Záznam o balení:

Uchovávání:

Specifikace přípravku:

Injekční roztok 5x 1ml

Farmakoterapeutická skupina:

SÚKL kód:

Obalový a pomocný materiál:

Údaje na přední straně LP:

VIZUALIZACE PŘEBALENÉHO PŘÍPRAVKU:

FOTKY

POSTUP:

HISTORIE REVIZÍ



SPECIFIKACE

- cílem specifikace je popsat (specifikovat) požadované vlastnosti a stanovené mezioperační kontroly a kontroly jakosti včetně limitů
- má obsahovat název, složení, lékovou formu, údaje o obalu, vzorkování, zkoušení, limity, skladování a dobu použitelnosti
- **produktová specifikace** - podklad pro rozhodnutí o propuštění produktu/meziproduktu
- **materiálová specifikace** – výchozí látky, obalové materiály (primární a potištěné obalové materiály)
- **validační specifikace** - podklad pro vyhodnocení validace - rozhodnutí o propuštění zařízení, systému, analytické metody nebo procesu



MASTER BATCH RECORDY

- musí být vypracován pro každý typ produktu (každý dílčí výrobní krok)
- pro meziprodukty (každý dílčí výrobní krok), pro výrobu médií a pufrů
- pro balení

Musí existovat řízený templát:

- záhlaví a zápatí: číslo dokumentu a verze, číslo šarže, platnost, číslo výtisku BR
- první strana: název produktu, popis lékové formy, síla, množství, přehled odkazovaných dokumentů (včetně specifikace), seznam zařízení a výchozích látek
- další strany: krok, instrukce, odkazy, výrobní záznam (záznamová část), podpisy/parafy, konečný výtěžek, bilance použitých materiálů, vzory štítků
- poslední strana: prostor pro review odpovědnými osobami



DALŠÍ PŘEDPISOVÁ DOKUMENTACE

- Dodatky – doplnění k SOP, SMF., součást dokumentu nebo samostatně
- Formuláře a protokoly – schválený vzor pro zaznamenávání činností
- Templáty – schválené vzory řízené dokumentace (včetně validační dokumentace)
- Vizuální karty – schválená vizuální zobrazení činností
- Technická dokumentace – např. manuály k zařízení



ZÁZNAMOVÁ DOKUMENTACE

- **Záznam** = dokumentace o provedení činnosti nebo průběhu procesu
- důkaz, že byly provedeny předepsané činnosti (primární data)
- záznamy obsahují údaje rozhodující pro kvalitu - podklady pro propuštění
- záznamy: písemné, fotografické, filmové, elektronické nebo grafické
- záznamy mohou existovat ve smíšené podobě (elektronické a písemné)
- nutno dodržovat zásady správné dokumentační praxe a data integrity

Druhy:

- záznamy o výrobě, údržbě, odchylkách, CAPA, kvalifikacích dodavatelů, interních auditech, validacích, kalibracích, školení, logbooky atd.



SPRÁVNÁ DOKUMENTAČNÍ PRAXE

- záznamy musí být čitelné a nesmazatelné (gelová pera atd.)
- záznamy musí být pravdivé, přesné, čitelné a jednoznačné (srozumitelné)
- záznamy vyplnit bezprostředně po provedení
- změna záznamu - oprava čitelně s datem, paraťou a důvodem
- v případě nutnosti přepisu / kopie záznamu nesmí být originál zničen
- musí existovat podpisové vzory, elektronické podpisy musí být validní
- musí být zavedena pravidla delegování podpisového práva
- strany jsou očíslované, nepoužitá pole jsou proškrtnuta
- formát data a času jsou nezfalšovatelné (např. datum šestimístné)
- poznámky - odkazy jsou číslované, datum a paraťa



SPRÁVNÁ DOKUMENTAČNÍ PRAXE

Výrobní záznam	Provedl	Kontroloval
Ano ☒ 1) pokud Ano pokračujte krokem B2		
Ne ☒ 1) pokud Ne pokračujte krokem C1		
0 V plném rozsahu: ☐		
Část šarže: ☐ / Počet: _____		
Ano ☐ / Ne ☐		
Provedeno ☐		
4 250 BALENÍ 260 BALENÍ		
4 250 BALENÍ 260 BALENÍ	gr. 75	23.06.25
	onyl	

Olikla

DATA INTEGRITY

ALCOA++

Attributable = přiřaditelná – co, kdo, kdy v systému udělal (audit trail)

Legible = čitelná pro člověka (i ze záloh)

Contemporaneous = souběžná – v čase svého vzniku

Original = původní – v původní podobě, záznamy měření všechna data

Accurate = správná – přesná, pravdivá, úplná, platná (manuální záznam – verifikace)

Complete = úplná – všechna data uložena, nic vynecháno

Consistent = konzistentní – očekávaná časová souslednost

Enduring = trvalá – řízená data včetně migrace nebo zálohování

Available = dostupná – dostupná po celou dobu svého životního cyklu (i z archivu)

Traceable = sledovatelná – trasovatelná po celý životní cyklus

Olikla

ZÁZNAMY O VÝROBĚ

- pro každou vyrobenou šarži musí existovat záznam o výrobě / balení
- vychází z platného MBR a instrukcí pro výrobu

Obsah:

- název a číslo šarže
- data a časy, zahájení a ukončení výroby, důležité kroky zpracování, odběry vzorků
- identifikaci pracovníků provádějících činnosti (parafy, dvojité kontroly)
- čísla šarží, množství, výtěžky
- záznam o průběžných kontrolách (včetně limitů)
- kritické kroky vyžadují kontrolu druhou osobou nebo počítačovým systémem
- poznámky o odchylkách, změnách
- schválení odpovědnou osobou za výrobu / balení



ZÁZNAMY O VÝROBĚ

Krok	Instrukce	Odkazy	Záznam o výrobě	Provedl	Kontroloval
A	Příprava a kontrola před zahájením přebalování				
A1	Datum a čas zahájení výroby:	GMP-SOP-004	____ / ____		
A2	Datum ukončení předcházející výroby:		_____		
	Číslo výroby / Název LP:		____ / ____		
A3	Výrobní prostory jsou čisté a uklizené	GMP-SOP-003	Ano ☐ / Ne ☐		
	Ve výrobních prostorech se nenachází materiál po předchozí výrobě		Ano ☐ / Ne ☐		



ZÁZNAMY O ODCHYLKÁCH

- iniciace odchylky
- vyšetřování odchylky
- určení kořenové příčiny a CAPA
- klasifikace odchylky
- uzavření odchylky

Popis odchylky vždy musí obsahovat:

co se stalo, kdo, kdy a jak problém objevil, kdy a kde se problém vyskytl a jeho rozsah

pozor na reprodukovatelnost textu – musí být srozumitelný i po měsících



ARCHIVACE

- seznam uložené dokumentace – snadné dohledání (obnovy záloh)
- minimální doba úschovy dle povahy dokumentace (BR– 1 rok po uplynutí expirace / min. 5 let po propuštění QP, RA dokumentace po dobu platnosti registrace apod.)
- skartace nesmí být provedena pokud probíhá legal hold, vyšetřování nežádoucích účinků, reklamace nebo je stanovena delší doba úschovy

Požadavky na archiv:

- požární hlásič, hasicí přístroj, zajištění elektrických vedení, pest control
- žádná nekrytá vodovodní potrubí v místnosti nebo v blízkosti místnosti
- nejspodnější police se nesmí nacházet přímo na zemi
- přístup je povolen pouze autorizovaným pracovníkům (logbook archivu)



PŘÍKLADY NÁLEZŮ

- seznam řízené dokumentace není aktuální
- nejsou prováděny včas pravidelné revize (neaktuální dokumenty)
- nadřazený dokument není v souladu
- nejsou prováděna potřebná školení k dokumentaci
- není přidělena odpovědná osoba
- znění SOP nebo pracovní instrukce není dle reality
- nejsou dodržovány zásady GDocP
- nejsou nebo nejsou aktuální podpisové vzory
- nejsou nastavena pravidla pro revize dokumentů – změnová řízení, řízení rizik
- zálohy elektronických dat nejsou obnovitelné



Konzultační služby společnosti Olikla s.r.o.:

- školení oblasti SVP
- provádění interních auditů v oblastech SVP
- kvalifikace a audity dodavatelů
- Vypracování / revize systému jakosti
- konzultační činnost atd.

Kontakt: randakova@olikla.cz, tel.: +420 731 123 365

Děkuji za pozornost!

