

# آشنایی با اصول عملیات خوب آزمایشگاهی (GLP)

انتشارات زیست فناوری  
ناشر تخصصی کتب علوم زیست فناوری کشور



۳	بخش اول - مقدمه
۳	۱-۱ چگونگی پیدایش قوانین GLP
۴	۱-۲ تاریخچه قوانین GLP
۴	۱-۳ معرفی GLP و کاربردهای آن
۶	۱-۴ اهداف GLP
۶	۱-۵ مزایای GLP
۷	۱-۶ معایب GLP
۹	بخش دوم - فرایند توسعه داروی جدید
۹	۲-۱ جایگاه GLP در چرخه عمر دارو
۱۰	۲-۲ نقش مطالعات پیش بالینی در فرایند توسعه داروی جدید
۱۳	۲-۳ خلاصه‌ای از مراحل پس از GLP در فرایند توسعه دارو
۱۵	بخش سوم - شرح قوانین GLP
۱۵	۳-۱ FDA GLP
۳۹	۳-۲ WHO GLP
۳۹	۳-۲-۱ دسته‌بندی قوانین GLP بر اساس سازمان بهداشت جهانی (WHO)
۴۱	۳-۳ OECD GLP
۴۴	۳-۳-۱ دسته‌بندی اصول GLP بر اساس سازمان همکاری و توسعه اقتصادی (OECD)
۴۷	۳-۴ GLP ایران
۶۸	۳-۴-۱ پیوست‌های اطلاعاتی
۷۲	۳-۴-۲ بازرسی و صدور گواهی GLP
	۳-۴-۳ چک‌لیست ارزیابی عملیات خوب آزمایشگاهی در آزمایشگاه‌های همکار و مجاز به استناد ماده‌ی
۷۲	آیین‌نامه
۹۱	۳-۵ اشاره‌ای به کشورهایی با الزامات GLP متفاوت
۹۳	بخش چهارم - مقایسه قوانین GLP
۹۳	۴-۱ مقایسه‌ی قوانین GLP در FDA و EPA
۹۵	۴-۲ قوانین FDA GLP در مقابل OECD GLP
۹۷	۴-۳ مقایسه‌ی استاندارد ISO/IEC 17025 و اصول GLP
۹۷	۴-۳-۱ دامنه‌ی کاری
۹۸	۴-۳-۲ الزامات مشابه در ISO 17025 و GLP
۹۸	۴-۳-۳ الزامات متفاوت ISO 17025 و GLP
۹۸	۴-۳-۴ مقایسه تفاوت در آیتم‌های دو سیستم ISO 17025 و FDA GLP
۹۹	منابع

## پیشگفتار

لازمه‌ی انجام فعالیت‌های آزمایشگاه غیربالیبی و تحقیقاتی و همچنین فرایندهای مطالعاتی که منجر به تولید یک محصول در حوزه‌ی سلامت می‌شود، نیازمند رعایت پروتکل‌ها و استانداردهایی است که از نظر کیفیت، منافع سلامت مصرف‌کنندگان را تضمین می‌کند. GLP مجموعه دستورالعمل‌هایی است که موجب حفظ یکپارچگی و کیفیت داده‌های آزمایشگاهی می‌شود. عملیات خوب آزمایشگاهی سیستم تضمین کیفیت است که شامل الزامات و مراحل مدیریت برای برنامه‌ریزی، انجام، نظارت، ضبط، آرشیو و گزارش مطالعات بهداشتی و ایمنی محیطی به‌غیر از مطالعات بالینی است. به بیان دیگر GLP یکپارچگی، ثبات، قابل‌اعتماد بودن، امکان انجام مجدد، تمامیت و کیفیت تست‌های ایمنی غیربالیبی را در سازمان‌ها و آزمایشگاه‌های تحقیقاتی تضمین می‌کند. اهداف جامع‌تر سیستم GLP تأمین کیفیت و کسب اطمینان است که این دو اصل، پیش‌شرط شناخت متقابل داده‌های آزمون قابل‌اطمینان مواد شیمیایی صنعتی، محصولات آرایشی، سموم دفع آفات، محصولات پزشکی انسانی و دامپزشکی، مواد افزودنی غذایی، مواد افزودنی خوراک و مواد شیمیایی صنعتی هستند و شامل مطالعات مربوط به آزمایش‌های فیزیکی، شیمیایی، سم‌شناسی و اکوتوکسیکولوژیکی، آماده‌سازی‌ها و مواد شیمیایی طبیعی یا مصنوعی موجود در آن‌ها، مواد یا ارگانوسم‌هایی با منشأ بیولوژیکی است.

از دیگر اهداف GLP، جلوگیری از تکرار آزمایش‌های غیرضروری، حمایت از حیوانات آزمایشگاهی با رعایت اصول حفاظت از آن‌ها، جلوگیری از اتلاف وقت و منابع با اطمینان از این موضوع که کیفیت داده‌های آزمایش برای تعیین تأثیرات مواد شیمیایی و محصولات بر سلامتی و محیط‌زیست، قابل‌مقایسه و قابل‌قبول در میان کشورها است. مستندسازی تمام داده‌ها در طول انجام فرایندها، اطمینان از قابل‌ردیابی بودن نتایج را فراهم می‌آورد. آزمایشگاه‌ها به لطف به‌کارگیری سیستم GLP مزایای بسیاری را برای خود فراهم می‌کنند، اطمینان از قابل‌مقایسه بودن و قابل‌قبول بودن کیفیت داده‌های آزمایش برای تعیین تأثیرات مواد شیمیایی و فرآورده‌ها بر سلامتی و محیط‌زیست، جلوگیری از تکرارهای غیرضروری آزمایش، استفاده مناسب از حیوانات آزمایشی، جلوگیری از اتلاف وقت و منابع، کوتاه شدن زمان اعتماد بازار به محصول و همچنین اطمینان از مبادله داده‌های آزمون پایایی مواد شیمیایی و محصولات صنعتی بین کشورها از جمله‌ی این مزایا است. کیفیت و قابلیت اطمینان که یکی از پیش‌نیازهای تشخیص است، پایه‌های سیستم GLP هستند. اجرای هم‌زمان و پایه‌گذاری GLP به همراه GMP، از تحقیقات غیربالیبی تا تولید یک محصول سلامت‌محور، موجب حفاظت از منافع سلامت مصرف‌کنندگان و تضمین کیفیت محصول نهایی می‌شود.

مجید مسگرطهرانی

مشاور اجرایی و عضو هسته مرکزی

قطب ژنومیک علمی کشور

Good Laboratory Practice (GLP): روش‌های بهینه آزمایشگاهی که زیرمجموعه GMP و QMS بوده عبارت است؛ از مجموعه قوانین و مقرراتی است که برای اطمینان از وجود و درستی نتایج فاکتورهای سه‌گانه کیفیت، اثربخشی و سلامت محصولات دارویی که به‌منظور جلوگیری از تکرار آزمایش‌ها، تسریع در انجام امور، کاهش هزینه‌های تأمین ایمنی و سلامت مصرف‌کننده و حفاظت از بهداشت و محیط‌زیست به کار برده می‌شود. در واقع، آزمایشگاه‌های کنترل کیفی محصولات دارویی واحدهای مستقل بوده که به‌درستی، ارزیابی کلیه‌ی عوامل از مرحله‌ی انتخاب منابع خرید مواد، شرایط تولید، کنترل‌های حین تولید، مدارک و مستندات، آزادسازی محصول را انجام و صحت انطباق ویژگی‌های موجود در محصول موردنظر با تک نگاره‌های مندرج در فارماکوپه‌های مرجع و یا دستورالعمل‌های معتبرسازی شده داخل شرکت را اثبات می‌نماید.

به‌عبارتی‌دیگر، GLP قلب تپنده و کارآمد هر شرکتی بوده که مسئولیت قبول و یا رد مواد و محصولات را به عهده داشته و اهمیت آن در سیستم مدیریت کیفیت شرکت زمانی دوچندان می‌شود که بر اساس ضوابط GLP، یکنواختی سری ساخت تولیدشده را هم‌زمان با توانایی و قابلیت تکرارپذیری، دقت و صحت آزمایش‌ها انجام‌شده را به اثبات برساند.

مجموعه‌ی حاضر در واقع حاصل تلاش‌ها و پیگیری‌های بی‌دریغ و صادقانه‌ی همکار ارجمند جناب آقای مجید مسگرطهرانی بوده که در راستای تبیین روش‌های بهینه‌ی آزمایشگاهی و برای دسترسی به یک رفرنس جامع و فارسی برای فعالان حوزه‌ی دارویی کشور به رشته‌ی تحریر درآمده است. اینجانب ضمن تشکر و قدردانی از زحمات کشیده شده توسط ایشان و همکاران، قطع یقین دارم که مجموعه‌ی پیش رو مفید به فایده بوده و توفیق الهی را برای موفقیت‌های بعدی آرزومندم.

## انتشارات زیست فناوری

مصطفی کریمی

ناشر تخصصی کتب علوم زیست فناوری کشور

عضو هیئت علمی سازمان غذا و دارو



## بخش اول - مقدمه

### ۱-۱ چگونگی پیدایش قوانین GLP

به دلیل فقدان کیفی و عدم یکپارچگی مطالعات سم‌شناسی، در اواسط ۱۹۷۰، FDA تصمیم به تصویب مقررات فدرالی جهت کسب حداقل استانداردها برای انجام مطالعات آزمایشگاهی غیربالینی جهت مجوز تحقیق یا بازاریابی ماده‌ی جدید، گرفت. در سال‌های ۱۹۶۰ تا ۱۹۷۰ اقدامات طرف‌داران محیط‌زیست، جوی از هراس درباره‌ی تأثیرات مخرب مواد شیمیایی در آمریکا به راه انداخت. این نگرش منجر به افزایش تعداد قوانین فدرالی برای مواد شیمیایی و کمپانی‌های دارویی جهت اخذ مجوز ترخیص محصولاتشان شد. در سال ۱۹۶۹ برنامه‌ای جهت بازرسی آزمایشگاه‌هایی که مطالعات حیوانی جهت معرفی داروهای جدید یا بازاریابی آنها انجام می‌دادند، راه‌اندازی شد و سپس با حمایت سازمان‌های دیگر گسترش پیدا کرد. نتایج بازرسی‌های اولیه منجر به کشف مشکلاتی در ارتباط با کنترل کیفی و فقدان استانداردهای صنعتی در تست‌های سم‌شناسی حیوانی و همچنین ثبت گزارش‌ها مربوط به یافته‌های حاصل از آنها شد. علاوه بر آن، یافته‌های مهمی پیدا شد که با تأخیر به FDA گزارش شده یا اصلاً گزارش نشده بودند. یکی از آزمایشگاه‌هایی که یافته‌های مهمی از آنها به دست آمد، آزمایشگاه‌های بیوتست صنعتی (IBT) بودند.

IBT آزمایشگاهی واقع در نورت بروک ایلینوی (حومه شیکاگو)، مطالعات کمپانی‌های شیمیایی و دارویی داخل و خارج ایالات متحده‌ی آمریکا را مدیریت می‌کند. به طوری که تخمین زده می‌شود حدود ۳۵-۴۰٪ تمامی مطالعات سم‌شناسی آمریکا توسط IBT به انجام رسیده باشد. عدم صلاحیت IBT به طور اتفاقی زمانی که کارمند کمپانی Syntax مرتکب اشتباهی در ارسال داده‌ها به FDA شد، به اثبات رسید. داده‌های ارسالی به حدی مشکل داشت که نه تنها ایمنی محصول را ثابت نمی‌کرد بلکه بر عدم ایمنی آن صحه می‌گذاشت. این اتفاق شروع بازرسی‌های FDA را رقم زد که متأسفانه منجر به کشف شواهد شوکه‌کننده‌ای از سوءاستفاده در مطالعات علمی شد. (۱)

### ۱-۲ تاریخچه‌ی قوانین GLP

این مفهوم اولین بار در سال ۱۹۷۲ در نیوزلند و دانمارک مطرح شد. در سال ۱۹۷۶ به دلیل پنهان‌کاری بعضی از آزمایشگاه‌های سم‌شناسی (IBT) که نتایج نادرست از جمله داده‌های ساختگی، جایگزینی حیوانات مرده با زنده، تغییر در تفسیر اسلایدهای

هیستوپاتولوژی و ... را به FDA گزارش می‌کردند، قوانین GLP در آمریکا ایجاد شد. FDA در همان سال برای آزمایشگاه‌های غیربالیینی مقررات GLP را وضع کرد.

در سال ۱۹۷۹ پس از تصویب کنگره، مقررات GLP با کد فدرال 21CFR58 به صورت قانونی به FDA ابلاغ و به صورت رسمی قابل اجرا شد.

در سال ۱۹۸۱ یک سازمان بین‌المللی به نام سازمان همکاری و توسعه اقتصادی<sup>۱</sup> (OECD)، اصول GLP را توسط ۲۰۰ کارگروه تخصصی توسعه داد.

در سال ۱۹۸۳ آژانس حفاظت از محیط‌زیست آمریکا<sup>۲</sup> (EPA) نیز دچار مشکل دریافت اطلاعات نادرست شد، بنابراین قوانین GLP را به صورت قانون و در دو بخش با دو کد فدرال مجزای 40CFR160 و 40CFR792 منتشر کرد.

در سال ۲۰۰۹، WHO عملیات کیفی برای آزمایشگاه‌های تحقیق و توسعه غیربالیینی را منتشر نمود.

مقررات FDA در سال ۲۰۱۷ به روز رسانی شد. از سال ۲۰۱۸ تمامی سیستم‌های مدیریت کیفیت ISO 9001 و ISO 17025 به صورت اصول ده‌گانه (همانند GLP) مدون شدند. (۲، ۳)

### ۱-۳ معرفی GLP و کاربردهای آن

عملیات خوب آزمایشگاهی سیستم تضمین کیفیت، شامل الزامات و مراحل مدیریت برای برنامه‌ریزی، انجام، نظارت، ضبط، آرشیو و گزارش مطالعات بهداشتی و ایمنی محیطی به‌غیراز مطالعات بالینی است. در واقع GLP یکپارچگی، ثبات، قابل اعتماد بودن، امکان انجام مجدد، تمامیت و کیفیت تست‌های ایمنی غیربالیینی را در سازمان‌ها و آزمایشگاه‌های تحقیقاتی تضمین می‌کند.

GLP در ارزیابی‌های کارایی و ایمنی مواد شیمیایی (از جمله مواد دارویی) برای انسان، حیوانات و محیط‌زیست کاربرد دارد. GLP مجموعه‌ی مقررات با چهارچوبی است که در آن مطالعات آزمایشگاهی برنامه‌ریزی، عملیاتی، پایش، ثبت، گزارش و آرشیو می‌شوند. GLP در مطالعات ایمنی غیربالیینی برای تولید دارو، در تولید محصولات بیوسید، در تولید سموم دفع آفات کشاورزی، در تولید مواد شیمیایی سمی، در تولید مواد افزودنی غذایی به کار می‌رود. همچنین در آزمایش مواد منفجره و تولید محصولات آرایشی نیز قابل استفاده است.

1 . Organization for Economic Co-operation and Development

2 . Environmental Protection Agency

تعداد ناکافی پرسنل، اطلاعات از دست رفته، گزارش‌های جعلی، گزارش‌های تأییدشده توسط افراد غیرمجاز، دستگاه غیر کالیبره شده، بایگانی ناکافی و ... نیازمند سیستمی مانند GLP است که به برطرف شدن این مشکلات کمک می‌کند.

داشتن برنامه‌ریزی مطالعاتی مناسب مهم‌ترین اقدام جهت اجرای GLP است؛ چراکه باعث صرفه‌جویی در هزینه‌ها، منابع آزمایشگاهی و ... خواهد شد. اهمیت مطالعه و برنامه‌ریزی آن تحت نظارت مدیر مطالعاتی سبب می‌شود تا از میان تعداد زیادی مطالعات صورت‌گرفته تنها یک مطالعه به‌عنوان برنامه‌ی نهایی انتخاب و عملیاتی شود که به آن پروتکل می‌گویند.

آزمایشگاه‌ها باید مؤسساتی باشند که هیچ‌گونه نگرانی در مورد آزمایش و تجزیه و تحلیل ایجاد نکنند. قابل‌اطمینان بودن نتایج آزمون و کیفیت باید با استانداردهای خاصی مطابقت داشته باشد. آزمایشگاه‌هایی که دارای سیستم GLP هستند، ایمنی نتایج آزمون را تضمین می‌کنند. این امر مستلزم ایجاد و مطابقت با معیارهای خاص و ایجاد یک سیستم مستندسازی کامل است.

در یک دسته‌بندی کلی الزامات GLP در موارد زیر ارائه شده است:

#### ۱. افراد

- حامی مالی
- مدیریت ارشد مرکز
- مدیر مطالعاتی
- مدیر واحد تضمین کیفیت

#### ۲. امکانات

- عملیات آزمایشگاهی
- مراقبت از حیوانات

#### • تجهیزات

#### • معرف‌ها

- محل‌های ذخیره‌سازی

#### ۳. مستندات

- SOP ها
- پروتکل‌ها
- گزارش‌ها
- آرشیوها

#### ۴. مواد آزمون و کنترل

انتشارات زیست فناوری  
ناشر تخصصی کتب علوم زیست فناوری کشور  
مستندات



- مشخصات
- بررسی‌ها
- ذخیره و نگهداری

#### ۴-۱ اهداف GLP

هدف از سیستم GLP تعیین اصول مرتبط با برنامه‌ریزی، انجام، نظارت، ضبط و گزارش فعالیت‌های آزمایشگاه‌هایی است که در آن‌ها اقدامات مربوط به جمع‌آوری داده‌هایی مرتبط با سلامت انسان یا محیط‌زیست انجام و یا مواد تعیین‌شده مورد بررسی قرار می‌گیرد.

اهداف جامع‌تر سیستم GLP تأمین کیفیت و کسب اطمینان است که پیش‌شرط شناخت متقابل داده‌های آزمون قابل‌اطمینان مواد شیمیایی صنعتی، محصولات آرایشی، سموم دفع آفات، محصولات پزشکی انسانی و دامپزشکی، مواد افزودنی غذایی، مواد افزودنی خوراک و مواد شیمیایی صنعتی است و شامل مطالعات مربوط به آزمایش‌های فیزیکی، شیمیایی، سم‌شناسی و اکوتوکسیکولوژیکی، آماده‌سازی‌ها و مواد شیمیایی طبیعی یا مصنوعی موجود در آن‌ها، مواد یا ارگانسیم‌های با منشأ بیولوژیکی است.

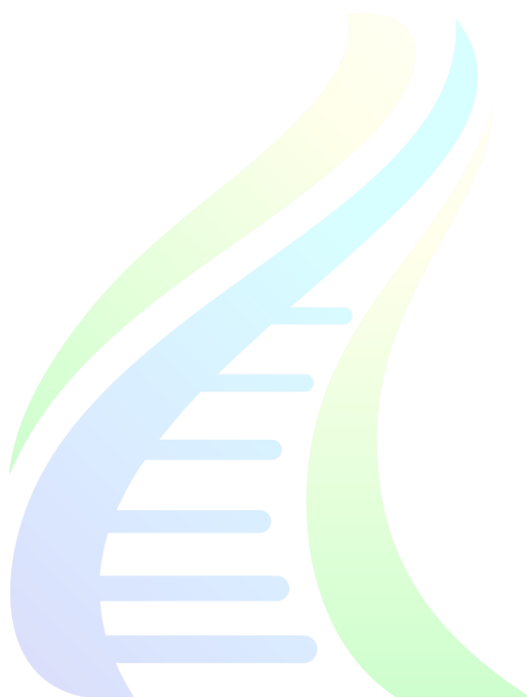
از دیگر اهداف GLP، جلوگیری از تکرار آزمایش‌های غیرضروری، حمایت از حیوانات آزمایشگاهی با رعایت اصول حفاظت از آن‌ها، جلوگیری از اتلاف وقت و منابع با اطمینان از این‌که کیفیت داده‌های آزمایش برای تعیین تأثیرات مواد شیمیایی و محصولات بر سلامتی و محیط‌زیست قابل‌مقایسه و قابل‌قبول بین کشورها است. مستندسازی تمام داده‌ها در طول انجام فرایندها، اطمینان از قابل‌ردیابی بودن نتایج را فراهم می‌آورد.

#### ۵-۱ مزایای GLP

آزمایشگاه‌ها با به‌کارگیری سیستم GLP مزایای بسیاری را برای خود فراهم می‌کنند. اطمینان از قابل‌مقایسه بودن و قابل‌قبول بودن کیفیت داده‌های آزمایش برای تعیین تأثیرات مواد شیمیایی و فرآورده‌ها بر سلامتی و محیط‌زیست، جلوگیری از تکرارهای غیرضروری آزمایش، استفاده‌ی مناسب از حیوانات آزمایشگاهی، جلوگیری از اتلاف وقت و منابع، کوتاه شدن زمان اعتماد بازار به محصول و همچنین اطمینان از مبادله‌ی داده‌های آزمون پایایی مواد شیمیایی و محصولات صنعتی بین کشورها. کیفیت داشتن و قابل‌اطمینان بودن که از پیش‌نیازهای تشخیص است، پایه‌های سیستم GLP هستند.

## ۱-۶ معایب GLP

- انجام تمامی فرایندها هزینه‌های زیادی را بر سیستم تحمیل می‌کند.
- زمان بر بودن فرایندها.



انتشارات زیست فناوری  
ناشر تخصصی کتب علوم زیست فناوری کشور