

# اصول و تکنیک‌های شرایط خوب تولید (GMP)

مصطفی کریمی و سایر همکاران



# اصول و تکنیک‌های شرایط خوب تولید (GMP)



## فهرست

بخش اول - مقدمه.....	۳
مراجع و مأخذ در صنعت داروسازی.....	۳
بخش دوم - نظامنامه کیفیت بر مبنای دستورالعمل PIC/S.....	۱۱
نظامنامه کیفیت بر اساس دستورالعمل PIC/S.....	۱۱
بخش سوم - فضای فیزیکی و کلاسبندی دارویی.....	۱۹
تولید محصولات دارویی.....	۱۹
تولید.....	۲۰
تحقیق و توسعه (R&D).....	۲۲
برنامه‌ریزی.....	۲۲
انبار.....	۲۲
تقسیم‌بندی انبار از نظر درجه حرارت.....	۲۲
اتاق توزین.....	۲۳
بازرگانی.....	۲۳
رگولاتوری.....	۲۳
بازاریابی و فروش.....	۲۳
واحد فنی مهندسی.....	۲۴
بخش‌های مالی و اداری.....	۲۴
اتاق تمیز.....	۲۴
اجزای اتاق تمیز.....	۲۷
کف‌پوش بهداشتی اپوکسی.....	۲۹
ویژگی‌های کف‌پوش اپوکسی بهداشتی.....	۳۰
سایر جنبه‌های مهم در طراحی اتاق تمیز.....	۳۰
کنترل محیط.....	۳۱
سیستم‌های هشدار.....	۳۱
انواع هواسازهای کلین روم.....	۳۱
تفاوت هواساز هایژنیک و هواساز معمولی.....	۳۱
سیستم‌های تهویه‌ای و فیلتر هوای اتاق تمیز.....	۳۲
نمونه‌هایی از کلاس‌های گوناگون اتاق تمیز.....	۳۲
هواساز.....	۳۳
احراز کیفیت Clean Room در استاندارد ISO ۱۴۶۴۴ (پارتیکل غیرزنده).....	۳۴
احراز کیفیت Clean Room در استاندارد ISO ۱۴۶۹۸ (پارتیکل زنده).....	۳۴
موارد موردتوجه در طراحی سیستم HVAC.....	۳۸
بخش چهارم - تولید.....	۴۱
تولید.....	۴۱
کلیات.....	۴۱
پیشگیری از آلودگی متقابل، آلودگی و اختلاط در تولید.....	۴۲
معیارهای فنی.....	۴۳
معیارهای سازمانی.....	۴۵
معتبرسازی.....	۴۷

۵۳	روش‌های اجرایی مستند و انحرافات.....
۵۳	شناسایی تجهیزات.....
۵۷	ماده مؤثره (فعال).....
۶۰	توزین ماده اولیه.....
۶۱	توزین مجدد.....
۶۱	عملیات فراوری: محصولات بالک و بینابینی.....
۶۱	مخلوط کردن بچ‌های نیمه‌ساخته.....
۶۲	مواد بسته‌بندی.....
۶۲	عملیات بسته‌بندی.....
۶۴	نمونه‌برداری و کنترل حین تولید.....
۶۴	تعیین مقدار (تعیین محتوای) دارو.....
۷۱	کسری محصول به دلیل محدودیت‌های تولید.....
۷۳	بخش پنجم – اصول عملکرد خوب آزمایشگاهی.....
۷۳	اصول عملکرد خوب آزمایشگاهی (OECD اصلاحیه سال ۱۹۹۷).....
۷۳	مقدمه.....
۷۵	اصول عمل خوب آزمایشگاهی.....
۸۵	بخش ششم – مستندسازی.....
۸۵	مقدمه.....
۸۵	اصول بهینه مستندسازی.....
۸۶	اصول یکپارچگی اسناد و سوابق کاغذی و الکترونیکی.....
۸۹	مستندات موردنیاز GMP (بر اساس نوع).....
۸۹	انواع دستورالعمل‌ها/الزامات.....
۸۹	برگه مشخصات.....
۹۰	بچ رکورد/مستر فرمولا.....
۹۱	بچ شیت استاندارد با Bills Of Material.....
۹۲	روش اجرایی استاندارد.....
۹۴	پروتکل.....
۹۴	لاگ بوگ‌ها.....
۹۴	سوابق پروسه بچ.....
۹۵	سوابق بسته‌بندی بچ.....
۹۵	رسید.....
۹۵	سوابق نمونه‌برداری.....
۹۶	سوابق آنالیز.....
۹۶	برگه آنالیز.....
۹۶	گزارش.....
۹۶	چرخه و کنترل مستندات.....
۱۰۳	بخش هفتم – پرسنل.....
۱۰۳	مقدمه.....
۱۰۳	کلیات.....
۱۰۴	شرح وظایف مسؤل فنی در صنایع داروسازی ایران.....
۱۰۹	بخش هشتم – آموزش.....

۱۰۹	.....	مقدمه
۱۱۰	.....	آموزش در صنعت داروسازی
۱۱۱	.....	فرایند آموزش
۱۱۱	.....	طرح
۱۱۲	.....	انجام
۱۱۳	.....	انتخاب آموزش دهنده
۱۱۳	.....	برنامه اجرایی آموزش
۱۱۳	.....	آموزش پرسنل جدید
۱۱۴	.....	آموزش‌های مختص محل کار
۱۱۶	.....	پشتیبانی در فرایند آموزش
۱۱۶	.....	بررسی
۱۱۷	.....	عمل
۱۱۷	.....	سوابق آموزش، مستندسازی و نگهداری
۱۱۹	.....	بخش نهم – خودبازرسی
۱۱۹	.....	تعریف
۱۱۹	.....	چرا باید ممیزی انجام شود؟
۱۱۹	.....	خودبازرسی بر اساس ریسک
۱۲۰	.....	تفاوت بازرسی و ممیزی
۱۲۱	.....	اصول بازرسی مبتنی بر ریسک
۱۲۲	.....	فرایند بازرسی
۱۲۳	.....	تعیین توالی بازرسی‌ها
۱۲۶	.....	بازرسان
۱۲۷	.....	تیم خود بازرسی
۱۲۸	.....	سازماندهی بازرسی
۱۲۹	.....	جمع‌بندی و نتیجه‌گیری
۱۳۰	.....	نقص بحرانی
۱۳۱	.....	اقدامات اصلاحی و پیشگیرانه (CAPA)
۱۳۳	.....	بخش دهم – اصول اولیه انبارش دارو بر اساس استانداردهای GDP, GSP
۱۳۳	.....	اصول اولیه انبارش دارو بر اساس استانداردهای GDP, GSP
۱۳۳	.....	ساختمان‌ها و تجهیزات
۱۳۶	.....	مسئولیت کارکنان
۱۳۶	.....	آموزش
۱۳۷	.....	مدیریت کیفیت
۱۳۷	.....	خودبازرسی
۱۳۷	.....	مستندسازی
۱۳۸	.....	مدیریت فعالیت‌های برون‌سپاری شده
۱۳۸	.....	بازبینی و پایش مدیریت سیستم کیفیت
۱۳۸	.....	مدیریت ریسک کیفیت
۱۳۸	.....	عملیات
۱۳۹	.....	صلاحیت مشتریان

۱۳۹	انبارش
۱۳۹	نقشه‌برداری دمایی
۱۴۰	سیستم‌های پایش دما و رطوبت در انبارها
۱۴۰	سیستم‌های پایشگر رطوبت
۱۴۰	پایش مستمر به‌صورت خودکار
۱۴۰	امحا کالاهای ضایعاتی
۱۴۰	تأمین
۱۴۰	واردات و صادرات
۱۴۱	شکایات، ریکال و فراورده‌های دارویی مرجوعی و تقلبی
۱۴۱	ریکال فراورده‌های دارویی
۱۴۱	تعریف قابلیت ردیابی محصولات
۱۴۲	فعالیت‌های برون‌سپاری شده
۱۴۲	حمل‌ونقل
۱۴۲	سیستم‌های حمل‌ونقل
۱۴۵	بخش یازدهم – نمونه‌برداری
۱۴۵	نمونه‌برداری
۱۴۵	تعاریف
۱۴۶	شرح فرایند
۱۴۶	سلامت و ایمنی
۱۴۸	محل نمونه‌برداری
۱۴۸	امکانات نمونه‌برداری
۱۴۹	فرایند نمونه‌برداری
۱۴۹	آماده‌سازی برای نمونه‌برداری
۱۵۰	ذخیره و نگه‌داری
۱۵۱	طرح‌های نمونه‌برداری برای مواد اولیه، مواد بسته‌بندی و محصولات نهایی
۱۵۴	لوله‌های نمونه‌برداری
۱۵۵	ظروف توزین
۱۵۵	نیزه نمونه‌برداری
۱۵۷	بخش دوازدهم – نقشه دمایی
۱۵۷	مقدمه
۱۵۸	تعاریف و اختصارات
۱۵۸	پیش‌نیازهای فعالیت
۱۵۸	احتیاط پیش از شروع کار
۱۶۶	ضمائم و پیوست‌ها : (Annexes)
۱۷۱	بخش سیزدهم – مدیریت کیفیت ریسک
۱۷۱	مقدمه
۱۷۱	۱- دامنه کاربرد
۱۷۲	۲- اصول مدیریت ریسک کیفیت
۱۷۲	۳- فرایند عمومی مدیریت ریسک کیفیت
۱۷۷	۱.۱ روش‌های تسهیل مدیریت ریسک
۱۷۸	۱.۲ تجزیه و تحلیل حالات خرابی و آثار آن (FMEA)

۱۷۸	تجزیه و تحلیل حالات خرابی، آثار و وضعیت بحرانی آن
۱۷۸	تجزیه و تحلیل درخت خطا
۱۷۹	تجزیه و تحلیل خطر و نقاط کنترل بحرانی (HACCP)
۱۷۹	حوزه‌های بالقوه کاربرد
۱۷۹	تجزیه و تحلیل مقدماتی خطر
۱۸۰	رتبه‌بندی ریسک و فیلترینگ
۱۸۰	ابزار آماری
۱۸۰	ضمیمه ۲: کاربردهای بالقوه در مدیریت ریسک کیفیت
۱۸۱	نقایص کیفیت
۱۸۱	آدیت یا بازرسی
۱۸۱	مرور ادواری
۱۸۲	مدیریت ریسک به‌عنوان بخشی از عملیات نهادهای نظارتی
۱۸۲	مدیریت ریسک کیفیت به‌عنوان بخشی از توسعه
۱۸۲	مدیریت ریسک کیفیت در جهت تسهیلات، تجهیزات و سیستم‌های حمایتی
۱۸۳	مدیریت ریسک کیفیت به‌عنوان بخشی از مدیریت مواد
۱۸۴	مدیریت ریسک کیفیت به‌عنوان بخشی از بسته‌بندی و برچسب‌زنی
۱۸۴	مدیریت ریسک کیفیت در صنعت
۱۸۵	حذف اقدام پیشگیرانه از CAPA در استاندارد ایزو ۹۰۰۱ ویرایش ۲۰۱۵
۱۸۸	مدیریت ریسک‌ها و فرصت‌های مؤثر بر کیفیت و سیستم‌های مدیریتی
۱۹۳	تعیین احتمال وقوع
۱۹۴	تعیین
۱۹۹	بخش چهاردهم - احراز کیفیت دستگاه‌ها
۱۹۹	مقدمه
۲۰۰	فعالیت‌های احراز کیفیت (DQ)
۲۰۵	اعتبارسنجی بسته‌بندی
۲۰۵	انواع اعتبارسنجی
۲۰۶	اعتبارسنجی مجدد
۲۱۱	فرمت پروتکل اعتبارسنجی
۲۱۱	فرمت گزارش اعتبارسنجی
۲۱۵	بخش پانزدهم - الزامات تولید محصولات پرخطر در صنعت داروسازی
۲۱۵	۱- هدف
۲۱۵	۲- دامنه کاربرد
۲۱۵	۳- تعاریف و اصطلاحات
۲۱۶	۴- فرایند
۲۱۶	شناسایی خطر
۲۱۷	ارزیابی ریسک ناشی از مواجهه شغلی پرسنل
۲۱۹	ارزیابی ریسک ناشی از Cross-Contamination
۲۲۱	کنترل ریسک
۲۲۱	الزامات فرایندی Containment سطح اول برای کنترل ریسک مواجهه مواد با پرسنل
۲۲۲	تجهیزات حفاظت شخصی و سیستم‌های تنفسی هوا

۲۲۳	کنترل نقاط بحرانی تولید
۲۲۵	روش‌های Containment سطح اول برای کنترل فعالیت‌های بحرانی
۲۲۶	ایزولاتورها
۲۲۸	مواد و محصولات Potent ( $10 < OEL \leq 100 \text{ Ug/M}^3$ )
۲۳۴	مدیریت ضایعات
۲۳۵	حفاظت از محیط‌زیست
۲۳۷	بخش شانزدهم - هوای فشرده
۲۳۷	هوای فشرده
۲۳۷	مشخصات الزامات کاربری
۲۳۸	طراحی سیستم تولید
۲۳۹	کمپرسورها
۲۴۱	تصفیه هوا
۲۴۴	تله‌ها و زهکشی‌ها
۲۴۵	طراحی برای افزونگی
۲۴۶	طراحی سیستم توزیع
۲۴۶	نقاط مصرفی با تقاضای بالا
۲۵۳	آزمون‌های نصب کردن و کار کردن
۲۵۳	آزمون‌های کارایی
۲۵۵	بخش هفدهم - مبانی احراز کیفیت
۲۵۵	الزامات رسمی و مورد انتظار آژانس بین‌المللی
۲۵۵	اصول احراز کیفیت
۲۵۶	چارچوب قانونی و مسئولیت‌ها
۲۵۷	احراز کیفیت توسط شخص ثالث
۲۵۸	مستندات احراز کیفیت
۲۵۸	رویکرد مبتنی بر ریسک
۲۵۹	احراز کیفیت طراحی DQ
۲۶۱	آزمون پذیرش کارخانه/تست پذیرش سایت (FAT/SAT)
۲۶۲	احراز کیفیت نصب IQ
۲۶۳	احراز کیفیت کاربردی (OQ)
۲۶۴	احراز کیفیت عملیاتی PQ
۲۶۵	احراز کیفیت مجدد
۲۶۵	جمع‌بندی
۲۶۵	فعالیت‌ها جهت تهیه احراز کیفیت
۲۶۷	رویه‌های دستیابی
۲۶۸	راه‌اندازی پروژه
۲۶۹	مرحله مناقصه
۲۶۹	برنامه‌ریزی جزئیات
۲۶۹	مشخصات سیستم/مشخصات طراحی عملکردی
۲۷۰	احراز کیفیت طراحی
۲۷۰	آزمون پذیرش فنی (SAT, FAT) و احراز کیفیت
۲۷۰	تست‌های IQ/OQ/PQ



۲۷۰	تحویل دادن
۲۷۱	مسئولیت‌ها
۲۷۱	مدیریت پروژه
۲۷۱	مسئولیت کارشناسان
۲۷۱	تیم احراز کیفیت
۲۷۲	تجزیه و تحلیل ریسک
۲۷۵	ارزیابی ریسک
۲۷۶	اجرای تجزیه و تحلیل ریسک
۲۷۷	مستندات احراز کیفیت
۲۷۹	الزامات محتوا
۲۸۰	محتویات QMP
۲۸۳	کنترل تغییرات فنی
۲۸۳	اجرای کنترل‌های تغییرات فنی
۲۸۳	مستندات تغییرات فنی
۲۸۴	ساختار مستندات احراز کیفیت
۲۸۴	طرح احراز کیفیت
۲۸۵	پروتکل تست احراز کیفیت
۲۸۶	گزارش احراز کیفیت
۲۸۷	ساختار مستند احراز کیفیت
۲۸۸	فاز اختصاصی - فشرده
۲۸۸	فاز اختصاصی - ماژولار
۲۸۹	چند فازی - فشرده
۲۸۹	چند فازی - ماژولار
۲۹۰	مستندات تکنیکال
۲۹۱	احراز صلاحیت مرحله طراحی DQ
۲۹۲	DQ در قالب برنامه پروژه
۲۹۲	اجرا و مستندات مرحله DQ
۲۹۳	ارزیابی تأمین‌کنندگان
۳۰۰	فرایند مناقصه و ارزیابی تأمین‌کنندگان
۳۰۱	ویژگی‌های عملکردی طراحی (FDS)
۳۰۱	محتوای FDS
۳۰۲	بررسی FDS
۳۰۳	ترکیب سند URS و FDS
۳۰۳	مشخصات پیکربندی (CS)
۳۰۴	ماتریس ردیابی (اثبات کامل بودن)
۳۰۶	گزارش DQ
۳۰۷	احراز کیفیت مرحله نصب
۳۰۷	هدف و محتوای IQ
۳۰۷	مستندات فنی
۳۰۸	IQ در برنامه زمانی پروژه

۳۱۰	اجرا و مستندات IQ
۳۱۱	مدیریت تغییرات
۳۱۲	احراز کیفیت مرحله عملیاتی
۳۱۲	هدف و دامنه اجرای OQ
۳۱۳	OQ در برنامه پروژه
۳۱۳	اجرا و مستندات OQ
۳۱۴	تولید و تصویب طرح OQ
۳۱۴	پیش‌نیازهای اجرای OQ
۳۱۴	نقاط تست
۳۱۵	مدیریت انحرافات و تغییرات
۳۱۵	تولید و تأیید گزارش OQ
۳۱۵	مستندات
۳۱۶	ابزار و تجهیزات تست برای احراز کیفیت
۳۱۶	کالیبراسیون‌ها
۳۱۶	آلارم‌ها
۳۱۷	تجهیزات ایمنی / اینترلاک
۳۱۷	میزان اسپری
۳۱۷	توزیع دما
۳۱۷	تنظیم دما
۳۱۸	نرم‌افزار رابط کاربر - صفحه‌نمایش تجهیز
۳۱۸	عملکرد تجهیزات
۳۱۸	آزمایش‌های عملکرد واقعی یا Wet Run
۳۱۹	پروتکل بچ
۳۱۹	ذخیره‌سازی داده‌ها
۳۱۹	حفاظت از دسترسی
۳۱۹	گزارش انحراف
۳۱۹	احراز کیفیت مرحله عملکرد
۳۲۰	هدف و دامنه اجرا PQ
۳۲۱	PQ در برنامه پروژه
۳۲۲	اجرا و مستندات PQ
۳۲۲	تولید و تصویب طرح PQ
۳۲۲	معیارهای تست
۳۲۳	مدیریت انحراف و تغییر
۳۲۳	تولید و تأیید گزارش PQ
۳۲۳	موارد خاص برای PQ
۳۲۳	مثال PQ دستگاه فیلینگ
۳۲۴	ابزار و تجهیزات تست برای احراز کیفیت
۳۲۴	عملکرد تولید تجهیزات
۳۲۵	زمان اقامت در تونل استریلیزاسیون مداوم هوای گرم
۳۲۵	Depyrogenation در تونل استریلیزاسیون مداوم هوای گرم
۳۲۶	مسئولیت‌ها و واگذاری‌ها

۳۲۷.....	استفاده از مشاور در فرایند احراز کیفیت.....
۳۲۷.....	واگذاری فعالیت‌های احراز کیفیت به تیم مهندسی.....
۳۲۸.....	انتقال فعالیت‌های احراز کیفیت به تأمین کننده.....
۳۳۰.....	مستندات تجهیز.....
۳۳۱.....	ریسک خطاها.....
۳۳۱.....	نگهداری.....
۳۳۱.....	تعویض قطعات مشابه.....
۳۳۲.....	احراز کیفیت تغییرات از طریق کنترل تغییرات.....
۳۳۳.....	احراز کیفیت مجدد بعد از تغییرات عمده.....
۳۳۳.....	مرور دوره‌ای و احراز کیفیت مجدد.....
۳۳۴.....	مرور دوره‌ای.....
۳۳۵.....	مستندسازی و ارزیابی.....
۳۳۵.....	احراز کیفیت مجدد دوره‌ای.....
۳۳۵.....	احراز کیفیت مجدد دوره‌ای چه زمانی معنا پیدا می‌کند؟.....
۳۳۷.....	بخش هجدهم – اعتبارسنجی سیستم‌های رایانه‌ای.....
۳۳۷.....	اعتبارسنجی سیستم‌های رایانه‌ای.....
۳۳۹.....	فاز مفهوم.....
۳۳۹.....	برنامه‌ریزی.....
۳۳۹.....	طبقه‌بندی نرم‌افزار سیستم.....
۳۴۰.....	ارزیابی ریسک.....
۳۴۰.....	ارزیابی تأمین کننده.....
۳۴۰.....	فاز پروژه.....
۳۴۱.....	برنامه‌ریزی.....
۳۴۲.....	استفاده از V-Model در CSV.....
۳۴۳.....	ارزیابی ریسک.....
۳۴۴.....	فاز عملیات.....
۳۴۵.....	مرحله بازنشستگی.....
۳۴۶.....	فرایندهای حمایتی.....
۳۴۹.....	بخش نوزدهم – واژه‌نامه.....
۳۵۳.....	بخش بیستم – منابع.....



## پیشگفتار:

با توجه به پیشرفت صنعت داروسازی در دنیا و پدید آمدن فناوری‌های جدید در ساخت و تولید فراورده‌های سلامت‌محور، بالاخص محصولات دارویی، لزوم ارتقای استانداردهای GMP آن بیش از پیش احساس و ضروری می‌نمود، گرچه در گذشته با تدوین کتاب‌های دائرةالمعارف کاربردی اصول و مبانی GMP و مستندات در صنعت داروسازی این مهم تا حدودی تحقق پیدا کرد؛ ولی باز نیازمند ارائه روش‌های روزآمد جهت رسیدن به این هدف بود. در این راستا با استعانت از خداوند منان و نقطه‌نظرات همکاران ارجمند بر آن شدیم که با تشکیل گروه مؤلفین کتاب متشکل از صاحب‌نظران و همکاران شاغل در صنعت و سازمان غذا و دارو، کتابی جامع‌تر تدوین و هدیه به علاقه‌مندان این حوزه بکنیم تا باشد قطره‌ای از دریای بیکران علم و دانش این صنعت را معرفی و پیشروی همکاران گرامی قرار داده باشیم شاید که مقبول بیفتد. جا دارد از تمام همکاران و دوستانی که در گردآوری مطالب، تدوین، تایپ و بازبینی و چاپ این کتاب ما را یاری کردند صمیمانه کمال تشکر و قدردانی را داشته باشیم و قطعاً این تجربه همکاری به‌عنوان افتخاری بزرگ برای من خواهد بود. همچنین از استاد ارجمند جناب آقای دکتر قانع‌ی که قبول زحمت فرمودند و تقریری بر این کتاب ارائه کردند نهایت سپاسگزاری را دارم و برای همگان سلامتی و موفقیت در تمام امور زندگی را از خداوند منان خواستارم و استدعا دارم خوانندگان عزیز نکات انتقادی و پیشنهادی خود را ارائه تا در تجدید چاپ مدنظر قرار گیرد.

**دکتر مصطفی کریمی**

**سرپرست گروه مؤلفین**



## مقدمه

جناب آقای دکتر مصطفی کریمی که سابقه‌ای طولانی در مدیریت و ارزیابی حوزه غذا و دارو در سازمان غذا و دارو وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی کسب نموده‌اند، تلاش کرده‌اند تا اصول تولید مطلوب (GMP) را در قالب کتاب ارائه نمایند. از آنجاکه شرکت‌های داخلی و همچنین دانشجویان داروسازی و مدیران باید به این علم آشنایی داشته باشند، مجموعه حاضر می‌تواند نقش مهمی در پیشرفت و تولید داروی کشور ایفا کند. از خوانندگان گرامی این کتاب انتظار می‌رود که موارد مندرج در آن را به شکل عملی در مجموعه‌های تولیدی پیاده نمایند. برای آقای دکتر مصطفی کریمی آرزوی موفقیت دارم.

**دکتر مصطفی قانعی**





---

## بخش اول - مقدمه

---

### مراجع و مأخذ در صنعت داروسازی

استانداردهای هر صنعت و حرفه‌ای توسط ارگان‌های نظارتی هر کشور و یا از طریق مراکز معتبر بین‌المللی مرتبط، تعیین و تدوین می‌گردد. در صنعت داروسازی که محصولات آن ارتباط مستقیم با سلامت و بهبود روان و جسم انسان دارد، مهم‌ترین این مراکز شامل WHO، EMA، U.S FDA، ICH، ISO است. این نهادهای بین‌المللی از طریق کمیته‌های کارشناسی ذی‌ربط، استانداردها و ضوابط تولید و کنترل و مصرف فرآورده‌های دارویی را تدوین و منتشر می‌نمایند. ارگان‌های نظارتی هر کشور که معمولاً وزارت بهداشت، سازمان غذا و داروی آن کشور بوده به فراخور شرایط صنعت داروسازی خود، آن استانداردها و ضوابط را بومی و به مرحله اجرا درمی‌آورند. البته در بعضی از کشورها وزارت کشاورزی عهده‌دار این مسئولیت است در کشور ایران، سازمان غذا و دارو بعد از عضویت کشورمان در PIC/S، این نهاد بین‌المللی را به‌عنوان مرجع و منبع مورد استناد در رعایت اصول GMP برای تولید و کنترل فرآورده‌های دارویی معرفی نموده و در حال حاضر نظارت بر اساس راهنمای GMP این نهاد صورت می‌گیرد و شرکت‌های فعال در حوزه دارو شرایط خود را با آن انطباق و وفق می‌دهند. در این مجال و مختصر، معرفی مراجع و منابع بین‌المللی مورد استفاده در تولید، کنترل و معرفی فرآورده‌های دارویی به‌اختصار صورت می‌گیرد.

### ۱-PIC/S

این مرکز؛ Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme به معنای همکاری‌های بازرسی دارویی ترجمه شده است و نظارت بر ارگان‌های نظارتی کشورها را به عهده دارد. این راهنما دارای یک فصل عمومی و ۲۰ ضمیمه در موضوعات مختلف مرتبط با دارو است. راهنمای عمومی PIC/S دارای ۹ قسمت به شرح ذیل است:

#### فصل اول: سیستم کیفیت

در این فصل مبانی کیفی در سیستم نظام مدیریت کیفیت شرکت‌ها در خصوص موضوعات و مبانی عمومی GMP، QRM، QC و PQR سخن به میان آورده شده است.

#### فصل دوم: پرسنل

مطالب مهمی در ارتباط با پرسنل کلیدی، آموزش، بهداشت و مشاورین شرکت‌های فعال در حوزه دارو گفته شده است.

#### فصل سوم: فضاهای فیزیکی و تجهیزات

در این فصل در مورد وسایل مرتبط با تولید، آزمایشگاه‌ها، انبارها و سیستم‌های حمایتی هواساز، آب ساز و تأسیسات فنی صحبت شده است.

#### فصل چهارم: مستندات

مستندات به‌عنوان یکی از ارکان اصلی تولید و کنترل فرآورده‌های دارویی بوده که در این فصل در خصوص الزامات عمومی، ایجاد و کنترل مستندات، روش‌های بهینه مستندسازی، بایگانی، ویژگی‌ها و خصوصیات مواد و محصولات، دستورالعمل‌ها و رکوردها مطالبی بیان شده است.

#### فصل پنجم: تولید

مبانی عمومی تولید فرآورده‌های دارویی، جلوگیری از بروز اختلاط و آلودگی متقابل، معتبرسازی فرایندها و تجهیزات در این فصل مورد بررسی و بیان قرار گرفته است.

### فصل ششم: کنترل کیفی

کنترل کیفی به‌عنوان ابزار نظارتی شرکت‌ها و ارگان‌های ناظر در نیل به اهداف سه‌گانه کیفیت، سلامت و اثربخشی فرآورده‌های دارویی مورد استفاده قرار می‌گیرد. در این فصل در ارتباط با مبانی عمومی کنترل کیفی، روش‌های بهینه آزمایشگاهی، مستندات، نمونه‌برداری‌ها، انجام آزمایش‌ها، برنامه مطالعات پایداری جاری، انتقال دانش فنی و روش‌های آنالیز مطالبی گفته شده است.

### فصل هفتم: فعالیت‌های برون‌سپاری

استفاده از ظرفیت‌های خالی سایر شرکت‌ها برای بهره‌برداری مفید از زمان و کسب تجارب لازم، شرکت‌ها را بر آن داشته تا تحت عنوان فعالیت‌های برون‌سپاری در کلیه زمینه‌ها اعم از خدمات، تولید و کنترل اقدامات لازم را انجام دهند. به همین خاطر مراجع بین‌المللی هم با توجه به اهمیت و جایگاه آن، در دستورالعمل‌های خود این موضوع را دیده‌اند. در این فصل در ارتباط با مبانی عمومی فعالیت‌های برون‌سپاری شرایط و تعهدات کارفرما و مجری و مفاد قرارداد برون‌سپاری، ضوابط مربوطه آورده شده است. در ایران هم به لحاظ اهمیت این موضوع تولید و آنالیز قراردادی مورد توافق بوده به‌طوری که در ضابطه ابلاغی سازمان بررسی آن شامل ۲۹ دستورالعمل در شرکت‌های تولیدکننده قراردادی است.

### فصل هشتم: رسیدگی به شکایات و ریکال

علی‌رغم دقت در رعایت استانداردها توسط شرکت‌های تأمین‌کننده، گاهی عدم انطباقی در محصولات و فرآورده‌های دارویی دیده می‌شود. به جهت چگونگی رسیدگی به این عدم انطباق‌ها که از سوی مصرف‌کننده‌ها به‌صورت شکایات دریافت می‌شود، گاهی منجر به ریکال یا فراخوان محصولات از بازار می‌گردد. مرجع بین‌المللی PIC/S در فصل هشتم دستورالعمل GMP خود، به این مسئله پرداخته است و مبانی عمومی، چارت سازمانی، دستورالعمل بررسی شکایات، تصمیم‌گیری بررسی‌ها، فعالیت‌های اصلاحی، ریکال، فعالیت‌های کامل پتانسیل خطر و گزارش نهایی را مطرح کرده است.

### فصل نهم: خود بازرسی

در راستای انطباق جاری ضوابط و حصول اطمینان از رعایت همیشگی آن‌ها، موضوع خود بازرسی مورد مذاقه قرار گرفته و برای آن مبانی و بازرسی، تیم بازرسی، دستورالعمل بازرسی، چک‌لیست بازرسی، اقدامات اصلاحی و گزارش نهایی دیده شده که در دستورالعمل کار شرکت‌ها قرار می‌گیرد.

### ضمائم PIC/S عبارت‌اند از:

- ۱- ساخت محصولات دارویی استریل
- ۲- ساخت مواد دارویی و بیولوژیک جهت مصارف انسانی
- ۳- ساخت رادیو داروها
- ۴- ساخت داروهای دامی غیر از واکسن‌ها
- ۵- ساخت محصولات دامی بیولوژیک
- ۶- ساخت گازهای طبی - دارویی
- ۷- ساخت محصولات دارویی گیاهی
- ۸- نمونه‌برداری از مواد آغازین و بسته‌بندی
- ۹- ساخت محصولات دارویی مایعات و نیمه جامدات مثل کرم، پماد
- ۱۰- ساخت فرآورده‌های استنشاقی اینهالر
- ۱۱- سیستم‌های کامپیوتری
- ۱۲- استفاده از اشعه‌های یونی در تولید محصولات دارویی

۱۳- ساخت محصولات دارویی تحقیقاتی

۱۴- ساخت داروهای مشتق از خون و پلاسما

۱۵- احراز کیفیت و معتبرسازی

۱۶- پرسنل مجاز یا صاحب صلاحیت و آزادسازی بچ دارویی

۱۷- آزمایش‌ها و آزادسازی محصول در زمان واقعی

۱۸- ساخت مواد مؤثره دارویی

۱۹- نمونه‌برداری ادواری و رفرنس

۲۰- مدیریت خطر کیفیت

## ۲- ICH

ICH مخفف International Conference For Harmonisation است. کنفرانس بین‌المللی یکسان‌سازی ضوابط و استانداردهای کیفی دارویی بوده که سالیانه با حضور کشورهای ژاپن، کانادا، آمریکا و اتحادیه اروپا تشکیل و اقدامات لازم در خصوص هماهنگی و یکسان‌سازی ضوابط و استانداردها را انجام می‌دهند.

دستورالعمل‌های ICH چون در ارتباط با Quality محصولات دارویی بوده با مخفف Q در اول آن‌ها نمایش داده می‌شود. این دستورالعمل‌ها شامل ۱۴ مورد به شرح ذیل است.

فصل Q<sub>1</sub> (A, B, C, D, E, F) در ارتباط با تست‌های پایداری در مناطق مختلف آب‌وهوایی، تست‌های پایداری اشکال دارویی جدید و مواد مؤثره، ارزیابی داده‌های پایداری، تست‌های پایداری مواد حساس به نور صحبت شده است.

فصل Q<sub>2</sub> شامل مطالب مربوط به معتبرسازی روش‌ها و آنالیز است.

فصل Q<sub>3</sub> (A-E) در ارتباط با ناخالصی‌ها مطالبی دارد.

فصل Q<sub>4</sub> (A-B) شامل مطالبی در خصوص فارماکوپه‌ها است.

فصل Q<sub>5</sub> (A-E) شامل کیفیت محصولات بیوتکنولوژی است.

فصل Q<sub>6</sub> (A-B) مطالبی در خصوص ویژگی‌ها و خصوصیات مواد و محصولات آورده شده است.

در فصل Q<sub>7</sub> روش‌های بهینه تولید API در ۱۹ بخش آورده شده است.

فصل Q<sub>8</sub> توسعه دارویی، Q<sub>9</sub> مدیریت خطر کیفیت، Q<sub>10</sub> سیستم کیفیت دارویی، Q<sub>11</sub> توسعه و ساخت مواد دارویی، Q<sub>12</sub> مدیریت چرخه حیات، Q<sub>13</sub> تولید مستمر مواد و محصولات دارویی، Q<sub>14</sub> توسعه دستورالعمل‌های آنالیز موضوعات و مطالب مختلفی به صورت مفصل آورده شده است.

## ۳- U.S FDA

سازمان غذا و داروی ایالت متحده آمریکا یا United States Food And Drug Administration دارای دستورالعمل‌های متعددی در ارتباط با Quality، GMP و Risk Assessment بوده که ای دستورالعمل‌ها معمولاً با مخفف CFR یا Code Of Federal Regulations نشان داده می‌شود که CFR ۲۱ آن در ارتباط با حوزه دارو و غذا است. خود CFR ۲۱ دارای بخش‌های مختلف بوده که برخی از آن‌ها به شرح ذیل است:

CFR Part ۳۱۴: اصول تأیید داروی جدید برای بازار

CFR Part ۲۱: شرایط عمومی تولید، بسته‌بندی و نگه‌داری دارو

CFR Part ۲۱۱: روش‌های بهینه تولید محصولات نهایی

CFR Part ۶۰۰: مبانی عمومی فرآورده‌های بیولوژیک

غالباً سیستم‌های کیفی U.S FDA در ارتباط با محصولات دارویی از یک مجموعه سیستمی به نام Six System تشکیل شده که عبارت‌اند از:

- ۱- سازنده
- ۲- سیستم تولید
- ۳- سیستم فضا و تجهیزات
- ۴- سیستم کنترل آزمایشگاهی
- ۵- سیستم مواد
- ۶- سیستم بسته‌بندی و برچسب‌زنی

#### ۴- EMA/EC

آژانس دارویی اروپا یکی از مراکز بین‌المللی تهیه و تدوین ضوابط و استانداردهای دارویی است. راهنما و دستورالعمل دارویی EMA از چهار قسمت اساسی ذیل تشکیل شده است:

- I- الزامات پایه‌ای محصولات دارویی در ۹ فصل
  - II- الزامات پایه‌ای API در ۱۹ فصل
  - III- مستندات مرتبط با GMP، QRM، SMF
  - IV- راهنمای ساخت دارو برای درمان‌های پیشرفته
- همچنین راهنمای EMA دارای ضوابط به شرح ذیل است:
- ۱- ساخت محصولات دارویی استریل
  - ۲- ساخت مواد مؤثره دارویی بیولوژیک
  - ۳- ساخت رادیو داروها
  - ۴- ساخت محصولات دارویی دامی به غیر از واکسن‌ها
  - ۵- ساخت محصولات دارویی دامی بیولوژیک
  - ۶- ساخت گازهای طبی و دارویی
  - ۷- ساخت محصولات دارویی گیاهی
  - ۸- نمونه‌برداری از مواد دارویی
  - ۹- ساخت مایعات، کرم، پماد
  - ۱۰- ساخت محصولات استنشاقی اینهالر
  - ۱۱- سیستم کامپیوتری
  - ۱۲- استفاده از اشعه برای استریل کردن محصولات دارویی
  - ۱۳- ساخت محصولات دارویی تحقیقاتی
  - ۱۴- ساخت محصولات دارویی مشتق از خون و پلاسمای انسانی
  - ۱۵- احراز کیفیت و معتبرسازی
  - ۱۶- آزادسازی سری ساخت محصولات دارویی
  - ۱۷- آزمایش‌ها Release و Real Time
  - ۱۸- نمونه‌برداری ادواری، رفرانس از مواد مؤثره، بسته‌بندی و محصول نهایی
- دستورالعمل‌های کیفی EMA در خصوص موارد زیر وجود دارد:
- ۱- مواد مؤثره دارویی

- ۲- ناخالصی‌ها
  - ۳- ساخت
  - ۴- ویژگی‌ها و دستورالعمل‌های آنالیز
  - ۵- معتبرسازی روش‌های آنالیز
  - ۶- مدیریت چرخه حیات
  - ۷- مواد جانبی
  - ۸- پایداری
  - ۹- طراحی کیفی
  - ۱۰- بسته‌بندی
  - ۱۱- توسعه دارویی
  - ۱۲- انواع ویژگی محصولات
- ضوابط<sup>۱</sup> ISPE (انجمن بین‌المللی مهندسی داروسازی) یکی از راهنماهای بین‌المللی در زمینه مهندسی داروسازی و سیستم‌های حمایتی و دارای ضوابط و استانداردهای پایه‌ای و مهم است. این مرکز دارای راهنماها و دستورالعمل‌های مرتبط با موضوعات ذیل است:
- ۱- مواد مؤثره دارویی
  - ۲- بیوتکنولوژی
  - ۳- معتبرسازی
  - ۴- احراز کیفیت ISPE
  - ۵- محدودیت‌ها
  - ۶- سیستم‌های بحرانی
  - ۷- استانداردهای مهندسی
  - ۸- روش‌های بهینه آزمایشگاهی
  - ۹- سیستم‌های تهویه مطبوع هوا
  - ۱۰- جامدات خوراکی
  - ۱۱- بسته‌بندی
  - ۱۲- فناوری تجزیه و تحلیل فرایندها
  - ۱۳- توسعه محصول و فرایند
  - ۱۴- مدیریت پروژه
  - ۱۵- مدیریت کیفیت
  - ۱۶- فرایند محصول استریل
  - ۱۷- محصولات تحقیقاتی
  - ۱۸- مدیریت عملیات
  - ۱۹- تجهیزات سازگار با محیط زیست

---

<sup>۱</sup> International Society For Pharmaceutical Engineering