

خلاصه ای از الزامات عملیات خوب تولید GMP

واحد آموزش با همکاری واحد تضمین کیفیت

بازبینی شده توسط: مدرسین GMP شرکت داروسازی اکسیر

پاییز 1399

براساس الزامات GMP رفرنس PIC/S ویرایش 2018

فصل اول

مقدمه

تاریخچه:

اولین قوانین GMP در سال 1941 توسط FDA (Food Drug Administration) سازمان غذا و داروی ایالات متحده) ارائه و منتشر گردید. علت این امر آلودگی قرص سولفا دیازول با فنوباریتال بود که در همان سال باعث مرگ 300 نفر شد.

همچنین تولد 4000 نوزاد نارس در سال 1961 به دنبال استفاده از محصول تالیدوماید و اختلاط دو محصول هیدروکورتیزون و نوروکورون در سال 1980 در یک شرکت داروسازی، اتفاق های مهمی بود که بر اساس آنها هر بار تغییراتی در قوانین GMP ایجاد گردید. به همین ترتیب قوانین GMP رشد پیدا کرده و به شکل کنونی درآمدند.

در حال حاضر قوانین GMP از طریق سازمان ها و نهادهای مختلفی در سراسر دنیا تدوین ، بروزآوری و منتشر می شوند.

GMP چیست؟

- قسمتی از تضمین کیفیت QA است که تضمین می کند محصولات همیشه به گونه ای ساخته و کنترل می شوند که مطابق استانداردهای مربوطه باشند.
- سیستمی برای به حداقل رساندن خطرهای درگیر در محصولات دارویی
- قوانینی که حداقل نقش های کارخانه داروسازی را برای اطمینان از کیفیت ، سلامت و اثربخشی محصول دارویی تعیین می کند.

قوانین GMP بر چه اساس شکل گرفته اند؟

- نمی توان کیفیت را در محصول نهائی آزمایش کرد
- GMP باور دارد کیفیت در تمام مراحل ساخت باید در محصول نهاده شده شود.
- GMP بمنظور کاهش خطرات بالقوه و پنهان موجود در کلیه مراحل تولیدی استفاده می شود؛ خطراتی که نمی توان آنها را در محصول نهائی آزمایش کرد.

برخی از خطراتی که محصول دارویی با آنها روبروست:

- آلودگی های غیرمنتظره محصول که می تواند بر روی تندرستی اثر داشته و حتی خطرات جانی نیز داشته باشد.
- برچسب های نادرست بر روی محصول، که معنی آن استفاده از داروی اشتباه توسط بیمار است.
- داروی با کیفیت پایین ممکن است دارای مواد سمی باشد که بصورت ناخواسته به محصول اضافه شده است.
- مقدار زیاد یا ناکافی ماده موثره بدین معنی است که دوره درمان بیمار با شکست مواجه شده یا بیش از نیاز دارو دریافت می کند.

تمامی قوانین GMP جهت رسیدن به اهداف زیر وضع شده اند:

- وسایل ، ابزارها و ساختمان بدرستی تهیه ، طراحی و بکارگیری شوند.
- کارها به صورت جز به جز و مرحله به مرحله در دستورالعمل ها ثبت شوند.
- کارها مطابق دستورالعمل های نوشته شده انجام شوند.
- انجام فعالیت ها و نتایج حاصل از آنها ثبت و نگهداری شوند.
- فرآیندها و فعالیت ها معتبر سازی گردند.
- ابزارها و دستگاه ها تحت کنترل باشند.
- از آلودگی جلوگیری شود.
- مواد و فرآیندهای مرتبط با تولید محصول کنترل شوند.
- بازرسی طراحی، برنامه ریزی و اجرا شود.

تعاریف

1- ایرلاک (قفل هوا) Air lock:

فضای بسته ای (اتاقی) که دارای دو درب یا بیشتر بوده و بین دو یا چند فضا واقع شده است و به منظور های زیر ساخته می شود:

الف- برای تمایز بین کلاسهای مختلف پاکیزگی،

ب- به منظور کنترل جریان هوا بین فضای دو کلاس تمیزی یا دو منطقه مختلف در زمان ورود به آنها

به نحوی که باز کردن دو درب در یک زمان در فضای مذکور غیرممکن باشد.

- ج- کنترل جریان هوا به منظور جلوگیری از انتقال آلودگی
د- جهت متمایز نمودن محل ورود مواد و پرسنل به یک منطقه خاص

2- بیچ (سری ساخت) Batch:

مقدار مشخصی از مواد اولیه و مواد بسته بندی که در یک فرآیند یا چند سری فرآیند و در شرایط یکسان فرآوری شده و انتظار می رود که همگن و هموزن باشند. گاهی اوقات لازم می شود که یک بیچ را به چند زیر بیچ Sub-batch تقسیم نموده و نهایتاً با اختلاط نهائی یک بیچ هموزن تولید نمود.

3- شماره بیچ یا شماره سری ساخت:

ترکیب واضح اعداد یا حروف که بطور مشخص بیان کننده هویت آن بیچ است. این ترکیب مطابق یک دستورالعمل درکنار هم قرار داده شده و روی تمام برچسب ها ، بسته ها و مستندات بیچ ، به منظور شناسایی و ردیابی بیچ ثبت می گردد.

4- بیچ رکورد (سوابق بیچ) Batch record:

به تمام مستندات مربوط به مراحل ساخت یک محصول تمام شده اطلاق می شود. سابقه بیچ شامل مستنداتی مثل اسناد توزین، ساخت، بسته بندی و کنترل و همچنین کلیه مستندات مرتبط با تضمین کیفیت آن سری ساخت محصول می باشد.

5- محصول بالک Bulk:

محصولی که تمامی پروسه های ساخت بجز بسته بندی روی آن انجام شده است.

6- محصول نهایی Finished product:

محصولی که تمامی مراحل تولید آن انجام شده و در شکل بسته بندی نهایی خود آماده ارائه به بازار است.

7- محصول بینابینی (نیمه ساخته) Semi finished product:

محصولی که یک یا چند مرحله از مراحل تولید روی آن انجام شده و هنوز به محصول نهایی تبدیل نشده است. محصول بالک نیز نوعی محصول نیمه ساخته است.

8- کالیبراسیون Calibration:

فرآیندی که طی آن در یک شرایط تعریف شده صحت عملکرد وسایل و دستگاه های اندازه گیری در مقابل یک وسیله و دستگاه اندازه گیری استاندارد سنجیده شده و تایید می گردد.

9- آلودگی Contamination:

ورود هر ماده یا چیزی به جایی که نباید حضور داشته باشد و یا به عبارتی ورود ناخالصی ها با طبیعت شیمیائی یا میکروبیولوژیکی یا وارد شدن ماده خارجی به مواد اولیه یا محصول بینابینی در خلال تولید، نمونه برداری، بسته بندی یا بسته بندی مجدد نگهداری یا حمل و نقل .

10- آلودگی متقابل Cross contamination:

آلوده شدن مواد یا محصولات بینابینی یا تمام شده و یا اقلام بسته بندی با یکدیگر در طی فرآیند تولید محصولات مختلف بطور همزمان .

11- فرآیند بحرانی Critical process:

عملیات یا مرحله ای از فرآیند تولید است که هرگونه تغییر در آن ممکن است باعث تاثیر در کیفیت محصول دارویی گردد.

12- کنترل های حین فرآیند In process control:

شامل کلیه آزمایش ها و بررسی هایی است که در حین ساخت و بسته بندی برای اطمینان از انطباق محصول نهایی با مشخصات محصول انجام می گیرد. آزمایشات مربوط به محیط کار یا وسایل قسمتی از مراحل کنترل حین فرآیند می باشد.

13- پروانه تولید محصول Marketing authorization:

گواهی صادر شده از طرف وزارت بهداشت (MOH) که جزئیات ترکیب و مشخصات اجزاء و محصول نهایی شامل جزئیات بسته بندی، برچسب و عمر قفسه ای در آن قید شده است و بر اساس آن تولید کننده میتواند اقدام به ساخت محصول مورد نظر نماید.

14- بسته بندی Packaging:

به کلیه عملیات مثل پرکردن، دربندی، برچسب زنی، بلیسترینگ و جعبه گذاری اطلاق می شود تا محصول بالک به محصول نهایی تبدیل شود.

15- ماده بسته بندی Packaging material:

به هر ماده از جمله مواد چاپ شده که در بسته بندی محصول دارویی بکار می رود. مواد بسته بندی اولیه ، به مواد بسته بندی اطلاق می شود که در تماس مستقیم با محصول قرار می گیرند مانند فویل آلومینیومی در بسته بندی قرص ها و کپسول ها - شیشه شربت ها اقلام بسته بندی ثانویه اقلامی هستند که تماس مستقیم با محصول نخواهند داشت مانند جعبه چاپی و بروشور

16- معتبرسازی Validation:

اثبات مستند انطباق نتایج بدست آمده از یک روش، فرآیند، وسیله، ماده، فعالیت یا سیستم با نتایج مورد انتظار می باشد.

17- مشخصات Specification:

محدوده های قابل قبول برای یک محصول ، ماده اولیه ، ماده بسته بندی و یا حتی شرایط محیطی یک اتاق یا یک فضاست که به صورت یک سند گردآوری شده و کنترل های نهایی و حین فرآیند براساس آن انجام می شوند.

18- کنترل کیفیت Quality control:

کنترل کیفیت بخشی از GMP بوده که به نمونه برداری، تعیین مشخصات (specification) و انجام آزمایشهای لازم میپردازد و با سازماندهی، تهیه مستندات و روش های اجرایی آزمایش این اطمینان را ایجاد کرده که آزمایش های مربوطه و لازم عملاً انجام شده است و مواد برای استفاده و یا محصول برای توزیع و فروش آزاد نمیشود مگر نتایج بدست آمده انطباق با Specification را نشان دهد.

19- قرنطینه:

به وضعیت جدا کردن مواد اولیه، مواد بسته بندی، محصول بینابینی، محصول بالک و محصول نهایی اطلاق می شود وضعیت جداکردن می تواند به کمک عوامل فیزیکی (دیوار یا fence) یا به وسیله سایر تدابیر کارساز (مثلاً خط کشی یا انبارداری کامپیوتری) انجام شود بهر حال مواد قرنطینه در انتظار تعیین تکلیف برای تأیید شدن، یا مردود شدن یا فرآوری مجدد می باشند.

19- تطابق مقدار تئوری و عملی Reconciliation:

مقایسه بین مقادیر تئوری و مقادیر واقعی محصول یا مواد تولید شده یا استفاده شده. با انجام این مقایسه امکان و اجازه مغایرت های نرمال بوجود می آید. این مقایسه راه بسیار مناسب و کارآمدی در تشخیص خطاها، آلودگی های متقابل و اختلاط های اقلام بسته بندی است.

20- فرآوری مجدد Reprocessing:

انجام مجدد یک مرحله تولیدی قبل بر روی همه یا قسمتی از یک بیچ در حین تولید یا محصول بینابینی یا محصول بالک بدلیل نقصان و ایراد در تامین مشخصات specification مورد نظر فرآوری مجدد یا بازفرآوری نامیده می شود. فرآوری مجدد می بایست با روشهای تولیدی معتبر شده انجام شود.

21- دستورالعمل Standard operating procedure (SOP):

روشهای مکتوب و مجاز بوده که در آن روش های مربوط به کلیه اعمال ساخت و یا آزمونهای کنترل کیفیت و عملیات تضمین کیفیت به منظور تولید با مشخصات تعیین شده محصول موجود است. همچنین برخی از SOPها اختصاصی بوده و مربوط به ساخت یک محصول میباشد

22- تاریخ انقضاء Expiry date:

تولید کننده بعد از سر رسید این تاریخ، امکان تأیید مشخصات مندرج در پرونده محصول برای آن دارو را ندارد. این تاریخ به سال و ماه روی فرآورده نهایی بطور واضح باید درج گردد. معمولاً این تاریخ در تحقیقات تولید کننده در زمان طراحی و فرمولاسیون اولیه محصول بدست می آید.

23- تاریخ ساخت (تاریخ تولید) Manufacturing date:

تاریخ ساخت از زمان توزین مواد و تحویل مواد به بخش تولید منظور می گردد. این تاریخ به سال و ماه روی فرآورده نهایی بطور واضح باید درج گردد.

24- نمونه Sample:

مقداری از یک سری ساخت ماده اولیه یا محصول بینابینی و یا محصول نهایی Sample یا نمونه است که بر اساس معیارهای علمی نمونه برداری می شود بطوریکه نماینده سری ساخت و خواص آن باشد.

فصل دوم

ارکان برقراری الزامات GMP

1- مدیریت کیفیت

دستیابی به این هدف مسلماً وظیفه مدیریت ارشد سازمان است اما بدون مشارکت و تعهد سایر پرسنل در سطوح و واحدهای مختلف و همچنین همکاری و تعهد تامین کنندگان مواد اولیه و توزیع کنندگان محصول میسر نخواهد شد.

2- پرسنل

کلیدهای قسمتهای موثر بر کیفیت محصول می بایست دارای پرسنل با کفایت بوده همچنین فضای ساختمانی کافی و مورد قبول برای دستیابی به کیفیت مورد نظر محصول در نظر گرفته شده باشد. ضروری است این سیستم دارای دستگاه ها و امکانات تولیدی لازم باشد.

1-2- پرسنل کلیدی

پرسنل کلیدی شامل مدیر تولید Production manager، مدیر کنترل کیفیت Quality control manager و شخص مجاز Authorized person و یا Qualified person است.

2-2- آموزش پرسنل

کلید پرسنل باید درک کافی از اصول GMP داشته باشند. لازم است پرسنل به هنگام استخدام آموزش ابتدائی در زمینه GMP، بهداشت و فعالیتی که قرار است انجام دهند ببینند. بعد از آن نیز لازم است بعضی آموزش ها مانند GMP به صورت دوره ای برای آنان تکرار گردد. همچنین پرسنل باید تحت آموزش های حین کار یا آموزش مستمر قرار گیرند. برای افرادی که در بخش های خاص فعالیت دارند (مانند بخش هایی که محصول خطرناک برای سلامتی افراد و یا محصولاتی که سریع آلوده می شوند تولید می کنند) باید آموزش های ویژه انجام شود. بازدید کننده ها و یا افراد آموزش ندیده تا حد امکان نباید وارد فضاهای تولید شوند اگر ورود آنها ضروری بود لازم است در مورد لباس های محافظ و بهداشت افراد توضیحاتی به آنها داده شود و تا زمان حضورشان در تولید بکلی تحت کنترل قرار گیرند.

2-3- بهداشت پرسنل

لازم است برنامه ای شامل جزئیات در مورد بهداشت پرسنل ، هماهنگ با سایر برنامه های جاری در سازمان تدوین شود که شامل انواع روش های برقراری سلامت پرسنل ، بهداشت کارخانه و پرسنل و تعویض لباس ها باشد.

این برنامه ها باید از طریق پرسنل مرتبط به جدیت پی گیری شوند و انحرافات برنامه کنترل و اصلاح گردد، همچنین مدیریت ارشد از این برنامه حمایت نموده و این برنامه ها در جلسات آموزشی مورد بحث قرار می گیرند.

دستورالعمل های مدونی باید موجود باشد تا مطابق آنها سلامتی پرسنل به صورت دوره ای مورد بررسی و آزمایش قرار گیرد و چنانچه مشکلی در سلامتی افراد وجود دارد که می تواند سلامت و کیفیت محصول را تحت تاثیر قرار دهد بررسی شده و اثر آن روی کیفیت محصول به شکل مناسب رفع گردد.

لازم است تمهیداتی اندیشه شود تا از ورود افرادی که مبتلا به بیماری های عفونی هستند و یا در سطح بدن زخم باز دارند به فضاهای تولید جلوگیری شود.

خوردن ، آشامیدن ، جویدن آدامس و استعمال دخانیات و همچنین نگهداری مواد غذایی یا آشامیدنی در فضاهای تولید و انبار باید بکلی ممنوع باشد. بطور کلی هرگونه فعالیت غیربهداشتی در تولید و فضاهای مرتبط با تولید ممنوع است.

از تماس مستقیم دست پرسنل با محصول بسته بندی نشده و یا قسمت هایی از دستگاه که در تماس با محصول باز هستند باید جلوگیری شود.

دستورالعمل های مناسبی برای هدایت افراد در جهت شستشوی دست ها باید موجود باشد.

2-4- دسترسی پرسنل

لازم است ساختمان ها و آموزش پرسنل به شکلی باشند که فقط پرسنل مجاز قادر به ورود به بخش های تولید و انبار باشند و دسترسی پرسنل به قسمت های مختلف تولید و انبار ، محدود و تعریف شده باشد.

همچنین لازم است طراحی به گونه ای باشد که بازدید کنندگان کمترین رفت و آمد و دسترسی را به قسمت های تولید داشته باشند یعنی بهتر است ساختمان دارای راهرو ها و پنجره ها به تعداد و اندازه کافی در بین سالن های تولید و آزمایشگاه باشد.

لازم است در قسمت های مختلف انبار و تولید ، سالن هایی تحت عنوان انبار قرنطینه با دسترسی محدود در نظر گرفته شوند که بتوان محصول یا مواد را قبل از تایید آزمایشگاه در آنها نگهداری نمود.

در صورتی که انبارهای قرنطینه وجود ندارند و امکان جداسازی مواد و محصولات بر اساس وضعیتشان وجود ندارد (نمی توان محصول یا ماده در حال آزمایش را از مواد و محصولات تایید شده جدا نمود) ضروری است توسط یک سیستم نرم افزاری جداسازی را انجام داد و یا به گونه ای اطمینان حاصل نمود که مواد یا محصولات تایید نشده مورد استفاده قرار نمی گیرند.

همچنین بایستی شرایطی ایجاد شود که از دسترسی پرسنل به مستندات مخصوصا مستندات بچ رکورد جلوگیری شود و فقط افراد مجاز به این مستندات دسترسی داشته باشند.

در صورت لزوم، پرسنل QC باید دسترسی به بخش های تولید برای نمونه برداری و بررسی و بازرسی، جهت کنترل مواد اولیه، محصول بینابینی و محصول تمام شده داشته باشند.

3- ساختمان و تجهیزات

3-1- ساختمان

ساختمان یک شرکت داروسازی باید به گونه ای طراحی گردد که فضای کافی برای انجام عملیات تولید مهیا شود و طراحی به گونه ای باشد که حداقل ریسک را برای کیفیت محصول و سلامت بیماران ایجاد نماید. در طراحی ساختمان باید به خطر آلودگی ها و مخصوصا آلودگی های متقاطع و اختلاط مواد و اقلام بسته بندی توجه شود و مصالح ساختمان به گونه ای انتخاب شود که امکان نظافت (و در هرکجا که لازم است ضدعفونی) موثر را ایجاد نماید.

ساختمان ها باید بخوبی حفظ و نگهداری شوند و اطمینان حاصل شود که عملیات تعمیرات و نگهداری هیچ گونه خطری برای محصولات ایجاد نمی نماید.

نور ، دما و هر جا که لازم باشد رطوبت باید به گونه ای تامین شود که در طول تولید و انبارش محصول به شکل مستقیم یا غیر مستقیم هیچ گونه تاثیری روی کیفیت آن نداشته باشند.

ساختمان باید بگونه ای طراحی و تجهیز شود که بیشترین ممانعت را برای ورود حشرات و حیوانات به مکان های تولید و انبار ایجاد نماید.

در جاهایی که محصول یا ماده اولیه باز بوده و در مجاورت آلودگی قرار دارند لازم است دیوارها ، سقف و کف ساختمان از جنسی صاف و بدون خلل و فرج تهیه شده و فاقد هرگونه درز و ترک باشند و از آزاد شدن ذرات از آنها بخوبی جلوگیری شود.

کف شو های فاضلاب باید با اندازه های مناسب تهیه شوند و مجهز به دریچه ها و سیفون ها باشند.

فضاهای تولید با استفاده از تجهیزات مناسب بخوبی هوا دهی شوند و توزین مواد اولیه در قسمت های مجزا از تولید انجام پذیرد.

قسمت های انبار باید گنجایش کافی برای نگهداری انواع مواد یا محصولات را داشته باشند و در آنها شرایط لازم از نظر فیزیکی فراهم شده باشد و قابل تمیز کاری باشند. محل جداگانه ای برای تخلیه مواد رسیده در نظر گرفته شود که بتوان بخوبی مواد را از شرایط محیطی بیرون محافظت نمود. لازم است در انبار فضای مجزایی برای نمونه برداری مواد اولیه در نظر گرفته شود. همچنین لازم است محل جداگانه ای برای انبارش محصولات و مواد ریجکتی و برگشتی و محصولات ریکال شده در نظر گرفت.

2-3- تجهیزات:

تجهیزات تولید باید به گونه ای انتخاب و نصب شود که مناسب با فعالیت مورد نظر برای آنها باشد. تعمیرات آنها باید به شکلی انجام شود که هیچ گونه خطری برای کیفیت محصول ایجاد ننماید و امان تمیز کاری و شستشوی موثر آنها (در هر کجا که لازم است) فراهم باشد. تجهیزات اندازه گیری باید در دوره های زمانی تعیین شده و مطابق دستورالعمل های مدون کالیبره شوند و از صحت عملکرد آنها اطمینان حاصل گردد.

لوله کشی ها باید به شکل مناسب علامت گذاری و لیبل زنی شوند تا امکان شناسایی کامل آنها مهیا گردد. لوله های آب (آب خالص ، آب قابل تزریق) باید به صورت منظم و مطابق دستورالعمل تایید شده ای ضد عفونی شوند و از قرار داشتن آلودگی میکروبی آنها در محدوده های تعیین شده اطمینان حاصل شود. تجهیزات و لوازم معیوب یا غیر کارآمد باید از فضاهای تولید و آزمایشگاه خارج شوند و یا حداقل به درستی از مابقی تجهیزات مجزا شده و لیبل زنی و شناسایی شوند.

فصل سوم

شواهد برقراری الزامات GMP (مستند سازی)

مستندات و مستندسازی خوب رکن اساسی سیستم تضمین کیفیت است لذا مستندات و مستند سازی برای کلیه جنبه های GMP باید وجود داشته باشد.

اهداف مستند سازی عبارتند از:

- تعیین و کتبی کردن مشخصات و روش های عملیاتی برای برخورد با مواد ، محصولات ، ساخت و کنترل
- اطمینان از اینکه پرسنل تولید بدانند چکار باید بکنند و چه زمان باید آن را انجام دهند.
- به منظور اطمینان از اینکه چه کاری واقعا انجام شده و در چه زمانی صورت گرفته است.
- جهت ایجاد توانایی تصحیح اشتباهات در زمان وقوع
- به منظور جلوگیری از وقوع مجدد اشتباهات و خطاها
- سیستم مستندات باید توانایی ارائه اطلاعات مورد نیاز برای بررسی و تجزیه و تحلیل آماری را بدهد.

به طور کلی مستندات را می توان به دو دسته زیر تقسیم بندی نمود:

الف – دستورالعمل ها: که نشان دهنده عملیاتی هستند که باید انجام شوند.

ب – سوابق : که نشان دهنده عملیات انجام شده و زمان انجام آن هستند.

لازم است کلیه مستندات موجود بخوبی شناسایی شده و قابل رد یابی باشند به همین منظور معمولا به هر سند در سیستم مستند سازی یک کد منحصر به فرد تعلق می گیرد که این کد نیز بر اساس یک دستورالعمل مدون تعیین می شود. همچنین لازم است اسناد با دقت کافی طراحی گردیده و تهیه شوند و بدرستی در سطح سازمان توزیع شوند. وقتی سندی بازنگری می شود باید در شرکت سیستمی وجود داشته باشد که از استفاده نادرست ویرایش یا نسخه جایگزین شده (قبلی) جلوگیری کند. مستندات جایگزین شده (قدیمی) باید برای مدت مشخصی نگهداری شوند.

الف – دستورالعمل ها :

تهیه کپی ها از دستورالعمل های اصلی باید به گونه ای باشد که هیچ گونه خطایی در مطالعه کپی های تهیه شده ایجاد نشود.

لازم است در زمان تهیه دستورالعمل ها ، امضاء کنندگان بخوبی آنرا مطالعه نموده و با ذکر نام و تاریخ در محل مشخص شده آنرا امضاء نمایند. در زمان نوشتن دستورالعمل ها به این نکته توجه شود که هیچ نکته مبهمی در متن وجود نداشته باشد.

ب- سوابق

سوابق شامل فرم ها ، کتابچه ها و کلیه اسنادی هستند که لازم است به صورت دستی مواردی در آنها ثبت گردد.

وقتی سند به گونه ای است که باید اطلاعاتی در آن درج شود این اطلاعات باید واضح، خوانا و پاک نشدنی نوشته شوند. در صورتی که خطایی در ثبت یک سند رخ می دهد و یا لازم است تغییری در موارد ثبت شده به صورت دستی ایجاد شود تغییر و دستکاری باید به گونه ای باشد که اطلاعات اصلی خوانده شوند. بهتر است علت تغییر و دستکاری در سند ذکر شود. به همین منظور یک خط روی عدد یا عبارت اشتباه کشیده ، عبارت یا عدد صحیح را کنار آن بنویسید و خط خوردگی را با ذکر نام و تاریخ امضاء نمایید.

توجه داشته باشید نوشتن واضح مستندات از بروز خطاهای ناشی از ارتباطات شفاهی جلوگیری نموده و امکان پیگیری سوابق هر سری ساخت محصول را فراهم می نماید.

ثبت عملیات زمانی انجام می شود که عملیات و فرآیند مربوطه انجام می شود و باید به گونه ای انجام شود که کلیه فعالیت های مهم مرتبط با ساخت محصول داروئی قابلیت ردیابی داشته باشد پس لازم است ثبت مستندات به موقع و در زمان انجام فعالیت انجام شود و هیچگاه پیش از انجام فعالیت نباید ثبت را انجام داد و یا نباید ثبت عملیات را به زمان دیگر موکول نمود.

سوابق مربوط به تولید محصول باید حداقل یک سال بعد از تاریخ انقضاء محصول مربوطه نگاه داشته شود. این سوابق شامل کلیه سوابق انبارش ، تحویل مواد و توزین آنها ، تولید ، کنترل های حین فرآیند ، آزمایشات محصول نیمه ساخته و نهایی و کلیه انحرافات گزارش شده در زمان تولید محصول (در صورتی که موجود باشد) می باشد که معمولاً بصورت یک پرونده جمع آوری شده و بایگانی می شوند. این اطلاعات بایستی در زمان نیاز به راحتی قابل دسترسی باشند.

مستند سازی مناسب این امکان را پدید می آورد تا بعد از انجام یک فرآیند یا فعالیت چگونگی اجرای آن قابل بررسی باشد و یا به عبارتی دیگر ممیزی و ارزیابی آن فرآیند یا فعالیت به سهولت قابل انجام باشد.

کتابچه ها نیز دسته دیگری از مستندات به شکل سوابق هستند که لازم است مانند مابقی مستندات بدرستی شناسایی ، ردیابی ، ثبت و کنترل شوند. لازم است برای هر فعالیت یا دستگاه موثر بر کیفیت محصول یک کتابچه در نظر گرفته شود. اگر یک خط تولید شامل چند دستگاه باشد که در یک زمان مشغول تولید فقط یک بیج محصول هستند می توان برای کلیه دستگاه های این خط یک کتابچه در نظر گرفت.

ضروری است در کتابچه دستگاه ها فعالیت های انجام شده با دستگاه ، نظافت ها ، تعمیرات و سرویس ها و همچنین تمیز کاری ها و کالیبراسیون های مربوط به دستگاه ثبت و سوابق آن نگهداری شود.

روند ثبت اطلاعات در کتابچه ها بایستی به صورت دوره ای بازرسی و کنترل شود.

فصل چهارم

تولید

فرآیندهای تولید باید براساس دستورالعمل های نوشته شده انجام شوند. لازم است این دستورالعمل ها به گونه ای تدوین گردند که از مطابقت آنها با الزامات GMP و همچنین مطابقت محصول تولید شده آنها با موارد ذکر شده در پروانه تولید دارو اطمینان حاصل گردد.

1- گردش مواد تولید

1-1- خرید مواد اولیه باید از تامین کنندگان تایید شده انجام شود ، به منظور تایید ، لازم است تامین کننده بازرسی شده و از توانایی آن در تامین ماده مورد نظر اطمینان حاصل شود. پس از شروع خرید ضروری است تامین کننده به صورت دوره ای بازرسی گردد.

1-2- ورود مواد به انبار: موادی که براساس یک درخواست کتبی تهیه می شوند ضروری است در ابتدای ورود و قبل از تخلیه از خودروی حمل مواد، از نظر مطابقت با درخواست ها کنترل شوند.

1-3- بسته های حاوی مواد (بشکه ، کارتن ، کیسه و ...) بایستی بخوبی تمیز شوند و سپس به انبار منتقل گردند.

1-4- در صورتی که بسته یا بسته هایی معیوب بوده یا صدمه دیده اند باید بدرستی بررسی شوند و اطمینان حاصل شود که معیوب بودن ظرف روی کیفیت محصول تاثیری نخواهد داشت بنابراین ضروری است معیوب بودن بسته ها حتما به کنترل کیفیت گزارش گردد.

1-5- لازم است مواد درحال آزمایش به خوبی در قرنطینه قرار گیرند و به شکل مناسب (فیزیکی با جداسازی و یا توسط یک سیستم نرم افزاری) از عدم استفاده از آنها در تولید اطمینان حاصل شود. مواد فقط زمانی می توانند در تولید استفاده شوند که به تایید کنترل کیفیت رسیده باشند.

1-6- لازم است چه در زمان انجام آزمایشات و چه بعد از تایید ، مواد در شرایط تعیین شده توسط شرکت تولید کننده نگهداری شوند. شرایط نگهداری روی لیبل ماده ثبت گردیده است.

1-7- شرایطی که ماده در آن نگهداری می شود بایستی به صورت دائم مانیتور شود تا در صورت بروز هر گونه انحراف بتوان علت را بررسی نمود.

1-8- توزین مواد اولیه به منظور ورود به تولید باید در اتاق جداگانه ای انجام شود. توزین باید به دقت و مطابق دستورالعمل ها انجام شود تا از انطباق محصول با پروانه تولید اطمینان حاصل گردد.

2- آلودگی (Contamination) در تولید:

بطور کلی آلودگی یعنی قرار گرفتن چیزی در محلی که برای آن تعیین شده نیست ، به عبارت دیگر آلودگی وجود داشتن چیزی است در جایی که نباید وجود داشته باشد. این آلودگی می تواند شامل ذرات بی جان مانند گرد و غبار و مواد دیگر و یا ذرات جاندار مانند قارچ ها ، باکتری ها و امثال آنها باشد. بنابراین لازم است در تمامی مراحل ساخت محصولات دارویی سطح بالائی از نظافت کارخانه و بهداشت و تمیزی بکار گرفته شود و منابع بالقوه آلودگی را با اعمال و بکارگیری یک برنامه جامع نظافت کارخانه و بهداشت حذف نمود. به منظور دستیابی به یک برنامه نظافت و تمیزکاری موثر ، لازم است فواصل تمیزکاری براساس دامنه و حجم فعالیت بخش مورد نظر تنظیم شود همچنین عملیات تمیزکاری باید متناسب با بخش و فرآوری مورد نظر باشد مثلاً، شستشوی انبارها مناسب تمیزکاری بخش استریل نمی باشد.

تمیزکاری باید مطابق دستورالعمل های مدون انجام شود که در آن نوع ماده شوینده ، فواصل تمیزکاری و چگونگی شستشو شرح داده شود. همچنین ضروری است از کارآمد بودن این روش های شستشو اطمینان حاصل شده و مستندات مربوط به اعتبارسنجی (Validation) آنها موجود باشد.

باید توجه داشت که در بخش های استریل ظروفی که در آن مواد ضدعفونی کننده و شوینده آماده می شوند باید تمیز و استریل باشند و ماده ضدعفونی کننده نیز بایستی قبلاً فیلتر شده و خالی از هرگونه میکروارگانیسم باشد.

پس از انجام تمیزکاری ها و پاکسازی ها لازم است انجام صحیح فرآیند توسط نفر دیگری کنترل و تایید شود.

تمامی تمهیدات لازم برای جلوگیری از ورود حیوانات و حشرات به فضاهای تولید باید اندیشیده شده و بکار گرفته شوند.

3- آلودگی متقابل (Cross Contamination) در تولید

آلوده شدن مواد اولیه یا محصول ساخته شده به مواد اولیه یا محصولات دیگر در حین تولید آلودگی متقابل یا آلودگی متقاطع خوانده می شود. خطر آلودگی متقابل با ایجاد غبارهای کنترل نشده در زمان تولید محصول و وجود باقیمانده مواد در دستگاه ها ، محیط و لباس پرسنل افزایش می یابد. این آلودگی ها در مورد محصولات دارای مواد موثره بسیار فعال ، سمی برای سلول ها و آنتی بیوتیک ها مخصوصاً سفالوسپورین ها برای مصرف کننده بسیار خطرناک است. این مساله همچنین در مورد محصولات استریل می تواند اثرات جبران ناپذیری برای مصرف کننده بدنبال داشته باشد.

بنا بر آنچه گفته شد تمامی تمهیدات در تولید باید ترتیب داده شوند تا خطر آلودگی متقابل به حداقل برسد. از راه های جلوگیری از آلودگی متقاطع می توان موارد زیر را نام برد:

- انجام فرآیندهای تولید در فضاهای تفکیک شده و جلوگیری از تولید دو یا چند محصول یا بیج مختلف
- رعایت الزامات پوششی بخش (تعویض لباس ها)
- شستشوی مرتب لباسها
- سیستم های تولید بسته شامل دستگاه هایی با تکنولوژی پیشرفته که در حین فعالیت کمترین غبار را در محیط آزاد می کنند. بسیاری از دستگاه های قدیمی تر مجهز به غبار گیرها و مکنده های هوا هستند که می توانند از پراکنده شدن غبار در محیط جلوگیری کنند.
- استفاده از الگوی مناسب جریان هوا شامل تعیین و ایجاد اختلاف فشار بین فضاهای مختلف که می تواند جریان هوای مناسبی را بین اتاق های مختلف ایجاد نماید.
- استفاده از فیلترهای مناسب در هواسازها
- ایجاد ایرلاک ها در قسمت های مختلف
- ایجاد روش های شستشو و پاکسازی معتبر به منظور اطمینان از حذف بقایای محصول قبلی و یا باقیمانده مواد شوینده از محیط
- انجام شستشو ها مطابق روش های معتبر شده
- انجام دقیق و صحیح پاکسازی های بین دو بیج و دو محصول متفاوت مطابق دستورالعمل های مدون ، در این مورد وجود چک لیست بسیار مفید خواهد بود
- استفاده از لیبل های مختلف جهت شناسایی و ردیابی کالاها ، تعیین تمیز بودن یا آلوده بودن تجهیزات و وضعیت آنها
- جلوگیری از جابجایی پرسنل بین خطوط مختلف و تعیین دسترسی های محدود برای فضاهای تولید
- انجام حسابرسی کیفی (Reconciliation) که لازم است مقدار ماده ورودی به خط تولید و مقدار محصول تولید شده بدقت محاسبه و با هم تطبیق داده شوند و هرگونه انحراف به دقت بررسی و گزارش گردد.

4- ارقام بسته بندی (Packaging material):

هر ماده ای که برای بسته بندی محصول استفاده شود ماده بسته بندی خوانده می شود. ارقام بسته بندی به دو گروه تقسیم می شوند:

الف- اقلام بسته بندی اولیه : آن دسته از اقلام بسته بندی هستند که در تماس مستقیم با محصول می باشند مانند ویال ، پوکه آمپول ، فویل آلومینیومی و امثال آن

ب- اقلام بسته بندی ثانویه : آن دسته از اقلام بسته بندی هستند که در تماس مستقیم با محصول نخواهند بود مانند دایکات ، بروشور و لیبل ها

لازم است در نحوه برخورد ، خرید ، تست و بازرسی اقلام بسته بندی مطابق با ماده اولیه عمل شود.

با توجه به خطر اختلاط (Mix up) در اقلام بسته بندی چاپ دار (دایکات ، لیبل ها ، فویل های چاپ دار، بروشورها) لازم است با این گروه از اقلام بسته بندی بسیار با دقت برخورد شود و از دسترسی افراد غیر آگاه به آنها جلوگیری به عمل آید. لیبل ها و سایر اقلام چاپ دار باید در ظروف در بسته نگهداری و حمل شوند تا بتوان تا حد امکان از اختلاط آنها جلوگیری نمود.

استفاده از اقلام بسته بندی باید تحت کنترل و با هماهنگی افراد مسئول صورت پذیرد تا از استفاده اشتباه از نسخه های قدیمی و همچنین استفاده خارج از دستورالعمل های موجود جلوگیری شود.

5- عملیات بسته بندی

قبل از شروع عملیات بسته بندی ، لازم است تمهیداتی ترتیب داده شود تا از تمیزی خط بسته بندی ، دستگاه بسته بندی یا وسایل مرتبط با آن و اطراف آنها اطمینان حاصل نمود (Line clearance). هر گونه باقیمانده محصول قبل ، مستندات آن و اقلام بسته بندی آن باید از خط و اطراف آن خارج شده باشند تا بتوان احتمال اختلاط (Mix up) اقلام بسته بندی را به حداقل رسانید. انجام پاکسازی خط باید از روی یک چک لیست صورت پذیرد.

به منظور شناسایی محصول در حال بسته بندی لیبل مناسب در جایی که در معرض دید باشد نصب شود و مشخصات کامل محصول در آن ثبت شود.

لازم است تعداد اقلام بسته بندی در زمان تحویل به بخش تولید ثبت شود و مطابقت آنها از نظر تعداد و نوع با درخواست بیچ مطابقت گردد.

صحت هرگونه عملیات چاپ روی اقلام بسته بندی باید در مراحل مختلف کار کنترل شده و نتایج این کنترل ها باید ثبت و نگهداری شود. در تمامی مراحل بسته بندی باید توجه داشت که احتمال اختلاط در لیبل های تکی (Cut labels) بسیار بیشتر از لیبل هایی است که بصورت رول استفاده می شوند و بنابراین با لیبل های تکی باید توجه ویژه داشت.

لازم است حداقل پارامترهای زیر در زمان بسته بندی ، به صورت آنلاین و مداوم کنترل شوند:

- مشخصات ظاهری بسته های نهایی
- کامل بودن بسته ها (از نظر تعداد، وجود تمامی موارد لازم در بسته و امثال آن)
- همخوانی محصول (از نظر شماره بچ و نوع محصول) با اقلام بسته بندی مصرفی
- کنترل صحت چاپ مشخصات بچ محصول (تاریخ تولید، شماره بچ و سایر موارد)
- صحت عملکرد کنترل های دستگاه (در صورت استفاده از دستگاه بسته بندی)

هر نمونه ای که از خط بسته بندی برداشته می شود نباید به آن باز گردد و در پایان بسته بندی هرگونه ناهمخوانی بین تعداد اقلام بسته بندی وارد شده به خط با تعداد محصول بسته بندی شده باید بررسی شده و نتایج ثبت گردد. هر گونه اقلام بسته بندی چاپ شده مازاد باید معدوم شده و تعداد آن ثبت شود. برای برگشت اقلام بسته بندی چاپ نشده (فاقد هرگونه اطلاعات بچ محصول) به انبار باید یک دستورالعمل مدون تبعیت شود.

لازم است محصول نهایی تا قبل از تایید کنترل کیفیت در حالت قرنطینه باقی بماند.

فصل پنجم

شکایت مشتری و ریکال محصولات

لازم است در یک کارخانه داروسازی سیستمی موجود باشد که براساس یک دستورالعمل مدون تمامی بازخورد های رسیده از طرف مشتریان مخصوصا شکایات مصرف کنندگان را بخوبی بررسی نموده و علت شکایات را مشخص نماید تا در زمانی که شکایت کیفیت یک یا چند بچ از یک محصول یا چند محصول را تحت تاثیر قرار می دهد، کلیه اقدامات در زمینه آنها به منظور جلوگیری از وارد آمدن صدمات جانی و مالی به مصرف کنندگان صورت پذیرد. این سیستم بسته به تعداد محصولات و بزرگی سازمان ، می تواند توسط یک یا چند نفر اداره شود اما باید توجه داشت که گزارش این شکایات بایستی به مسئول فنی برسد و وی شخص تصمیم گیرنده در این رابطه باشد.

تمامی تحقیقات و نتایج حاصل از آنها و همچنین تصمیمات اتخاذ شده در زمینه شکایات بایستی به درستی ثبت و نگهداری شوند همچنین مطرح کننده شکایت (شاکی) نیز باید در جریان تحقیقات انجام شده و تصمیمات اتخاذ شده در این زمینه قرار گیرد

در بعضی موارد ممکن است در بررسی های شکایات ، مشکل کیفی یک یا چند بچ یک محصول و یا چند محصول مشخص شود. در چنین شرایطی ضروری است محصول یا محصولاتی فراخوان شده و از بازار جمع آوری (Recall) شوند ، سرعت این جمع آوری بستگی به شدت خطری که مصرف محصول می تواند برای مصرف کننده ایجاد نماید دارد.

آنچه که در عملیات ریکال بسیار مهم است انجام فعالیت حسابرسی (Reconciliation) برای محصول ریکال شده است. لازم است تعداد خروجی از کارخانه از محصول و بچ مذکور بدقت ثبت شده باشد و پس از انجام ریکال تعداد برگشتی با تعداد خروجی مطابقت داشته باشد. در صورت عدم مطابقت این تعداد ، لازم است بررسی های لازم انجام شده و سوابق نگهداری شود.

محصول ریکال شده در محل نگهداری مخصوص محصول ریکال شده با دسترسی محدود نگهداری می شود تا پس از انجام عملیات حسابرسی معدوم شود.

با آرزوی موفقیت