



جزوه آموزش عمومی GMP

(Good Manufacturing Practice)



تهیه کننده: مهندس مهدوی نسب	ویرایش کننده: مهندس شبانی	تصویب کننده: دکتر شریفیان
سمت: کارشناس واحد تضمین کیفیت	سمت: سرپرست آموزش و مستندات	سمت: مدیر تضمین کیفیت



شماره صفحه	عنوان
۲	مقدمه
۳	تعاریف
۴	کلیات
۵	۱- سیستم کیفیت دارویی (Pharmaceutical Quality System) عملیات خوب ساخت (GMP)
۸	۲- پرسنل (Personnel)
۱۰	۳- ساختمان و دستگاه ها (Premises and Equipment)
۱۲	۴- مستندات و مستندکردن (Documentation)
۱۳	۵- تولید (Production)
۱۳	۶- کنترل کیفیت (Quality Control)
۱۳	۷- ساخت و آنالیز قراردادی (Outsourced Activities)
۱۴	۸- شکایات و فراخوان (جمع آوری) محصول (Complaints and Product Recall)
۱۴	۹- خود بازرسی (Self Inspection)
۱۴	مراجع

مقدمه

سازندگان فرآورده های دارویی می بایست محصولات دارویی را بگونه ای تولید نمایند تا اطمینان حاصل شود که برای استفاده مورد نظر مناسب بوده و ضمن انطباق با پروانه محصول ، بیماران را در معرض خطرات ناشی از نامناسب بودن دارو از جنبه های ایمنی، کیفیت و کارایی، قرار نمی دهند. در یک شرکت داروسازی، مدیریت ارشد (مدیر عامل)، مسوول دستیابی به چنین اهداف کیفیتی بوده و نیازمند همکاری و تعهد کلیه پرسنل آن شرکت در واحدهای مختلف و در تمامی سطوح شغلی و نیز همکاری و تعهد تامین کنندگان مواد اولیه دارویی و شرکت های پخش و توزیع کننده فرآورده ها و محصولات دارویی می باشد.

تعاریف :

- **بچ (Batch = سری ساخت)**
مقدار مشخصی از مواد اولیه و مواد بسته بندی که در یک فرآیند یا چند سری فرآیند، فرآوری شده و انتظار می رود که همگن و هموزن باشند.
- **بچ رکورد یا سابقه بچ (BR)**
به تمام مستندات مربوط به مراحل ساخت یک محصول نهایی اطلاق می شود.
- **محصول بینابینی (Intermediate Product)**
محصولی که تا حدودی فرایندهای ساخت بر روی آن انجام شده و باید مراحل بعدی ساخت روی آن انجام گیرد تا به محصول بالک تبدیل گردد.
- **محصول بالک (Bulk Product)**
محصولی که تمامی فرایندهای ساخت بجز بسته بندی نهایی بر روی آن انجام شده است.
- **ایرلاک یا هوا بند (Air lock)**
فضای بسته ای که دارای دو درب یا بیشتر بوده و بین دو یا چند اتاق یا فضا یا بخش با کلاسهای تمیزی متفاوت، تعبیه می شود که سبب کنترل جریان هوا در هنگام ورود بین آنها می شود. طراحی ایرلاک باید بگونه ای باشد که درب ها بطور همزمان باز نشوند.
- **برچسب زنی یا لیبل گذاری (Labeling)**
برای شناسایی مواد و یا تشخیص مراحل فرایند ساخت یا تعیین وضعیت مواد، محصولات، دستگاه ها و تجهیزات استفاده می گردد که شامل نام ماده، شماره بچ، اندازه بچ، مقدار، مرحله پروسه، تاریخ و امضاء و غیره می باشد.
- **اتاق تمیز (Clean room)**

اتاقی که از نظر شرایط محیطی مانند دما، رطوبت، آلودگی ذره ای (پارتیکل) و آلودگی میکروبی (میکروارگانیسمها)، کنترل شده است.



• منابع آلودگی در اتاقهای تمیز (Source of Contamination)

بطور کلی منابع آلودگی شامل پرسنل، محیط، مواد، هوا، دستگاه ها و تجهیزات مورد استفاده، فرایندهای ساخت، ظروف و اقلام بسته بندی می باشد.

• آلودگی متقابل (Cross Contamination)

به آلوده شدن مواد اولیه یا محصولات بینابینی یا محصولات نهایی با مواد اولیه یا محصولات دیگر در خلال فرایند ساخت اطلاق می شود.

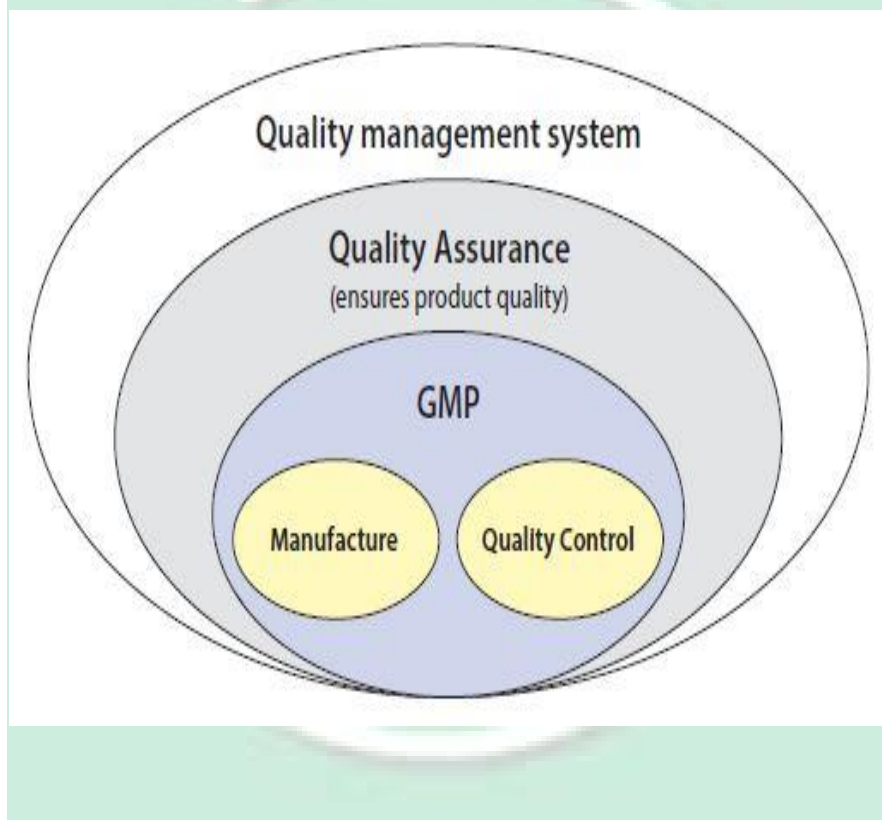
کلیات :

اصول ۹ گانه GMP برطبق راهنمای PIC/S (انجمن همکاری بازرسین دارویی) شامل موارد زیر می باشد:

- ۱- سیستم کیفیت دارویی (Pharmaceutical Quality System)
- ۲- پرسنل (Personnel)
- ۳- ساختمان و دستگاه ها (Premises and Equipment)
- ۴- مستندات و مستندکردن (Documentation)
- ۵- تولید (Production)
- ۶- کنترل کیفیت (Quality Control)
- ۷- فعالیتهای برون سپاری شده یا قراردادی (Outsourced Activities)
- ۸- شکایات و فراخوان (جمع آوری) محصول (Complaints and Product Recall)
- ۹- خود بازرسی (Self Inspection)

۱- سیستم کیفیت دارویی (تضمین کیفیت)

برای رسیدن موثر و قابل اعتماد به چنین اهداف کیفی، می بایست یک سیستم کیفیت دارویی (تضمین کیفیت) که دربرگیرنده عملیات خوب ساخت (GMP) و مدیریت ریسک های کیفی بوده ، به صورت جامع، طراحی و به صورت مناسبی اجرا و به کار گرفته شده ، ایجاد گردد.





۱-۱- عملیات خوب ساخت (GMP)

GMP، قسمتی از سیستم مدیریت کیفیت است که اطمینان می دهد محصولات دارویی همیشه و همواره بر اساس استانداردهای کیفی، تولید و آزمایش (کنترل) شده اند و جهت استفاده مورد نظر مناسب می باشند.

GMP هم شامل تولید می شود و هم شامل آزمایشگاه.

اصول اساسی GMP شامل موارد زیر است:

۱-۱-۱- کلیه فرایندها و روشهای ساخت(شامل فرایندهای تحویل مواد اولیه و قرنطینه، انبارش و توزین، تولید، آنالیز و کنترل، توزیع و پخش و غیره) بخوبی و بطور واضح، تعریف شده اند و بصورت مدون و برنامه ریزی شده و در سایه ای از تجربه ، بازنگری می گردند و نشان می دهند که همواره قادر به ساخت محصولات دارویی با کیفیت و منطبق با مشخصات از پیش تعیین شده می باشند.

۱-۱-۲- فرایندهای ساخت، معتبر شده و تغییرات مهم فرایندها، مدیریت و کنترل می شوند.

۱-۱-۳- امکانات لازم و ضروری برای GMP که شامل موارد زیر است، فراهم شده باشد:

۱-۱-۳-۱- پرسنل و کارکنان ذی صلاح و خوب آموزش دیده

۱-۱-۳-۲- ساختمان و فضاهای کافی و مناسب

۱-۱-۳-۳- دستگاه ها و تجهیزات و خدمات مناسب

۱-۱-۳-۴- مواد، ظروف و برچسب های صحیح و مناسب

۱-۱-۳-۵- روشها و دستورالعمل های تایید شده توسط سیستم تضمین کیفیت

۱-۱-۳-۶- انبارش و نگهداری و حمل و نقل مناسب



۱-۱-۴- روشها و دستورالعملها در یک فرمت رسمی (روش اجرایی استاندارد: SOP) و بصورت کاملا واضح و به دور از هرگونه ابهام و بر مبنای امکانات شرکت، بصورت کتبی تهیه گردیده اند.

۱-۱-۵- روشها و دستورالعملها بخوبی و توسط پرسنل خوب آموزش دیده، اجرا می شوند.

۱-۱-۶- کلیه نتایج در حین ساخت، بصورت دستی یا سیستمی ثبت می گردند که نشان می دهند کلیه مراحل لازم تعریف شده در دستورالعملها و روشهای اجرایی استاندارد (SOP)، واقعا انجام شده اند و محصول از نظر کمیت و کیفیت مطابق با انتظارات است.

۱-۱-۷- هر گونه انحرافی از استاندارد، بصورت کامل ثبت شده و با هدف ریشه یابی مشکلات، مورد تحقیق و بررسی قرار گرفته و اقدامات اصلاحی و پیشگیرانه مناسب انجام می گردد.

۱-۱-۸- نتایج ساخت، در یک فرم و قالب جامع و کامل (بج رکورد: BR) که نشان دهنده کلیه اطلاعات و مستندات و تاریخچه قابل ردیابی یک بج می باشد، ثبت و نگهداری می گردند.

۱-۱-۹- نحوه توزیع و پخش محصولات بگونه ایست که هرگونه ریسک کیفی متوجه محصول را به حداقل می رساند.

۱-۱-۱۰- سیستمی در شرکت، جهت ریکال و جمع آوری محصولات از پخش و بازار موجود می باشد.

۱-۱-۱۱- شکایات از محصولات مورد ارزیابی و بررسی قرار گرفته و درخصوص ریشه و علل عیوب کیفی تحقیق گردیده و اقدامات و تمهیدات لازم درخصوص محصولات معیوب و پیشگیری از وقوع مجدد، انجام می گیرد.

۲- پرسنل / کارکنان (Personnel)

۱-۲- ساخت صحیح محصولات و فرآورده های دارویی وابسته به پرسنل و کارکنان یک شرکت می باشد. از این جهت می بایست پرسنل با صلاحیت مناسب که کلیه وظایف محوله را انجام می دهند، بکار گرفته شوند.

۲-۲- وظایف و مسوولیت های محوله به هر فردی می بایست بصورت واضح و روشن فهمانده شده و ثبت گردند.

۳-۲- کلیه پرسنل می بایست نسبت به اصول GMP آگاهی کافی داشته و آموزش های اولیه و نیز آموزش های مستمر را در این خصوص و همچنین آموزش های لازم درخصوص رعایت بهداشت فردی و مسوولیت های محوله، دریافت نمایند.

۴-۲- پرسنل کلیدی



۵-۲- بهداشت پرسنل

- ۵-۲-۱- کلیه پرسنل در هنگام استخدام می بایست تحت معاینات پزشکی قرار گیرند .
- ۵-۲-۲- مشکلات سلامتی پرسنل که می تواند بر روی کیفیت محصول اثر گذارند، می بایست به اطلاع سرپرستان و مدیران مربوطه برسد .
- ۵-۲-۳- بعد از انجام معاینات پزشکی اولیه، می بایست در زمان لازم، معاینات مربوط به سلامت شغلی و شخصی پرسنل انجام گیرند.
- ۵-۲-۴- هیچ فرد بیماری با داشتن بیماری عفونی یا داشتن زخمهای باز بر روی پوست بدن نمی بایست در ساخت محصولات دارویی بکار گرفته شود.
- ۵-۲-۵- می بایست هر فردی که به مناطق ساخت(تولید، انبار، آزمایشگاه و ...) وارد می شود، لباسهای مخصوص و محافظ متناسب با فعالیتهایی که انجام می دهد، بپوشد.(پوشش پرسنل مطابق با دستورالعمل تصویری الصاق شده در ابتدای هر بخش می باشد).
- ۵-۲-۶- خوردن، آشامیدن، جویدن آدامس، سیگار کشیدن ، نگهداری غذا، نوشیدنی، دخانیات یا داروهای شخصی در بخشهای تولید و انبار ممنوع می باشد. بطور کلی هرگونه رفتار غیر بهداشتی داخل بخشهای ساخت یا سایر بخشهایی که میتواند تاثیر منفی روی کیفیت محصول بگذارد ، ممنوع می باشد. در صورت مصرف داروی خاصی در زمان کار ، بایستی داروی خود را به سرپرست مربوطه تحویل دهد.
- ۵-۲-۷- از تماس مستقیم دستهای اپراتور با محصول روباز و نیز هر قسمتی از دستگاهها که در تماس مستقیم با محصول می باشند، اجتناب گردد.
- ۵-۲-۸- پرسنل می بایست حتما قبل از ورود به بخشهای تولید، انبار و آزمایشگاه، گوش و بینی خود را تمیز کرده و از سرویس بهداشتی استفاده نموده و دستهای خود را با استفاده از مایع صابون و آب بشویند.

- ۲-۵-۹- قبل از استفاده از دستکش، حتما می بایست دستها، تمیز(شستشو با آب و صابون یا ضدعفونی کردن آنها با محلولهای ضدعفونی کننده دست) شده باشند.
- ۲-۵-۱۰- دوش گرفتن و خوردن آب، ذرات بدن و دهان را کاهش می دهد.

۲-۵-۱۱- نحوه صحیح شستشوی دست



۳- ساختمان و دستگاه ها (Premises and Equipment)

ساختمان و دستگاه ها در شرکت های داروسازی باید به گونه ای جانمایی، طراحی، ساخته، اصلاح و تعدیل و حفظ و نگهداری شوند که مناسب عملیاتی باشند که باید انجام دهند. طراحی و چیدمان آنها باید به هدف به حداقل رساندن خطرات ناشی از اشتباهات کمک نموده و همچنین امکان تمیزکاری و حفظ و نگهداری موثر را فراهم نماید تا از آلودگی متقابل، تجمع گرد و کثیفی و بطور کلی هر گونه اثر سوء روی کیفیت محصول، اجتناب شود.



۱-۳- منطقه بندی یا زون بندی (Zoning) در کارخانجات داروسازی

بطور کلی در شرکتهای داروسازی مناطق سه گانه زیر از نظر سطح تمیزی، قابل تقسیم بندی می باشند:

۱-۱-۳- منطقه سیاه (Black Zone)

شامل مناطقی است که ارتباط با فضای بیرون از کارخانه دارند که در آنجا از لباسهای شخصی استفاده می شود. مانند مناطق اداری، ورودی رختکن تعویض لباس، توالتها و دستشویی ها و غیره.

۲-۱-۳- منطقه سفید (White Zone)

منطقه تمیز و تحت کنترل بوده که جهت ورود به آن نیازمند پوشش ویژه آن منطقه و تعویض لباس و ایرلاک ورودی می باشد. بطور کلی، هر منطقه ای که مواد اولیه، اقلام بسته بندی اولیه، محصول بینابینی، محصول بالک و یا محصول نهایی در معرض مستقیم با محیط قرار می گیرند، شامل منطقه سفید می شوند. منطقه سفید شامل بخشهای استریل (تزریقی و قطره چشمی) و غیر استریل (جامدات، نیمه جامدات، شربت و اسپری بینی) می باشد. بطور کلی در بخشهای تولید محصولات استریل، کلاس بندی اتاقهای تمیز بر اساس سطح تمیزی، بصورت زیر می باشد:

نوع فعالیت	کلاس
منطقه ای برای عملیات با ریسک بالا مانند منطقه پرکنی (فیلینگ)	A
محیط پیرامون منطقه ی با کلاس A	B
مناطق تمیز جهت انجام عملیات با ریسک کمتر	D و C

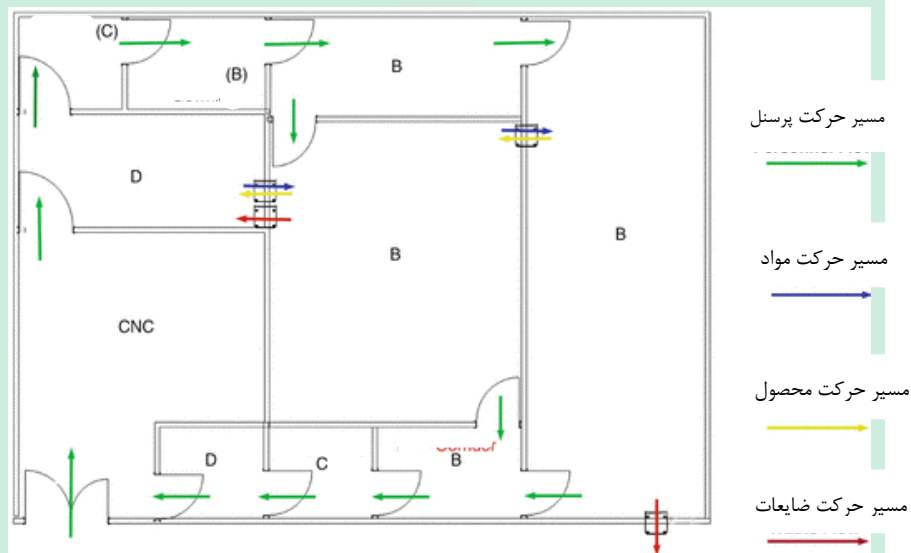
عموما، در بخشهای ساخت محصولات غیر استریل، از مناطق با کلاس D، استفاده می گردد.

۳-۱-۳- منطقه خاکستری (Gray Zone) یا CNC

حد فاصل بین مناطق سیاه و سفید می باشد مانند راهروهای تولید یا انبار، مناطق بسته بندی ثانویه و غیره که جهت تردد در آنها، از پوشش عمومی این منطقه استفاده می گردد.

۲-۳- جریان (فلو) حرکت پرسنل (Personnel Flow)

بطور کلی در کارخانجات داروسازی، مسیر حرکت و رفت و آمد پرسنل می بایست از مسیر حرکت مواد اولیه و محصول مجزا باشد. در شکل زیر مسیر حرکت پرسنل، مواد، محصول و ضایعات مشخص شده است.



۴- مستندات و مستندکردن (Documentation)

۴-۱- مستند سازی کتبی و واضح از اشتباهات ناشی از ارتباطات شفاهی جلوگیری نموده ، ضمناً اجازه ردیابی را فراهم می سازد. مستندات (سوابق) باید عاری از اشتباه بوده و بصورت کتبی و خوانا موجود باشند.

۴-۲- ثبت و ایجاد سابقه باید در زمان انجام یک فعالیت صورت گیرد. مستندات باید حداقل یک سال بعد از تاریخ انقضاء محصول نهایی نگهداری شوند.

۴-۳- از لاگ بوک ها (دفترچه ها و فرمهای ثبت) می بایست برای ثبت نتایج آنالیز مهم و ضروری، ثبت نتایج دستگاه ها و تجهیزات تولید و انبار و نیز ثبت عملیاتی که در



اتاقهای تولید و انبار صورت می گیرد ، با رعایت ترتیب زمانی انجام فعالیت، استفاده گردد که شامل ثبت تاریخ و نام و امضای فرد انجام دهنده این عملیات می باشد.

۴- کلیه مستندات فقط با خودکار آبی تکمیل گردد و در صورت نیاز به تصحیح نوشتار ، به هیچ عنوان از لاک غلط گیر ، تیغ و ... استفاده نگردد. کافی است روی عدد یا نوشته غلط خط کشیده و صحیح آن را بالای آن نوشته و امضا گردد.

۵- تولید (Production)

فعالیت های تولیدی باید از روش های کتبی (SOP) کاملاً واضح و روشن تبعیت کنند، فعالیت های تولیدی باید منطبق بر اصول عملیات خوب ساخت (GMP) بوده تا محصول حاصل از کیفیت لازم برخوردار بوده و منطبق با پروانه بازار و پروانه بهره برداری باشد.

۶- کنترل کیفیت (Quality Control)

کنترل کیفیت درگیر فعالیت هایی مثل نمونه برداری ، تعیین مشخصات ، آزمایش کردن و همچنین سازمان دهی ، مستند سازی و آزاد سازی می باشد تا اطمینان حاصل شود که کلیه آزمایش های لازم و مرتبط انجام شده و هیچ ماده ای برای استفاده و هیچ محصولی برای فروش تایید نمی شود مگر کیفیت آن قابل قبول باشد. استقلال واحد کنترل کیفیت از واحد تولید جهت عملکرد رضایت بخش واحد کنترل کیفیت، یک امر اساسی است.

۷- فعالیتهای برون سپاری شده یا قراردادی (Outsourced Activities)

هرگونه فعالیت برون سپاری شده (قراردادی) منطبق با اصول GMP، باید به درستی تعریف ، موافقت و کنترل شود تا از هرگونه سوءتفاهم که منجر به تولید محصول یا فعالیتی با کیفیت نامناسب گردد ، جلوگیری شود. باید بین کارفرما (صاحب پروانه) و مجری (شرکت داروسازی سازنده) یک قرارداد کتبی که به روشنی وظایف هر طرف را مشخص می کند، وجود داشته باشد .



۸- شکایت و جمع آوری محصول (Complaints and Product Recall)

باید کلیه شکایات و اطلاعات مربوط به یک محصول احتمالا معیوب بر اساس یک روش کتبی (SOP)، به دقت بررسی و ارزیابی شود. بمنظور آمادگی برای کلیه موارد احتمالی لازم است یک سیستم جمع آوری سریع و موثر از بازار (RECALL) برای محصولات قطعا یا احتمالا معیوب وجود داشته باشد.

۹- خود بازرسی (Self Inspection)

خود بازرسی به منظور پایش اجرا و پایش انطباق با اصول GMP به قصد پیشنهاد دادن اقدامات اصلاحی / پیشگیرانه، لازم است در فواصل زمانی مشخص و با یک برنامه ریزی از قبل ترتیب داده شده، بصورت مستقل توسط پرسنل با کفایت انجام شود.

مراجع:

- 1- PIC/S: GUIDE TO GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS – PE 009-14 (Part I) -1 July 2018.
- 2- PIC/S: GUIDE TO GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS ANNEXES – PE 009-14 (Annex I) -1 July 2018.

۳- کتاب داروسازی صنعتی: جلد چهارم – تالیف دکتر مهدی زاده