

DOI: 10.15690/vramn808

Н.В. Пятигорская, В.В. Береговых, Ж.И. Аладышева, В.В. Беляев,
А.П. Мешковский, А.М. Пятигорский

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова,
Москва, Российская Федерация

Система автоматизированного документооборота системы управления качеством фармацевтического предприятия в соответствии с требованиями GMP

Производство лекарственных средств должно соответствовать требованиям правил надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice, GMP), утвержденных уполномоченным федеральным органом исполнительной власти. Система фармацевтического качества является общемировым требованием к процессам разработки и производства лекарственных средств. В статье предлагается описание варианта автоматизированного документооборота системы управления качеством фармацевтическую промышленность в соответствии с актуальными требованиями GMP. Особенностью предлагаемой системы является ее ориентированность на фармацевтическое производство с учетом особенностей и требований к производству лекарственных средств. Все документы, с которыми предполагается работа внутри системы, сгруппированы в четыре блока: нормативные правовые акты, основные стандарты предприятия по разделам GMP, регламентирующие и регистрирующие документы.

Ключевые слова: система автоматизированного документооборота, фармацевтическая система качества, GMP.

(Для цитирования: Пятигорская Н.В., Береговых В.В., Аладышева Ж.И., Беляев В.В., Мешковский А.П., Пятигорский А.М. Система автоматизированного документооборота системы управления качеством фармацевтического предприятия в соответствии с требованиями GMP. *Вестник РАМН.* 2017;72(2):126–133. doi: 10.15690/vramn808)

126

Введение

Обеспечение качества выпускаемой продукции — одна из важнейших задач при производстве лекарственных средств. Государственное регулирование предполагает строгий контроль производства лекарственных средств через законодательные нормативные акты. В Постановлении Правительства РФ № 686 [1] сформированы требования к лицензиатам.

Система фармацевтического качества

GMP

При выпуске в гражданский оборот произведенной продукции уполномоченное лицо по качеству подтверждает, что продукт произведен в соответствии с досье на регистрацию в условиях выполнения правил надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice, GMP): лекарственный препарат должен быть

N.V. Pyatigorskaya, V.V. Beregovykh, Zh.I. Aladysheva, V.V. Belyaev,
A.P. Meshkovskii, A.M. Pyatigorskii

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Automated Document Management System of Pharmaceutical Manufacturer's Quality Management System in Accordance with Requirements of GMP

Drugs must be produced in compliance with good manufacturing practice rules approved by an authorized federal agency. Pharmaceutical Quality System is a global requirement for development and production processes for pharmaceutical products. The article describes a variant of automated document management system of pharmaceutical manufacturer's quality management system in accordance with current requirements of GMP. The peculiarity of the proposed system is the focuses on pharmaceutical production taking into account the characteristics and requirements for the pharmaceutical products production. All documents which are supposed to be used within the system are grouped into the four blocks: normative legal acts, core manufacturer standards according to GMP, regulatory documents, and register documents.

Key words: automated document management system, pharmaceutical quality system, GMP.

(For citation: Pyatigorskaya NV, Beregovykh VV, Aladysheva ZI, Belyaev VV, Meshkovskii AP, Pyatigorskii AM. Automated Document Management System of Pharmaceutical Manufacturer's Quality Management System in Accordance with Requirements of GMP. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2017;72(2):126–133. doi: 10.15690/vramn808)

зарегистрирован и внесен в государственный реестр лекарственных средств [2]. Тем самым уполномоченное лицо по качеству подтверждает лицензионные требования, предъявляемые к лицензиату при осуществлении деятельности по производству лекарственных средств [3].

Выпуск продукции на фармацевтическом предприятии, согласно Федеральному закону [4], должен осуществляться в соответствии с локальными актами. Локальные акты предприятия можно разделить на два блока:

- 1) система фармацевтического качества (стандарты предприятия, стандартные операционные процедуры, положения о структурных подразделениях, должностные инструкции и т.п.);
- 2) технологическое регулирование выпуска продукции (досье на регистрацию, проектная документация по заводу/цеху, технологический регламент, инструкции, методики и т.п.) [5].

В соответствии с Правилами надлежащей производственной практики (далее Правила) [6] производитель должен гарантировать соблюдение надлежащих условий производства и исключить риск для пациентов, связанный с безопасностью, неудовлетворительным качеством или эффективностью лекарственных препаратов. Это достигается путем всесторонне разработанной и правильно функционирующей фармацевтической системы качества (ФСК), которая включает в себя соблюдение установленных Правил и управление рисками для качества. Одним из основных условий функционирования такой системы является ее документальное оформление [7, 8].

Документация, согласно Правилам, составляет неотъемлемую часть ФСК и является ключевым элементом организации производства и контроля качества продукции. В системе управления качеством производителя должны быть четко установлены различные виды используемой документации и носителей информации. Документация может существовать в различных формах, в том числе в бумажной или электронной. Главной целью применяемой системы документации должно быть создание, управление, контроль и регистрация всей деятельности, которая может непосредственно или опосредованно влиять на все аспекты качества лекарственных препаратов. 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 [6].

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 [6].

Виды документов

Согласно положениям Правил, для выполнения указанных требований в документации ФСК выделяют два основных вида документов:

- 1) собственно документы ФСК — стандарты предприятия, стандартные операционные процедуры, положения о структурных подразделениях, должностные инструкции и т.п.;
- 2) документы по технологии получения продукта — *регламентирующие* [спецификации, промышленный регламент, технологические инструкции, включая инструкции по упаковке; методики испытаний, процедуры (также могут называться инструкциями или стандартными операционными процедурами); протоколы (планы), договоры] и *регистрирующие* [записи, документы, подтверждающие качество (паспорта, аналитические листки и иные аналогичные документы), отчеты] документы [6].

Регламентирующие документы должны иметь логичную структуру, обеспечивающую простоту их проверки. Стиль изложения документов должен соответствовать их предполагаемому использованию [6].

Наличие таких требований к документам предполагает два пути реализации эффективного функционирования ФСК на фармацевтическом предприятии.

При *традиционной работе с документацией* все виды действий (разработка, утверждение, использование, заполнение, проверка актуальности, хранение, сохранность и т.д.) осуществляются ответственным персоналом без использования автоматизированных систем. Этот путь требует больших ресурсов для обеспечения функционирования такой системы документации и, соответственно, предполагает риски, связанные с актуализацией документов, а также для организации контроля со стороны руководства и оценки эффективности используемой системы работы с документами.

Второй путь позволяет снизить эти риски и решить множество проблем по организации надлежащей системы документации. Это внедрение *системы автоматизированного документооборота* системы управления качеством фармацевтического предприятия в соответствии с требованиями GMP (далее Система).

Задачи Системы

При разработке Системы были поставлены следующие задачи:

- 1) облегчение создания ФСК предприятия в соответствии с требованиями GMP;
- 2) обеспечение постоянной актуализации базы данных нормативно-правовой информацией;
- 3) обеспечение постоянной методической поддержки специалистов фармацевтического предприятия за счет периодического обновления методик и образцов документов фармацевтической системы качества;
- 4) автоматизация и методическая поддержка разработки, согласования и утверждения:
 - основных стандартов ФСК предприятия по GMP;
 - регламентирующих документов ФСК предприятия по GMP;
 - форм регистрирующих документов ФСК предприятия по GMP;
- 5) автоматизация документооборота регистрирующих документов ФСК предприятия;
- 6) автоматизированная проверка необходимости внесения изменений в нижестоящие документы при изменении вышестоящих.

Таким образом, назначение Системы уже с ранних этапов разработки заключалось в автоматизации работы со всеми типами документов, необходимых для создания, эксплуатации и актуализации ФСК предприятия в соответствии с требованиями GMP и разработанными на их основе локальными актами фармацевтического предприятия. Реализовать подобный функционал Системы средствами присутствующих на рынке программных продуктов в Российской Федерации не представлялось возможным, поскольку данные предложения не учитывают особенности производства лекарственных средств и требования правил GMP. Поэтому в Систему были включены функции работы с документами, характерные для разных классов систем [9].

Функции систем разных классов

Функции систем нормативно-правовой документации типа «Гарант» или «Консультант»

- Обновляемая база нормативно-правовой информации;
- редакции (версии) документов;
- ссылки между документами;
- поиск документов по тексту и ключевым словам (тегам).

Функции систем электронного документооборота и электронного архива

- Создание и редактирование документов;

- маршруты движения документов;
- поиск документов по реквизитам.

Функции систем управления предприятием

- Ввод и обработка документов, отражающих производственную и хозяйственную деятельность предприятия;
- поступление сырья и материалов;
- движение сырья и материалов по производственной цепочке;
- хранение и отгрузка готовой продукции.

Функции, не встречающиеся в типовых системах общего назначения

- Ведение результатов исследований и испытаний (подготовка досье на регистрацию);
- создание документов на основе шаблонов;
- средства контроля целостности и непротиворечивости нормативно-правовой информации;
- средства контроля параметров производственных процессов (промышленный регламент).

Работа внутри Системы

Все документы, с которыми предполагается работа внутри Системы, было решено сгруппировать в четыре блока, для каждого из которых были созданы свои средства работы (рис. 1).

128

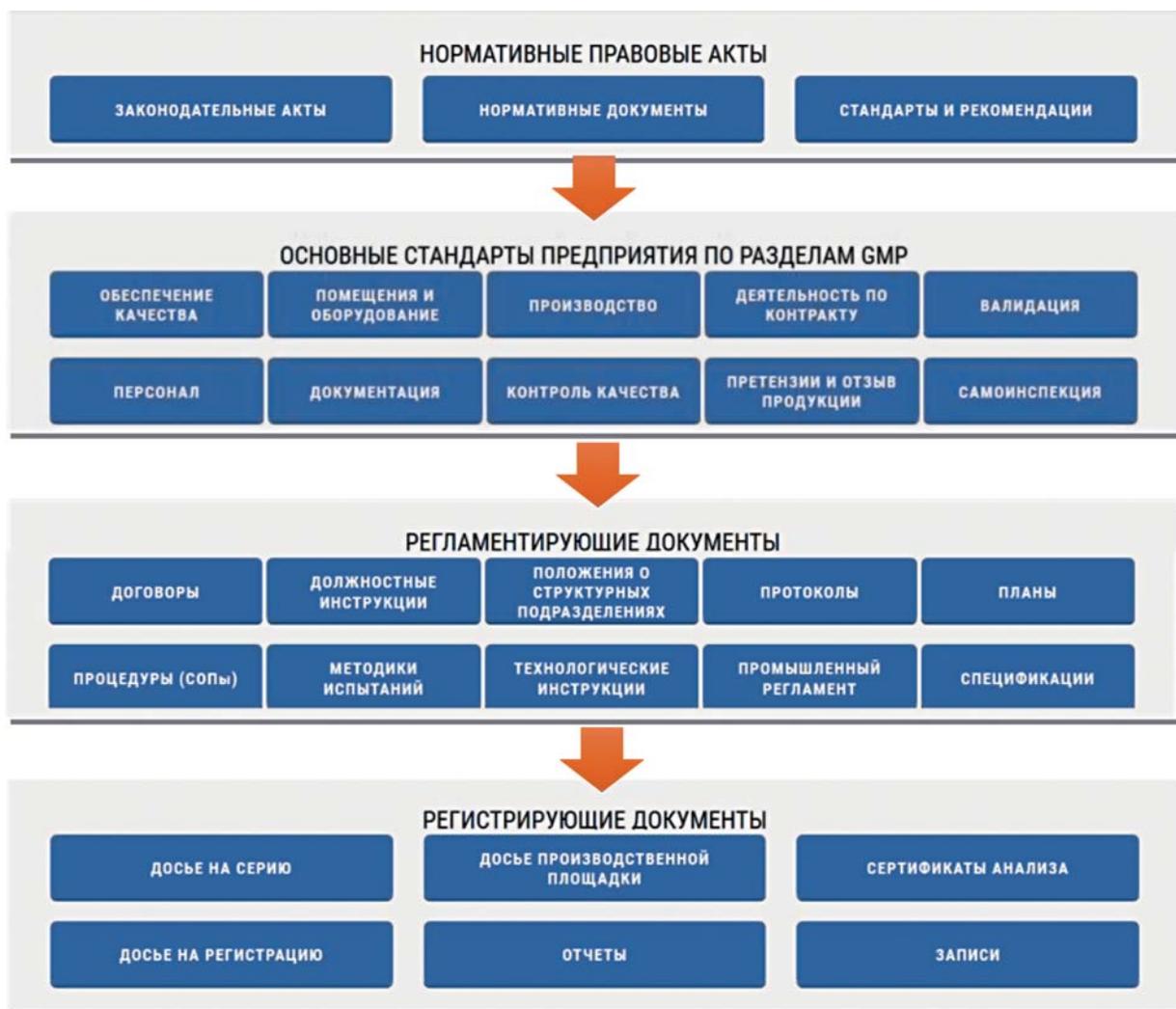


Рис. 1. Предлагаемая иерархия документов внутри Системы

Примечание. СОП — стандартные операционные процедуры.

Нормативные правовые акты

В качестве базового блока документов, необходимого на каждом фармацевтическом предприятии и формирующего требования и рекомендации к остальным документам, выступают нормативные правовые акты (НПА). В Системе предусмотрены обновляемая база всех НПА, используемых для организации ФСК, актуальные редакции (версии) документов, ссылки между документами, позволяющие более подробно изучить взаимосвязь и зависимости между документами. Введен традиционный для такого вида систем поиск документов по тексту и ключевым словам (тегам).

Работа с НПА осуществляется в режиме «только чтение» аналогично прочим системам нормативно-правовой информации. Блок внешних НПА содержит три банка информации:

- законодательные акты;
- нормативные документы;
- стандарты и рекомендации.

Все три банка содержат только документы, имеющие прямое отношение к фармацевтической отрасли в Российской Федерации.

Основные стандарты предприятия по разделам GMP

Следуя логике организации разделов правил GMP, вторым блоком предлагаемой Системы выступают основные стандарты предприятия по разделам GMP: персонал, документация, производство, технологический процесс, контроль качества, обеспечение качества, деятельность по контракту, валидация, претензии и отзыв продукции, самоинспекция, помещения, оборудование, склад. Данный подход позволяет перенести требования правил GMP в документально оформленные правила конкретного предприятия в виде соответствующих стандартов.

Для работы с этими документами можно использовать как все функции работы с НПА, так и дополнительные возможности:

- создание и редактирование, в том числе на основании поставляемых образцов;
- маршруты утверждения;

- ссылки между собой и на внешние НПА;
- контроль актуальности при изменении внешней нормативно-правовой информации и других регламентирующих документов;
- импорт в систему уже существующих на предприятии регламентирующих документов.

Регламентирующие документы

Требуемые для функционирования ФСК регламентирующие документы выделены в третий блок Системы, что позволяет логически связать данный блок с основными стандартами предприятия.

Регистрирующие документы

Документы, позволяющие вести регистрацию соблюдения требований Правил GMP, объединены в четвертом блоке — регистрирующие документы. Помимо перечисленных в Правилах документов в этот блок были включены такие сложноструктурированные документы, как досье производственной площадки и досье на регистрацию.

Система сочетает в себе функции электронного документооборота и электронного архива. Особую важность данной системы для пользователей представляют функции систем управления предприятием, ввод и обработка документов, отражающих производственную и хозяйственную деятельность предприятия. Для каждого блока документации были составлены типовые формы и шаблоны, упрощающие и ускоряющие переход к работе с автоматизированной ФСК.

Организационные аспекты построения Системы

Организационные аспекты построения Системы можно рассмотреть на примере работы с одним из ее блоков «Основные стандарты предприятия по разделам GMP» (рис. 2). Каждый блок содержит относящиеся к нему категории и документы, а также стандартное меню для работы с документами. Общими для всех документов являются следующие инструменты, оформленные в виде отдельных кнопок (рис. 3):

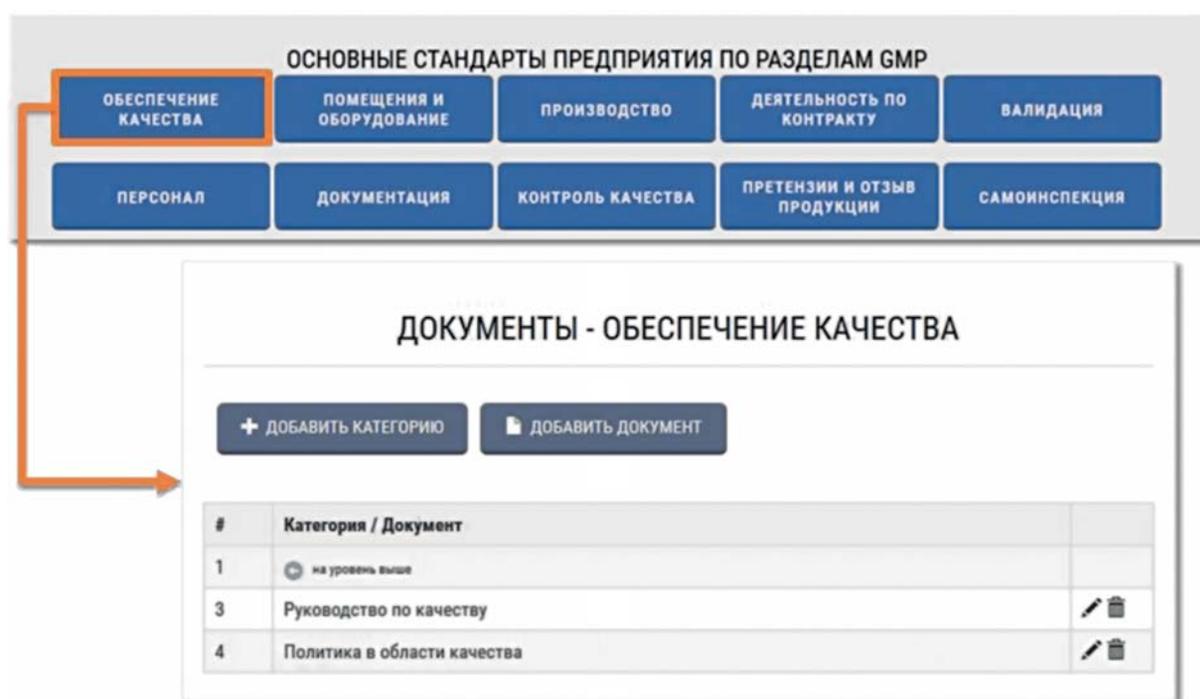
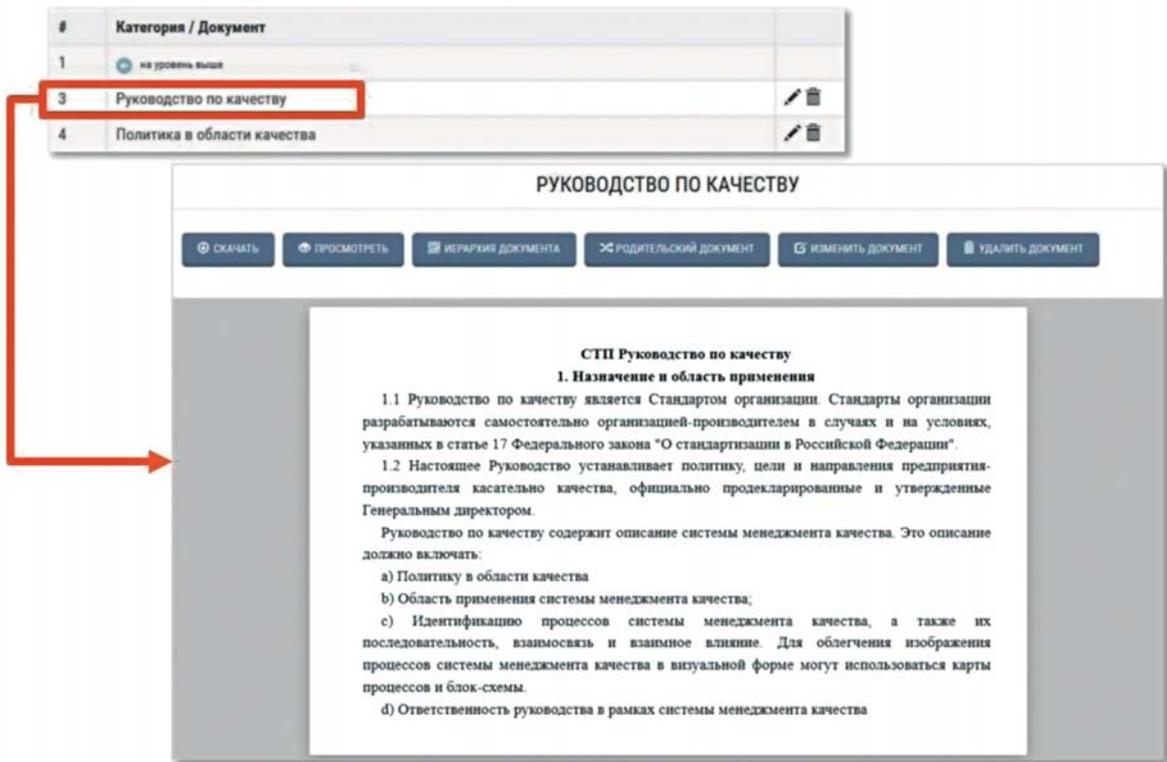


Рис. 2. Организационные аспекты построения Системы



130

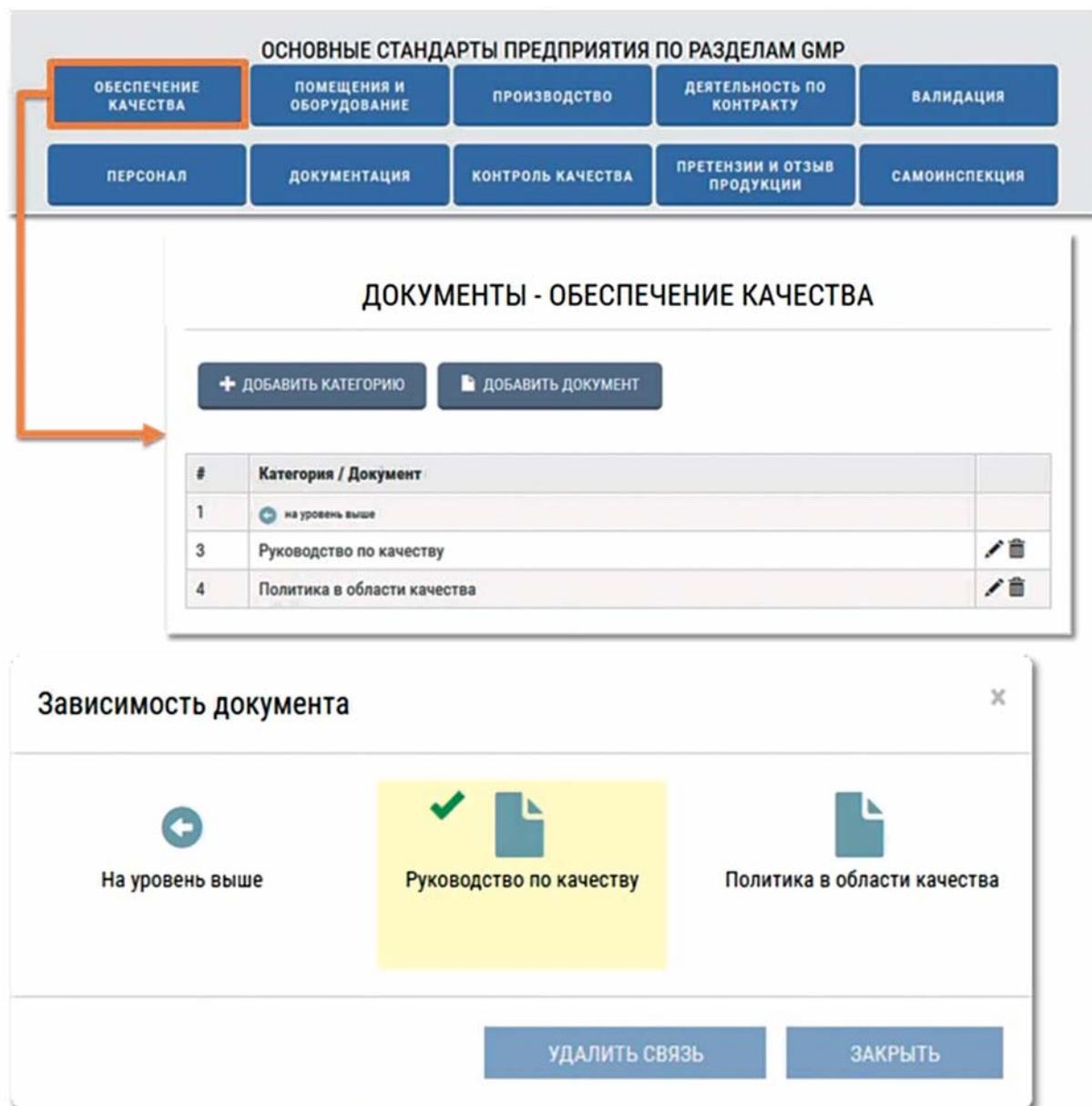
Рис. 3. Инструменты работы с документами

- «скачать»: позволяет загружать файл из Системы на компьютер для его сохранения и редактирования;
- «просмотреть»: позволяет просматривать документ внутри Системы без скачивания;
- «иерархия документа»: представляет иерархическую связь между родительскими и дочерними документами с возможностью перехода между ними (рис. 4);



Рис. 4. Иерархия документов

Примечание. ООК — отдел обеспечения качества, СОП — стандартные операционные процедуры.



131

Рис. 5. Родительский документ

- «родительский документ»: меню, позволяющее установить зависимость документа и привязать его к родительскому документу (рис. 5);
- «изменить документ»: открывает меню редактирования документа с возможностью установки категории, названия, даты утверждения, даты пересмотра, номера и версии документа, наименования предприятия, группы специалистов, разрабатывающих и согласующих данный документ и его краткое описание. Также предусмотрена функция согласования документа путем рассылки его согласующим специалистам (рис. 6);
- «удалить документ»: стирает документ из Системы.

Для быстрого поиска документов в Системе предусмотрен удобный поиск по ключевым словам и фразам (рис. 7). Сохранность конфиденциальной информации и разграничение прав доступа реализованы средствами меню «Безопасность» (рис. 8): пользователи Системы объединяются в группы и им присваиваются соответствующие роли, что позволяет гибко настроить разрешения для каждого сотрудника предприятия.

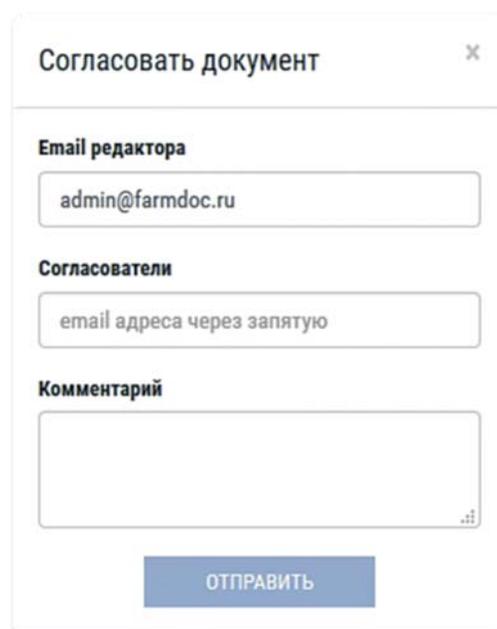


Рис. 6. Согласование документа

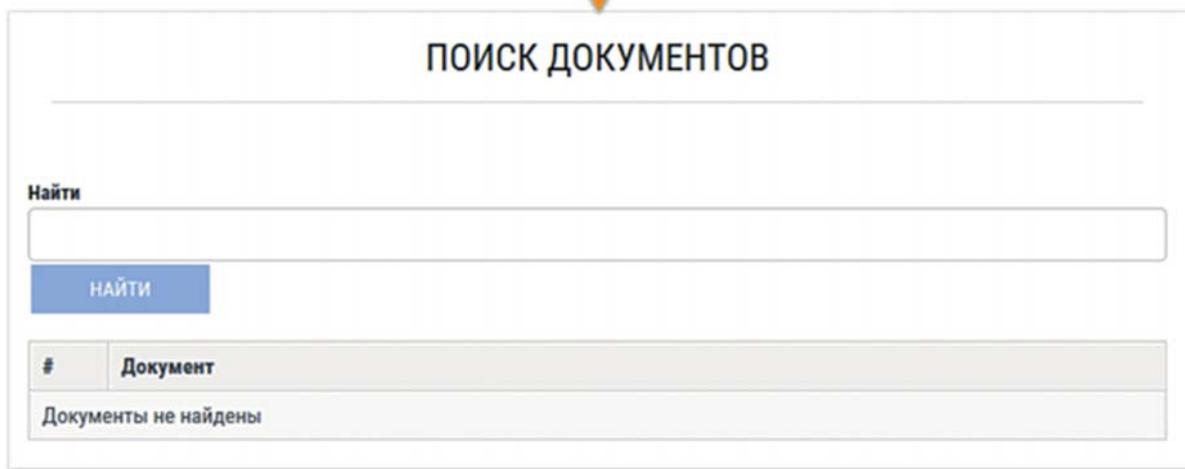
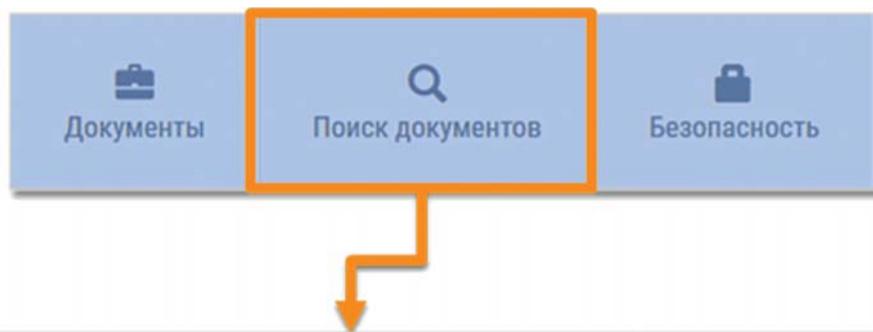


Рис. 7. Поиск документов

132

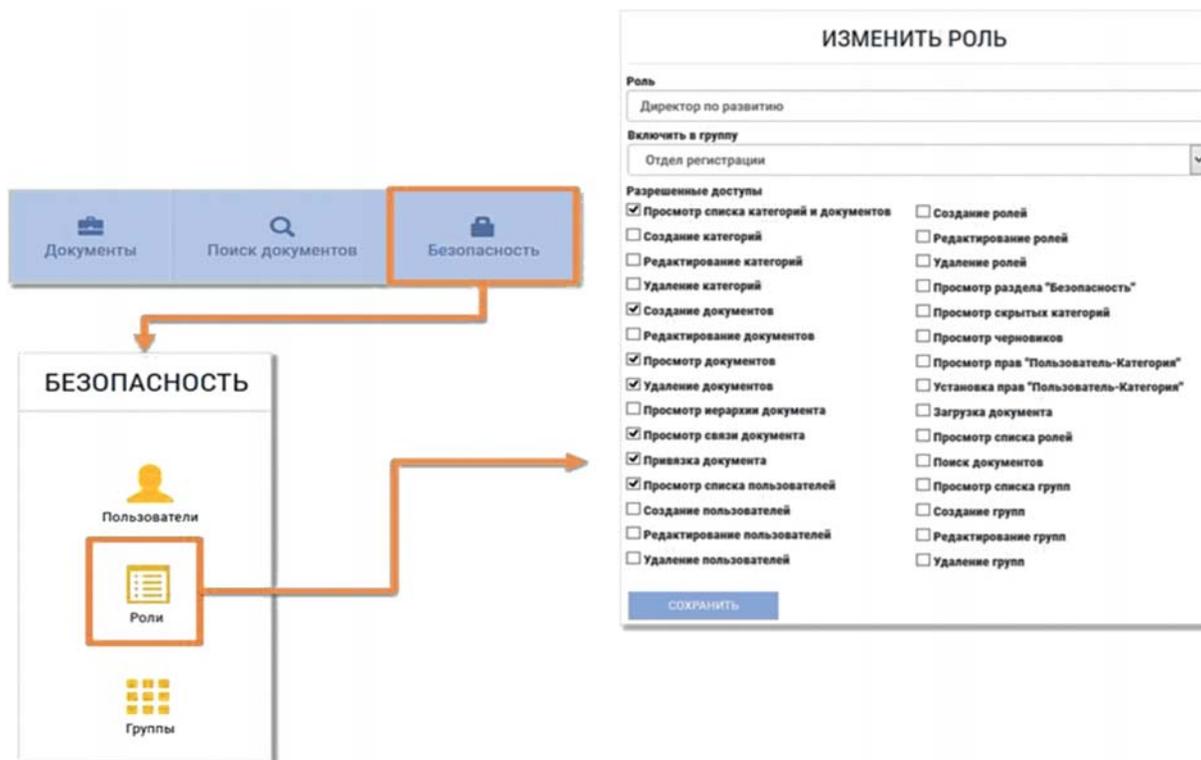


Рис. 8. Меню «Безопасность»

Заключение

По мнению разработчиков, Система, построенная с учетом изложенных требований, позволит более эффективно решать ряд важных задач, стоящих перед каждым фармацевтическим производством. Достижимая при этом систематизация документов ФСК предприятия позволит инспекторам оценить наличие

и степень внедрения ФСК на предприятии. Наряду с автоматизацией разработки/согласования/утверждения локальных актов производитель получает организацию системного аудита и контроля используемых локальных актов. Для персонала, использующего Систему, возможна организация обучения действующим локальным актам/должностным инструкциям. Экономическая эффективность применения Системы на

фармацевтическом предприятии достигается за счет создания юридически обоснованных локальных актов, сокращения сроков разработки и актуализации локальных актов, сокращения фонда оплаты труда и уменьшения риска выпуска некачественной продукции и возможных материальных потерь.

Источник финансирования

Исследование выполнено при финансовом обеспечении Минпромторга России в рамках открытого конкурса

от 30.09.2015 № 0173100009515000210, Лот № 3: НИР «Разработка методических рекомендаций по созданию типовых форм документов на фармацевтическом предприятии в соответствии с требованиями правил надлежащей производственной практики», Шифр «5.1 — Система качества-2015».

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Постановление Правительства РФ от 06 июля 2012 г. № 686 «Об утверждении Положения о лицензировании производства лекарственных средств» // *Российская газета*. 16 июля, 2012:(5833). [Russian Federation Government Regulation № 686 of 06 July 2012 «Ob utverzhdenii Polozheniya o litsenzirovanii proizvodstva lekarstvennykh sredstv». *Rossiiskaya gazeta*. 2012 July 16:(5833). (In Russ).]
2. Федеральный закон РФ от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» // *Российская газета*. 14 апреля, 2010:(5157). [Federal Law of Russian Federation № 61-FZ of 12 April 2010 «Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv». *Rossiiskaya gazeta*. 2010 apr 14:(5157). (In Russ).]
3. Федеральный закон РФ от 04 мая 2011 г. № 99-ФЗ «О лицензировании отдельных видов деятельности» // *Российская газета*. 6 мая, 2011:(5473). [Federal Law of Russian Federation № 99-FZ of 04 May 2011 «O litsenzirovanii otdel'nykh vidov deyatel'nosti». *Rossiiskaya gazeta*. 2011 may 06:(5473). (In Russ).]
4. Федеральный закон РФ от 29 июня 2015 г. № 162-ФЗ «О стандартизации в Российской Федерации» // *Российская газета*. 3 июля, 2015:(6715). [Federal Law of Russian Federation № 162-FZ of 19 June 2015 «O standartizatsii v Rossiiskoi Federatsii». *Rossiiskaya gazeta*. 2015 July 3:(6715). (In Russ).]
5. Федеральный закон РФ от 27 декабря 2002 г. № 184-ФЗ «О техническом регулировании» // *Российская газета*. 31 декабря, 2002:(245). [Federal Law of Russian Federation № 184-FZ of 27 December 2002 «O tekhnicheskome regulirovanii». *Rossiiskaya gazeta*. 2002 december 31:(245). (In Russ).]
6. Приказ Минпромторга России от 14 июня 2013 г. № 916 (ред. от 18.12.2015) «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики» [Order of the Ministry of Industry and Trade of Russia № 916 from 14 June 2013 «Ob utverzhdenii Pravil nadlezhashchei proizvodstvennoi praktiki». (In Russ).]. Доступно по: http://minpromtorg.gov.ru/common/upload/files/docs//Prikaz_Minpromtorga_Rossii_ot_14_06_2013_N_916_red_ot_18_12_2015.docx. Ссылка активна на 20.04.2017.
7. Береговых В.В., Пятигорская Н.В., Аладышева Ж.И., и др. *Системный подход к регистрации лекарственных средств в России и за рубежом*. — М.: ПАМН; 2013. — 282 с. [Beregovykh VV, Pyatigorskaya NV, Aladysheva ZhI, et al. *Sistemnyi podkhod k registratsii lekarstvennykh sredstv v Rossii i za rubezhom*. Moscow: RAMS; 2013. 282 p. (In Russ).]
8. Береговых В.В., Пятигорская Н.В., Аладышева Ж.И., и др. *Организация производства и контроля качества лекарственных средств*. — М.: ПАМН; 2013. — 647 с. [Beregovykh VV, Pyatigorskaya NV, Aladysheva ZhI, et al. *Organizatsiya proizvodstva i kontrolya kachestva lekarstvennykh sredstv*. Moscow: RAMS; 2013. 647 p. (In Russ).]
9. Пятигорская Н.В., Беляев В.В., Пятигорский А.М., и др. Интеграция электронного документооборота на фармацевтическом предприятии и регистрации лекарственных средств // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. — 2015. — №11 — С. 244–250. [Pyatigorskaya NV, Belyaev VV, Pyatigorskii AM, et al. Integratsiya elektronnoho dokumentooborota na farmatsevticheskom predpriyatii i registratsii lekarstvennykh sredstv. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv*. 2015;(11):244–250 (In Russ).]

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Пятигорская Наталья Валерьевна, доктор фармацевтических наук, профессор, профессор кафедры промышленной фармации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России
Адрес: 117418, Москва, Нахимовский проспект, д. 45, **тел.:** +7 (499) 128-57-55, **e-mail:** osipova-mma@list.ru,
SPIN-код: 8128-1725, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-4901-4625>

Береговых Валерий Васильевич, доктор технических наук, профессор, заведующий кафедрой промышленной фармации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России
Адрес: 117418, Москва, Нахимовский проспект, д. 45, **тел.:** +7 (499) 128-57-55, **e-mail:** beregovykh@ramn.ru,
SPIN-код: 5940-7554, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-0210-4570>

Аладышева Жанна Игоревна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры промышленной фармации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России
Адрес: 117418, Москва, Нахимовский проспект, д. 45, **тел.:** +7 (499) 128-27-55, **e-mail:** zhaladysheva@gmail.com,
SPIN-код: 8088-3052, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-2441-3542>

Беляев Василий Викторович, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры промышленной фармации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России
Адрес: 117418, Москва, Нахимовский проспект, д. 45, **тел.:** +7 (499) 128-27-55, **e-mail:** belyaev-mma@yandex.ru,
SPIN-код: 6311-9350, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-3011-9390>

Мешковский Андрей Петрович, доцент кафедры промышленной фармации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России
Адрес: 117418, Москва, Нахимовский проспект, д. 45, **тел.:** +7 (499) 128-27-55, **e-mail:** meshkovskij@mail.ru,
SPIN-код: 2185-9012, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-6016-3237>

Пятигорский Александр Михайлович, ЗАО «Р-Фарм», Дирекция по качеству, аудитор
Адрес: 119421, Москва, Ленинский проспект, д. 111Б, **тел.:** +7 (495) 956-79-37, **e-mail:** apyatigorsky@yandex.ru,
SPIN-код: 3852-4330, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-6671-5832>