



جمهوری اسلامی ایران
وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
معاونت غذا و دارو

کمیته تدوین ضوابط (GMP) و بخشنامه های دارویی
ایران

هرگونه نسخه برداری برای اهداف تجاری ممنوع می باشد.

نسخه برداری برای استفاده داخلی مجاز است در صورتی که منبع آن شناخته شده باشد

<http://www.fdo.ir>

فهرست مطالب

بخش ۱: مدیریت کیفیت

اصول

تضمین کیفیت

روشهای مناسب تولید فرآورده های دارویی (GMP)

کنترل کیفیت

بازبینی کیفیت فرآورده

بخش ۲: کارکنان

اصول

کلیات

کارکنان کلیدی

آموزش

بهداشت کارکنان

بخش ۳: ساختمان و تجهیزات محل تولید

اصول

ساختمان

کلیات

محل تولید

کمیته تدوین ضوابط و بخشنامه های دارویی ایران

آیین نامه شماره:

موضوع: روشهای مناسب تولید (بخش نخست)

محل انبارها

محل آزمایشگاه کنترل کیفیت

سایر محلها

تجهیزات

بخش ۴: تهیه مستندات

اصول

کلیات

سوابق لازم

مشخصات

مشخصات مواد اولیه و مواد لازم در بسته بندی

مشخصات فرآورده های بینابینی و بالک

مشخصات فرآورده نهایی

فرمول ساخت و دستورالعمل های تولید و فرآوری

دستورالعمل های بسته بندی

مدارک فرآوری سری ساخت (Batch Processing Records)

مدارک بسته بندی سری ساخت

روندها و مدارک

اعلام رسید

کمیته تدوین ضوابط و بخشنامه های دارویی ایران

آیین نامه شماره:

موضوع: روشهای مناسب تولید (بخش نخست)

نمونه برداری

انجام آزمایش

سایر موارد

بخش ۵: تولید

اصول

کلیات

جلوگیری از آلودگی متقاطع در تولید

اعتبار سنجی

مواد اولیه

عملیات فرآوری - فرآورده بینابینی و بالک

مواد بسته بندی

عملیات بسته بندی

فرآورده نهایی

مواد رد شده، مرجوعی و اصلاح شده

بخش ۶: کنترل کیفیت

اصول

کلیات

روشهای بهینه آزمایشگاهی کنترل کیفیت

کمیته تدوین ضوابط و بخشنامه های دارویی ایران

آیین نامه شماره:

موضوع: روشهای مناسب تولید (بخش نخست)

تهیه سوابق

نمونه برداری

انجام آزمایش

برنامه مستمر ارزیابی پایداری مواد دارویی

بخش ۷: تولید و آزمایش قراردادی

اصول

کلیات

پیشنهاددهنده قرارداد

پذیرنده قرارداد

متن قرارداد

بخش ۸: شکایات و ریکال (Recall) فرآورده ها

اصول

شکایات

ریکال (Recall)

بخش ۹: خود بازرسی

اصول

بخش ۱

مدیریت کیفیت

اصول

دارنده مجوز تولید دارو باید فرآورده دارویی را متناسب با مصرف مورد نظر آنها تولید نماید، به گونه‌ای که آنها مطابق با ضوابط پروانه تولید باشند و به دلیل عدم اطمینان از ایمنی، کیفیت و اثربخشی کافی، بیمار را در معرض خطر قرار ندهند. دستیابی به این هدف کیفی برعهده مدیریت ارشد می‌باشد و نیاز به مشارکت و تعهد کارکنان در بخشهای مختلف و در تمامی سطوح شرکت و نیز حامیان مالی (تامین کنندگان مواد) شرکت و توزیع-کنندگان فرآورده های دارویی دارد. به منظور تحقق این هدف لازم است سیستم جامع تضمین کیفیت و اجرای صحیح آن، شامل روشهای مناسب تولید و در نتیجه کنترل کیفیت موجود باشد. این سیستم باید کاملاً مستند بوده و اثربخشی آن باید به صورت مداوم پایش گردد. تمامی بخشهای سیستم تضمین کیفیت باید از منابع کافی، کارکنان کارآمد و ساختمان و تجهیزات و تسهیلات مناسب و کافی برخوردار باشد. مسئولیتهای قانونی دیگری نیز برعهده دارنده پروانه تولید و مسئول فنی می‌باشد.

۱-۱- مفاهیم پایه تضمین کیفیت، روشهای مناسب تولید و کنترل کیفیت به یکدیگر مرتبط هستند، بمنظور تأکید بیشتر بر ارتباط و ضرورت آنها در تولید و کنترل فرآورده های دارویی این مفاهیم در زیر توضیح داده می-شوند:

تضمین کیفیت

۱-۲- تضمین کیفیت مفهومی گسترده است که همه مسائلی را که به شکل جداگانه و یا جمعی بر کیفیت فرآورده تاثیر می‌گذارند را دربرمی‌گیرد. تضمین کیفیت به مجموعه تنظیمات سازمانی اشاره دارد که با هدف

کمیته تدوین ضوابط و بخشنامه های دارویی ایران

آیین نامه شماره:

موضوع: روشهای مناسب تولید (بخش نخست)

حصول اطمینان از این امر که کیفیت فرآورده های دارویی در حد کیفیت مورد نظر هستند، صورت می گیرد. بنابراین تضمین کیفیت شامل روشهای مناسب تولید به علاوه دیگر عواملی است که خارج از بحث این دستورالعمل می باشد. سیستم تضمین کیفیت مناسب برای تولید فرآورده های دارویی باید از موارد زیر اطمینان حاصل نماید:

- i. طراحی و تحقیق و توسعه فرآورده های دارویی باید با در نظر گرفتن ضوابط روشهای مناسب تولید (GMP) و روشهای بهینه آزمایشگاه (GLP) طراحی و تولید شوند.
- ii. عملیات تولید و کنترل باید به شکل شفافیت توضیح داده شود و این عملیات با روشهای مناسب تولید (GMP) تطبیق داده شود.
- iii. مسئولیتهای مدیریت نیز باید به شکلی شفاف مشخص گردند.
- iv. مقدمات لازم جهت تولید، عرضه و استفاده از مواد اولیه و بسته بندی باید انجام گیرد.
- v. تمامی کنترل های لازم بر روی فرآورده های بینابینی و هرگونه کنترل حین تولید باید اعتبار سنجی گردد.
- vi. فرآورده نهایی دارویی باید بطور صحیح و بر اساس روند از پیش تعریف شده، تهیه و کنترل گردد.
- vii. هیچ یک از فرآورده های دارویی فروخته و یا عرضه نمی شوند مگر اینکه توسط مسئول فنی (مدیر تضمین کیفیت) مربوطه تایید شده باشد که هر یک از سری ساختهای (Batch) فرآورده های براساس ضوابط پروانه تولید و دیگر قوانین مربوط به تولید، کنترل و آزاد سازی فرآورده های دارویی، تولید و کنترل شده اند.
- viii. باید اطمینان حاصل نمود که مقدمات لازم، در حد امکان اتخاذ گردیده تا در طول عمر قفسه ای آن در

کمیته تدوین ضوابط و بخشنامه های دارویی ایران

آیین نامه شماره:

موضوع: روشهای مناسب تولید (بخش نخست)

هنگام انبارش، توزیع داروها کیفیت آنها تغییر ننماید.

ix. روشی برای خود ارزیابی و ممیزی کیفیت وجود دارد که تاثیر و کارایی سیستم تضمین کیفیت را مورد ارزیابی قرار می دهد.

روشهای مناسب تولید فرآورده های دارویی (GMP)

۱-۳- روشهای مناسب تولید آن بخش از تضمین کیفیت است که اطمینان می دهد فرآورده بصورت یکنواخت تولید و مطابق استانداردهای کیفی متناسب با استفاده مورد نظر، مطابق الزامات مقامات ذی صلاح و مطابق با مشخصات فرآورده کنترل می شود.

روشهای مناسب تولید با دو امر تولید و کنترل کیفیت در ارتباط است. الزامات اصلی روشهای مناسب تولید عبارت است از:

i. تمامی فرآیندهای تولید به وضوح شرح داده شده اند، به طور نظام مند و در سایه تجربه بررسی شده اند و قابلیت تولید یکنواخت فرآورده های دارویی مطابق با الزامات کیفیت و مشخصات مورد نظر فرآورده را دارند.

ii. مراحل بحرانی فرآیندهای تولید و تغییرات قابل توجه ارزیابی گردیده اند.

iii. تمامی امکانات لازم برای "GMP" فراهم شده اند که عبارتند از:

ا. کارکنان کارآمد و آموزش دیده

ب. فضا و ساختمان و تجهیزات کافی و مناسب

ج. خدمات و تجهیزات مناسب

د. مواد، ظروف و برچسبهای درست

کمیته تدوین ضوابط و بخشنامه های دارویی ایران

آیین نامه شماره:

موضوع: روشهای مناسب تولید (بخش نخست)

۵. روش ها و دستورالعمل های تایید شده
۶. انبارش و حمل و نقل مناسب
- iv. دستورالعمل ها و روش ها باید به شکل دستورالعمل های نظامند به صورت شفاف و با زبان ساده بیان شوند و به ویژه برای تسهیلات مورد نظر قابل استفاده باشند.
- v. کاربرها به گونه ای آموزش ببینند که روش ها را به درستی انجام دهند.
- vi. مراحل تولید باید به شکل دستی و یا با ابزار لازم ثبت گردند به طوری که اجرای تمامی مراحل لازم در روشهای شرح داده شده و دستورالعملها و نیز مطابقت آن با کیفیت و کمیت مورد انتظار فرآورده ها نشان داده شوند. همچنین هر نوع تغییر قابل توجه باید به طور کامل ثبت شده و مورد بررسی قرار گیرد.
- vii. ثبت مراحل تولید از جمله توزیع که سبب می گردد تاریخچه کامل هر سری ساخت از فرآورده قابل ردیابی باشد باید به شکل جامع و قابل دسترسی نگهداری شوند.
- viii. توزیع (فروش عمده) فرآورده ها باید به گونه ای باشد که احتمال هر نوع خطری را برای کیفیت آنها به حداقل برساند.
- ix. باید سیستمی برای ریکال (recall) هر سری ساخت فرآورده، از محل فروش و یا عرضه آنها وجود داشته باشد.
- x. باید به شکایات مربوط به فرآورده های عرضه شده در بازار رسیدگی، دلایل نقص کیفی آنها بررسی شود و اقدامات مناسب جهت فرآورده های معیوب و جلوگیری از بروز مجدد مشکل انجام شود.

کنترل کیفیت

کمیته تدوین ضوابط و بخشنامه های دارویی ایران

آیین نامه شماره:

موضوع: روشهای مناسب تولید (بخش نخست)

۴-۱- کنترل کیفیت آن بخش از روشهای مناسب تولید است که در رابطه با روش های نمونه برداری، مشخصات، آزمایش، سازمان دهی، مستندسازی و آزادسازی می باشد. این روش ها به ما اطمینان می دهد که آزمایشهای لازم و مربوطه واقعا انجام شده اند و مواد برای استفاده و نیز فرآورده ها برای فروش و یا عرضه آزادسازی نشده اند مگر تا زمانی که کیفیت آنها به شکل مطلوب ارزیابی شده باشد.

الزامات اصلی کنترل کیفیت عبارتند از:

- i. از تسهیلات کافی، کارکنان آموزش دیده و روشهای مورد تایید جهت نمونه برداری، بازرسی و آزمایش مواد اولیه، بسته بندی، بینابینی، بالک و فرآورده نهایی شده استفاده می شود و در صورت لزوم جهت پایش مداوم شرایط محیطی نیز از موارد فوق الذکر برای اهداف روشهای مناسب تولید کمک گرفته می شود.
- ii. نمونه برداری از مواد اولیه، مواد بسته بندی، فرآورده های بینابینی، بالک و نهایی توسط کارکنان آموزش دیده و روشهای مورد تایید کنترل کیفیت انجام شود.
- iii. روشهای آزمایش معتبر باشند.
- iv. در مراحل نمونه برداری، بازرسی و آزمایش تمامی روشهای مورد استفاده باید به صورت دستی و یا با ابزار لازم به گونه ای ثبت گردند که هرگونه انحراف کاملاً ثبت شده و مورد بررسی قرار گیرد.
- v. فرآورده های نهایی که حاوی مواد موثره می باشند از نظر کمی و کیفی باید با پروانه تولید مطابقت داشته و دارای خلوص مورد نظر باشند و در داخل ظرف مناسب قرار گرفته و به درستی برچسب زده شوند.
- vi. نتایج ثبت شده بازرسی، آزمایش مواد بینابینی، بالک و فرآورده های نهایی و با مشخصات مورد نظر مطابقت داشته باشد. ارزیابی فرآورده شامل مرور و بررسی مستندات مربوط به تولید و هرگونه انحراف

کمیته تدوین ضوابط و بخشنامه های دارویی ایران

آیین نامه شماره:

موضوع: روشهای مناسب تولید (بخش نخست)

از روشهای تعیین شده آن می باشد.

vii. هیچ سری ساختی از فرآورده برای عرضه و یا فروش آزادسازی نمی گردد مگر اینکه مطابقت آن با

الزامات پروانه تولید از سوی مسئول فنی مورد تایید قرار گرفته باشد.

viii. مقدار کافی از نمونه های اصلی مواد اولیه و فرآورده ها باید به آن اندازه نگهداری شود تا در صورت نیاز

در آینده امکان آزمایش وجود داشته باشد این نمونه ها در بسته بندی نهایی خود نگهداری خواهند

شد به استثنا مواردیکه بسته بندی فرآورده بزرگ باشد.

بازبینی کیفیت فرآورده

۱-۵- بازبینی های کیفی به صورت دوره ای و یا چرخشی و از تمامی فرآورده های دارویی دارای پروانه از جمله

فرآورده های صادراتی باید انجام گیرد. این بازبینی ها باید با هدف تایید سازگاری فرآیندهای موجود و مناسب

بودن مشخصات مواد اولیه و فرآورده های نهایی شده و به منظور مشخص ساختن هرگونه جریان و یا پیشرفت

در فرآیندها و یا فرآورده ها، انجام گیرد. چنین بازبینی هایی باید به صورت سالیانه انجام شده و ثبت گردد و

بازبینی های قبلی نیز در آنها مدنظر گرفته شود و حداقل باید شامل موارد زیر باشد:

i. بازبینی مواد اولیه و مواد بسته بندی به ویژه فرآورده هایی که منابع جدیدی دارند.

ii. بازبینی نتایج کنترل های بحران حین تولید و فرآورده نهایی.

iii. بازبینی تمامی سری ساخت های مردود شده و نتایج بررسی های انجام شده، مشخصات مورد نظر آنها

نبوده اند.

iv. بازبینی تمامی انحرافات یا انحراف قابل توجه، بررسی های اقدامات مربوطه و اثربخشی اقدامات

اصلاحی و پیشگیرانه.

کمیته تدوین ضوابط و بخشنامه های دارویی ایران

آیین نامه شماره:

موضوع: روشهای مناسب تولید (بخش نخست)

- v. بازبینی تمامی تغییرات انجام شده بر روی فرایندها یا روشهای آنالیز.
- vi. بازبینی تغییرات در پرونده ثبت دارو دارای پروانه تولید (ارسال شده، تایید شده یا مردود شده) حتی در مورد فرآورده های صادراتی.
- vii. بازبینی نتایج برنامه بررسی پایش مداوم پایداری و هرگونه احتمال انحراف از آن.
- viii. بازبینی تمامی داروهای مرجوعی که به علت کیفیتشان ارجاع داده شده‌اند و نیز بررسی شکایات و ریکال‌ها و بررسی‌های انجام شده در رابطه با آنها تا آن زمان.
- ix. بازبینی کفایت تمامی فرایندهای تولید قبلی یا اقدامات اصلاحی انجام شده در رابطه با تجهیزات.
- x. بازبینی بررسی های پس از فروش در رابطه با پروانه های جدید یا تغییرات اعمال شده در پروانه های قبلی.
- xi. ارزیابی شرایط لازم برای تجهیزات و تاسیسات (Utilities) مربوطه مانند سیستم هواساز (HVAC)، آب یا گازهای فشرده و ...
- xii. بازبینی توافق نامه های فنی جهت حصول اطمینان از به روز بودن آنها.
- تولیدکننده و دارنده پروانه تولید (در صورتی که یکی نباشند)، می‌بایست نتایج این بازبینی‌ها را ارزیابی نموده تا مشخص گردد که چه نوع اقدام اصلاحی، پیشگیرانه و یا هر نوع اعتبارسنجی مجددی باید انجام گیرد. دلایل این نوع اقدامات اصلاحی باید مستند گردد. اقدامات اصلاحی و پیشگیرانه مورد توافق باید به شیوه‌ای موثر و با برنامه زمانی مشخص انجام گیرد. باید روش‌های مدیریت جهت مدیریت فرایندهای جاری موجود باشد و بازبینی این اقدامات و روش‌های مدیریتی و موثر بودن آنها باید طی بازرسی داخلی مورد تایید قرار گیرد. بازبینی کیفی می‌تواند پس از ارزیابی عملی براساس نوع فرآورده‌ها گروه بندی شود. به عنوان مثال اشکال دارویی جامد،

کمیته تدوین ضوابط و بخشنامه های دارویی ایران

آیین نامه شماره:

موضوع: روشهای مناسب تولید (بخش نخست)

اشکال دارویی مایع، فرآورده های استریل و

در صورتی که شخصی که دارنده پروانه تولید خود تولیدکننده فرآورده ها نباشد یک توافق نامه فنی بین طرفین باید وجود داشته باشد که مسئولیتهای هر یک در رابطه با تولید و بازرینی کیفیت در آن شرح داده شده باشد. مسئول فنی که تایید کننده نهایی سری تولیدی می باشد و به همراه دارنده پروانه تولید باید اطمینان حاصل کننده که بازرینی کیفیت به صورت صحیح در زمان مربوطه انجام شده است.

بخش ۲

کارکنان

اصول

ایجاد و حفظ سیستم رضایت بخش تضمین کیفیت و تولید صحیح فرآورده های دارویی به افراد وابسته است. به همین دلیل کارکنان دارای صلاحیت برای انجام وظایف مربوطه و به تعداد کافی باید وجود داشته باشند که تأمین این نیروی انسانی برعهده تولیدکننده می باشد. مسئولیتهای هر شخص باید به طور شفاف به اشخاص تفهیم گردد و ثبت شود. تمامی کارکنان باید از اصول روشهای مناسب تولید که می تواند آنها را تحت تاثیر قرار دهد آگاهی داشته باشند و آموزشهای بدو خدمت، مداوم و مستمر، شامل دستورالعمل های بهداشتی مورد نیازشان را دریافت نمایند.

کلیات

۱-۲- کارکنان یک واحد تولیدی باید به تعداد کافی باشند و از صلاحیتها و تجربه کاری لازم برخوردار باشند. مسئولیتهای داده شده به هر یک از کارکنان نباید به آن میزان گسترده باشد که خطری را متوجه کیفیت فرآورده ها گرداند.

۲-۲- تولیدکننده باید دارای چارت سازمانی باشد. مسئول باید شرح وظایف مکتوب داشته و از اختیارات لازم جهت اجرای این وظایف برخوردار باشند. ممکن است وظایف این افراد به معاونتهای منتصب که دارای صلاحیت مطلوب هستند، محول گردد. هیچ گونه شکاف و یا هم پوشانی تعریف نشده در مسئولیتهای افرادی که در بکارگیری روشهای مناسب تولید سهیم هستند، نباید وجود داشته باشد.

کارکنان کلیدی

کمیته تدوین ضوابط و بخشنامه های دارویی ایران

آیین نامه شماره:

موضوع: روشهای مناسب تولید (بخش نخست)

۳-۲- کارکنان کلیدی شامل سرپرست تولید و سرپرست کنترل کیفیت است و اگر یکی از این افراد مسئولیت تایید نهایی فرآورده ها را برعهده نداشته باشد، فرد دیگری که به این منظور تعیین شده است جزء کارکنان کلیدی محسوب می گردد. به طور معمول سمتهای کلیدی برعهده کارکنان تمام وقت می باشد. روسای تولید و کنترل کیفیت باید به طور مستقل از یکدیگر کار کنند. در سازمانهای بزرگ ضروری است که برخی از امور که در موارد ۲-۵، ۲-۶ و ۲-۷ به آن اشاره شده است به افراد دیگر محول گردد.

۴-۲- ...

۵-۲- سرپرست بخش تولید به طور کلی دارای وظایف زیر می باشد:

- i. حصول اطمینان از اینکه فرآورده ها بر اساس مستندات لازم برای کسب کیفیت مناسب تولید و نگهداری شده اند.
- ii. تایید دستورالعمل های مربوط به عملیات تولید و حصول اطمینان از اجرای دقیق آنها.
- iii. اطمینان یافتن از این امر که سوابق تولید پیش از فرستادن به بخش کنترل کیفیت توسط مقام مربوطه ارزیابی و امضا شده اند.
- iv. بررسی وضعیت حفظ و نگهداری از بخش، ساختمانها و تجهیزات.
- v. حصول اطمینان از این امر که اعتبار سنجی های لازم.
- vi. حصول اطمینان از انجام آموزشهای بدو خدمت و مستمر کارکنان بخش براساس نیازهای آنها.

۶-۲- سرپرست بخش کنترل کیفیت مسئولیتهای زیر را برعهده دارد:

- i. تایید و یا رد مواد اولیه، بسته بندی، بینابینی، بالک و فرآورده نهایی.
- ii. ارزیابی سوابق سری های ساخت دارو.

کمیته تدوین ضوابط و بخشنامه های دارویی ایران

آیین نامه شماره:

موضوع: روشهای مناسب تولید (بخش نخست)

- iii. حصول اطمینان از انجام تمامی آزمایشات لازم.
 - iv. تایید مشخصات، دستورالعمل های نمونه برداری، روشهای آزمایش و دیگر روش های کنترل کیفیت.
 - v. تایید و پایش مداوم طرف های قرارداد برای انجام آزمایشات.
 - vi. بررسی وضعیت حفظ و نگهداری از بخش، ساختمانها و تجهیزات.
 - vii. حصول اطمینان از انجام اعتبارسنجی های لازم.
 - viii. حصول اطمینان از انجام آموزشهای بدو خدمت و مستمر به کارکنان بخش براساس نیازهای آنها.
- وظایف دیگر بخش کنترل کیفی در بخش ۶ مطرح گردیده است.
- ۷-۲- روسای بخش تولید و کنترل کیفی در رابطه با کیفیت فرآورده ها دارای مسؤلیتهای مشترک هستند. این مسؤلیتها تابع قوانین مخصوص به هر کشور هستند و ممکن است شامل موارد زیر باشند:
- تایید روشهای کتبی تولید و سوابق دیگر از جمله الحاقیات
 - پایش مداوم و کنترل شرایط تولید
 - بهداشت کارخانه
 - اعتبارسنجی فرآیند
 - آموزش
 - تایید و پایش مداوم عرضه کنندگان مواد
 - تایید و پایش مداوم تولیدکنندگان قراردادی
 - تعیین و پایش مداوم شرایط انبارش مواد و فرآورده ها
 - حفظ سوابق

کمیته تدوین ضوابط و بخشنامه های دارویی ایران

آیین نامه شماره:

موضوع: روشهای مناسب تولید (بخش نخست)

➤ پایش مداوم انطباق با الزامات روشهای مناسب تولید (GMP)

➤ بازرسی، رسیدگی و نمونه برداری به منظور پایش مداوم عوامل موثر بر کیفیت فرآورده

آموزش

۲-۸- تولیدکننده باید برای تمامی کارکنان که وظایف آنها در حیطه تولید و یا آزمایشگاههای کنترل (شامل کارکنان فنی، مسئول حفظ و نگهداری و مسئولین نظافت) است دوره‌های آموزشی برگزار نماید و همچنین برای دیگر کارکنانی که کار آنها بر کیفیت فرآورده تاثیر می‌گذارد، نیز باید چنین آموزشهایی وجود داشته باشد.

۲-۹- علاوه بر آموزش تئوری و عملی روشهای مناسب تولید، کارکنان تازه استخدام شده باید براساس وظایف محوله به آنها آموزش ببینند. آموزش ضمن خدمت مستمر نیز باید وجود داشته باشد و تاثیرات عملی آن باید به شکل دوره‌ای ارزیابی گردد. برنامه‌های آموزشی لازم باید موجود باشند و می‌بایست به تناسب توسط سرپرست بخش تولید و یا کنترل کیفیت تایید گردند. سوابق آموزش باید حفظ گردد.

۲-۱۰- آموزشهای ویژه برای کارکنانی که در قسمتهایی کار می‌کنند که آلودگی یک خطر محسوب می‌شود، مانند محیط‌های تمیز یا محیط‌هایی که مواد بسیار فعال، سمی، آلوده‌کننده یا حساسیت زا وجود دارند، باید وجود داشته باشد.

۲-۱۱- بازدیدکنندگان یا کارکنان غیرمتخصص ترجیحا نباید وارد بخشهای کنترل کیفیت و تولید گردند. چنانچه ورود آنها اجتناب‌ناپذیر باشد، باید پیشاپیش اطلاعات لازم به آنها داده شود، به ویژه در رابطه با بهداشت فردی و لباسهای محافظ تعیین شده به آنها داده شود. این افراد باید از نزدیک تحت نظارت باشند.

۲-۱۲- مفهوم تضمین کیفیت و تمامی اقداماتی که سبب تفهیم و اجرای بهتر آن می‌شود باید طی جلسات آموزشی، به خوبی تبیین گردد.

کمیته تدوین ضوابط و بخشنامه های دارویی ایران

آیین نامه شماره:

موضوع: روشهای مناسب تولید (بخش نخست)

بهداشت فردی

۱۳-۲- برنامه های بهداشتی با جزئیات کامل و براساس نیازهای مختلف کارخانه باید تدوین گردد. این برنامه ها باید شامل روشهای مربوط به سلامتی، امور بهداشتی و پوشش کارکنان باشد. روشهای موجود در این برنامه ها باید به تمامی افرادی که به موجب وظایف خود به بخشهای کنترل و تولید رفت و آمد دارند تفهیم شده و با دقت بسیار توسط آنها اجرا گردد. برنامه های بهداشتی بایستی توسط مدیریت ترویج و در جلسات آموزشی به طور گسترده ای تبیین گردد.

۱۴-۲- تمامی کارکنان باید هنگام استخدام مورد معاینه پزشکی قرار گیرند. این مسئولیت برعهده تولیدکننده است که براساس دانش خود شرایط سلامتی افراد را که بر کیفیت فرآورده اثر می گذارد و دستورالعمل های مربوط به آن را تدوین نماید. پس از اولین معاینه پزشکی معاینات دیگری در رابطه با سلامت و کار افراد در صورت لزوم باید انجام گیرد.

۱۵-۲- اقداماتی به منظور ایجاد اطمینان از این امر باید صورت پذیرد که فردی با بیماری عفونی یا دارای زخم و جراحت بر روی سطح بدون پوشش بدن در تولید فرآورده های دارویی هیچ گونه دخالتی نداشته باشد.

۱۶-۲- هر فردی که وارد قسمتهای تولیدی می گردد باید لباسهای حفاظتی مناسب با عملیاتی که در آن بخش انجام می شود بر تن داشته باشد.

۱۷-۲- خوردن، نوشیدن، جویدن، استعمال دخانیات، ذخیره مواد غذایی، نوشیدنی ها، داروهای شخصی و دخانیات در انبارها و بخش تولید باید ممنوع اعلام گردد. به طور کلی هر نوع عمل غیربهداشتی در داخل بخشهای تولیدی و بخشهای دیگر که بر فرآورده اثر سو بگذارد می بایست ممنوع اعلام شود.

۱۸-۲- هیچ گونه تماس مستقیمی بین دستهای اپراتور و فرآورده ها و نیز تجهیزات در تماس با فرآورده ها نباید

کمیته تدوین ضوابط و بخشنامه های دارویی ایران

آیین نامه شماره:

موضوع: روشهای مناسب تولید (بخش نخست)

وجود داشته باشد.

۱۹-۲- کارکنان جهت استفاده از وسایل شستشوی دستها آموزش داده شوند.

۲۰-۲- هرگونه الزامات ویژه برای تولید گروههای خاصی از فرآورده ها به عنوان مثال فرآورده های سترون در

راهنماهای تکمیلی مطرح می گردد.

بخش ۳

ساختمانها و تجهیزات

اصول

ساختمانها و تجهیزات باید متناسب با عملیات مربوطه در محل مناسب بنا، طراحی، ساخته و سازگار با نیازهای جدید حفظ، مراقبت شوند. نقشه و طراحی آنها باید با هدف به حداقل رساندن احتمال خطاها و ایجاد امکان پاکیزه سازی موثر و حفظ و نگهداری آن به منظور جلوگیری از آلودگی متقاطع، ایجاد گرد و غبار یا آلودگی و به طور کلی هرگونه اثر ناخواسته بر کیفیت فرآورده ها باشد.

ساختمانها

کلیات

۳-۱- ساختمانها باید در محیطی مستقر شوند که با در نظر گرفتن اقدامات حفاظتی کارخانه کمترین احتمال خطر آلودگی را متوجه مواد و فرآورده ها نمایند.

۳-۲- ساختمانها باید با دقت نگهداری شوند به طوری که اطمینان حاصل شود که تعمیرات و عملیات حفظ و مراقبت خطری بر کیفیت فرآورده ها ندارد. آنها باید پاکیزه شده و در صورت نیاز مطابق روش های دقیق مکتوب ضد عفونی شوند.

۳-۳- روشنایی، دما، رطوبت و تهویه هوا باید به شکل مناسبی باشد و به گونه ای نباشد که به طور مستقیم یا غیرمستقیم اثر سویی بر روی فرآورده های دارویی در حال تولید یا انبارش یا بر روی عملکرد صحیح دستگاهها داشته باشد.

۳-۴- ساختمانها باید به گونه ای طراحی و تجهیز گردند که مانع از ورود هر نوع حشره یا حیوانی شوند.

کمیته تدوین ضوابط و بخشنامه های دارویی ایران

آیین نامه شماره:

موضوع: روشهای مناسب تولید (بخش نخست)

۳-۵- اقدامات در جهت جلوگیری از ورود افراد متفرقه باید صورت بگیرد و بخشهای تولید، کنترل کیفیت و انبار نباید به عنوان محل عبور برای کارکنانی که در این بخش ها کار نمی کنند، شود.

بخش تولید

۳-۶- به منظور به حداقل رساندن احتمال خطر جدی دارویی بر اثر آلودگی متقاطع، برای تولید فرآورده های دارویی ویژه مانند مواد به شدت حساسیت زا (مانند پنسیلین ها) یا فرآورده های بیولوژیک (مانند تولید از میکروارگانیزم های زنده) می بایست تجهیزات اختصاصی و مستقل وجود داشته باشد. تولید فرآورده های دیگری مانند برخی آنتی بیوتیکها، هورمونها، سیتوتوکسیک ها، داروهای بسیار فعال و فرآورده های غیردارویی نباید در دستگاههای مشترک صورت پذیرد. برای فرآورده های فوق در موارد استثنا تولید مقطعی با همان دستگاهها و تسهیلات پذیرفته می شود در صورتیکه که احتیاطهای خاص و اعتبارسنجی های ضروری انجام گیرد. تولید سموم صنعتی مانند آفت کشها و علف کشها نباید در همان ساختمانی انجام گیرد که تولید فرآورده های دارویی در آن انجام می گیرد.

۳-۷- ساختمانهای ترجیحا باید به شکلی مستقر باشند که تولید در بخش های در ارتباط با یکدیگر با ترتیب منطقی مطابق با توالی عملیات و درجات مختلف الزامات پاکیزه سازی انجام گیرد.

۳-۸- فضای کار و انبارش حین تولید باید به حدی باشد که مواد و تجهیزات به شیوه ای منطقی و به ترتیب صحیح در آن جای بگیرد، به طوری که احتمال خطر تمیز ندادن دو فرآورده دارویی متفاوت و یا اجزای تشکیل دهنده آنها به حداقل برسد و از آلودگی متقاطع جلوگیری کرده و احتمال حذف یا کاربرد اشتباه یکی از مراحل تولید یا کنترل نیز به حداقل برسد.

۳-۹- هنگامی که مواد اولیه، مواد بسته بندی اولیه، فرآورده های بینابینی یا بالک در تماس با محیط، سطوح

کمیته تدوین ضوابط و بخشنامه های دارویی ایران

آیین نامه شماره:

موضوع: روشهای مناسب تولید (بخش نخست)

داخلی (دیوارها، سقف و کف) هستند، این سطوح باید صاف و فاقد هرگونه ترک، درز و سوراخ بوده و مولد ذرات نباشند و نیز باید به گونه‌ای باشند که بتوان به آسانی آنها را تمیز و در صورت لزوم ضدعفونی نمود.

۳-۱۰- لوله‌کشی، تجهیزات روشنایی، تهویه مطبوع و دیگر خدمات باید به گونه‌ای طراحی و نصب گردد که از ایجاد زوایا که تمیز کردن آن سخت می‌باشد جلوگیری شود.

این تجهیزات به منظور مراقبت باید تا آنجا که امکان دارد از خارج بخش تولید قابل دسترس باشند.

۳-۱۱- لوله‌های فاضلاب باید به اندازه کافی بزرگ باشند و نیز زانویی آب گذر داشته باشند. از کانال‌های باز تا جایی که ممکن است نباید استفاده شود، در صورت لزوم اگر از این کانال‌ها استفاده گردد، باید آنها برای سهولت در نظافت کم عمق باشند.

۳-۱۲- هوای بخشهای تولید باید به شکل موثری تهویه گردد، این کار به وسیله تسهیلات کنترل هوا (شامل درجه حرارت، در صورت لزوم، رطوبت و فیلتراسیون) که برای فرآورده‌ها، عملیات در حال اجرا و محوطه خارجی مناسب باشد، انجام می‌گیرد.

۳-۱۳- توزین مواد اولیه به طور معمول باید در اتاق اندازه‌گیری مجزایی که بدین منظور در نظر گرفته شده است انجام گیرد.

۳-۱۴- در مواردی که گرد و غبار تولید می‌شود (به عنوان مثال در زمان نمونه‌برداری، توزین، عملیات اختلات، تولید، بسته‌بندی فرآورده‌های خشک)، تمهیدات ویژه‌ای جهت جلوگیری از آلودگی‌های متقاطع و تسهیل نظافت باید انجام گیرد.

۳-۱۵- ساختمانهای محل بسته‌بندی فرآورده‌های دارویی باید به گونه‌ای اختصاصی طراحی و چیدمان گردد که مانع هرگونه درهم ریختگی و آلودگی متقاطع شود.

کمیته تدوین ضوابط و بخشنامه های دارویی ایران

آیین نامه شماره:

موضوع: روشهای مناسب تولید (بخش نخست)

۱۶-۳- بخشهای تولید باید از روشنایی کافی بهره‌مند باشند به ویژه در نقاطی که کنترل‌های چشمی همزمان انجام می‌گیرد.

۱۷-۳- کنترل‌های حین تولید در صورتی می‌تواند در محل تولید انجام شود که برای تولید هیچ نوع خطری نداشته باشد.

انبارها

۱۸-۳- محل انبارها باید دارای گنجایش کافی باشند برای نگهداری منظم دسته‌های مختلف مواد و فرآورده‌ها به شرح زیر باشند: مواد اولیه و بسته‌بندی، بینابینی، بالک و فرآورده‌های نهایی، فرآورده‌های قرنطینه، آزاد شده، مردود شده، مرجوعی یا ریکال شده.

۱۹-۳- انبارها باید به شکلی طراحی یا تطبیق داده شوند که شرایط انبارش خوب را فراهم آورند. به ویژه آنها باید تمیز و خشک بوده و دمای آنها در محدوده قابل قبول نگه داشته شود. در مواردی که انبارش خاصی لازم باشد (مانند دما)، این شرایط باید فراهم، بررسی و پایش مداوم شود.

۲۰-۳- محل‌های دریافت و ارسال باید به صورتی باشند که مواد و فرآورده‌ها را از تأثیرات آب و هوایی محافظت نماید. محل دریافت باید به شکلی طراحی و تجهیز گردد که بتوان ظروف مواد ورودی را در صورت لزوم پیش از انبارش تمیز نمود.

۲۱-۳- هنگامی که مواد در وضعیت قرنطینه در قسمتهای مجزا ذخیره می‌شوند، این نواحی باید به وضوح علامت‌گذاری شده و دسترسی تنها به کارکنان مجاز محدود گردد. هر سیستمی که جایگزین این قرنطینه فیزیکی می‌شود بایستی از نظر امنیتی دارای ویژگی‌های معادل باشد.

۲۲-۳- معمولاً جهت نمونه برداری از مواد اولیه باید از محل مجزایی استفاده نمود. اگر نمونه برداری در محل

کمیته تدوین ضوابط و بخشنامه های دارویی ایران

آیین نامه شماره:

موضوع: روشهای مناسب تولید (بخش نخست)

انبار صورت گیرد باید به شکلی انجام شود که از هرگونه آلودگی و آلودگی متقاطع جلوگیری گردد.

۳-۲۳- بخشهای جداگانه‌ای برای انبارش مواد و فرآورده های مردود شده، ریکال و یا مرجوعی باید در نظر گرفته شود.

۳-۲۴- مواد یا فرآورده های بسیار فعال باید در محل های امن و ایمن نگهداری شود.

۳-۲۵- باید به مواد بسته‌بندی از قبل چاپ شده جهت انطباق فرآورده های دارویی توجه ویژه مبذول گردد. این مواد باید در محل امن و ایمن ذخیره شوند.

بخشهای کنترل کیفی

۳-۲۶- معمولاً آزمایشگاههای کنترل کیفیت باید از بخشهای تولید جدا باشند. این امر به ویژه در مورد آزمایشگاههای کنترل بیولوژیکی، میکروبیولوژی و رادیوایزوتوپها بسیار با اهمیت است. این آزمایشگاهها خود نیز باید از یکدیگر جدا باشند.

۳-۲۷- آزمایشگاههای کنترل کیفیت باید متناسب با عملیاتی که در آنها انجام می شود طراحی شوند. باید فضای کافی برای جلوگیری از درهم ریختگی و آلودگی متقاطع باید وجود داشته باشد. همچنین باید فضای نگهداری مناسب و کافی برای نمونه‌ها و سوابق وجود داشته باشد.

۳-۲۸- ممکن است اتاقهای جداگانه‌ای برای حفاظت از دستگاههای حساس در برابر لرزش، تداخل الکتریکی، رطوبت و ... مورد نیاز باشد.

۳-۲۹- جهت آزمایش مواد خاص مانند نمونه‌های بیولوژیکی یا رادیواکتیو، الزامات ویژه‌ای در آزمایشگاهها مورد نیاز است.

بخشهای فرعی

کمیته تدوین ضوابط و بخشنامه های دارویی ایران

آیین نامه شماره:

موضوع: روشهای مناسب تولید (بخش نخست)

۳-۳۰- اتاقهای استراحت و نیم چاشت کارکنان باید از بقیه بخشها جدا باشد.

۳-۳۱- اتاق رختکن و سرویس های بهداشتی باید به راحتی قابل دسترس و متناسب با تعداد کارکنان باشند.

سرویس های بهداشتی نباید به صورت مستقیم در ارتباط با محل انبارها و بخش تولید باشند.

۳-۳۲- کارگاههای حفظ و نگهداری تجهیزات باید تا جایی که ممکن است از محل تولید جدا باشند. هنگامی

که قطعات و ابزارها در بخش تولید نگهداری می شوند باید آنها در اتاقها و یا کمدهای مجزا برای استفاده

نگهداری گردد.

۳-۳۳- قفسهای حیوانات باید به خوبی از بقیه مناطق جدا شود و دارای ورودی جداگانه (دسترسی به حیوانات) و

تسهیلات هواسازی جداگانه باشد.

تجهیزات

۳-۳۴- تجهیزات تولید می بایست مطابق با کاربرد مورد نظر طراحی، مستقر و نگهداری شوند.

۳-۳۵- عملیات تعمیرات و نگهداری دستگاهها نباید خطری برای کیفیت فرآورده ها به همراه داشته باشد.

۳-۳۶- تجهیزات تولید باید به صورتی طراحی شوند که به راحتی بتوان آنها را به راحتی و به طور کامل تمیز

نمود. آنها را باید مطابق با یک روش مکتوب و دقیق تمیز و فقط در شرایط خشک و تمیز نگهداری نمود.

۳-۳۷- تجهیزات شستشو و پاکیزه سازی باید به گونه ای انتخاب و استفاده شوند که خود منبع آلودگی نشوند.

۳-۳۸- تجهیزات باید به شکلی نصب گردند که مانع هرگونه احتمال خطا و یا آلودگی باشند.

۳-۳۹- دستگاههای تولید نباید هیچ نوع خطری برای فرآورده ها داشته باشند. قسمتهایی از این دستگاهها که با

فرآورده ها در تماس هستند نباید به حدی واکنش دهنده، آزاد کننده مواد و یا جاذب باشند که بر کیفیت فرآورده ها

تاثیر گذاشته و ایجاد خطر کنند.

کمیته تدوین ضوابط و بخشنامه های دارویی ایران

آیین نامه شماره:

موضوع: روشهای مناسب تولید (بخش نخست)

۳-۴۰- تجهیزات اندازه گیری و ترازوها با دقت و محدوده اندازه گیری مناسب برای عملیات تولید و کنترل باید موجود باشند.

۳-۴۱- تجهیزات اندازه گیری، توزین، تجهیزات کنترل و ثبت باید در فواصل زمانی معین و براساس روش مناسب کالیبره و بررسی شود. سوابق کافی چنین آزمایشاتی باید نگهداری شود.

۳-۴۲- لوله کشی های ثابت باید دارای برچسب مشخص بوده به طوری که محتویات داخل لوله ها و در صورت لزوم جهت جریان درون لوله ها را نشان دهد.

۳-۴۳- لوله های آب مقطر و آب دیونیزه (و در صورت کاربرد) می بایست براساس روش های مکتوب دقیق ضد عفونی گردند. این روش ها باید شامل محدوده های اقدام در رابطه با آلودگی میکروبیولوژیکی و اقدامات لازم باشد.

۳-۴۴- دستگاه های معیوب در صورت امکان باید از بخش تولید و کنترل کیفیت خارج شده و یا حداقل دارای برچسب مشخص باشند.

بخش ۴

مستندسازی

اصول

مستندسازی مناسب بخش اساسی تضمین کیفیت را به خود اختصاص می‌دهد. مسلماً مستندسازی کتبی از خطاهای گفتاری جلوگیری نموده و ردیابی تاریخچه سری‌های ساخت را امکان‌پذیر می‌سازد. مشخصات، فرمول تولید و دستورالعمل‌های مربوطه، روشها و سوابق باید بدون هیچ خطایی و به شکل کتبی باشند. خوانا بودن مستندات از اهمیت فوق‌العاده‌ای برخوردار است.

کلیات

۱-۴- مشخصات فرآورده: به صورت مفصل الزوماتی را که فرآورده‌ها یا مواد بکار رفته و یا آن شروط لازمه موادی که در حین ساخت بدست آمده اند، شرح می‌دهند و این مشخصات می‌بایست با شروط لازمه فوق‌الذکر تطابق داشته باشند. از آنها به عنوان مبنایی برای ارزیابی کیفیت استفاده می‌گردد.

فرمول ساخت، دستورالعمل فرآوری و بسته بندی: در فرمول تولید و دستورالعمل‌های فرآوری و بسته بندی تمامی مواد اولیه هم‌چنین کلیه عملیات بسته بندی و فرآوری نیز در آنها ذکر شده است.

فرآیندها، راهکار اجرای عملیات مشخص مانند نظافت، پوشش، کنترل محیطی، نمونه برداری، انجام آزمایش و عملیات دستگاهها، را ارائه می‌دهند.

سوابق: تاریخچه‌ای از هر سری‌های ساخت فرآورده، شامل توزیع و تمامی موارد مرتبط دیگر که به نوعی با کیفیت فرآورده نهایی در ارتباط هستند، را فراهم می‌آورند.

۲-۴- مستندات باید با دقت طراحی، آماده، بازبینی و توزیع شوند. آنها باید با بخشهای مربوطه از پرونده جامع

کمیته تدوین ضوابط و بخشنامه های دارویی ایران

آیین نامه شماره:

موضوع: روشهای مناسب تولید (بخش نخست)

دارو و پروانه تولید منطبق باشند.

۳-۴- مستندات باید توسط مقامات ذیصلاح تاریخ زده، امضا و تایید شوند.

۴-۴- محتویات مستندات نباید مبهم باشد، عنوان، ماهیت و هدف هر یک باید به روشنی ذکر شود. باید به ترتیب بایگانی شده به طوری که به راحتی قابل بررسی باشند. مستندات نسخه برداری شده باید واضح و خوانا باشند. نسخه برداری از مستندات اصلی نباید سبب ایجاد خطا در نسخه های جدید گردد.

۵-۴- مستندات باید مرتباً بازبینی گردند و به روز نگه داشته شوند. هنگامی که یک مستند مورد بازبینی قرار گرفت سیستم های باید به گونه ای عمل کنند که مانع از استفاده سهوی از سوابق باطل شده شود.

۶-۴- مستندات نباید به صورت دستی نوشته شده باشند. در صورت نیاز به درج داده در مستندات، داده ها می توانند به صورت دستنویس واضح، خوانا و پاک شدنی باشند. به این منظور باید فضای کافی در سوابق در نظر گرفته شود.

۷-۴- هرگونه تغییر در محتویات سوابق باید با امضا و ذکر تاریخ انجام شود. این تغییر باید به شکلی باشد که مانع از خواندن اطلاعات اصلی نشود. دلایل این تغییر در جای مناسب باید ذکر گردد.

۸-۴- سوابق در حین انجام کار باید تهیه و تکمیل گردند. در این صورت تمامی فعالیتهای عمده مربوط به تولید فرآورده های دارویی قابل پیگیری هستند. این سوابق می بایست حداقل تا یکسال پس از انقضا تاریخ مصرف فرآورده نهایی نگه داشته شوند.

۹-۴- ممکن است داده ها توسط سیستم های الکترونیکی پردازش اطلاعات و یا سیستم های تصویری و دیگر ابزار مورد اطمینان ثبت شوند، اما روشهای کار با ذکر جزئیات درباره سیستم مورد استفاده باید در دسترس باشد و صحت سوابق باید کنترل گردد. اگر مستندات از طریق سیستم پردازش الکترونیک داده ها ایجاد می گردند، تنها

کمیته تدوین ضوابط و بخشنامه های دارویی ایران

آیین نامه شماره:

موضوع: روشهای مناسب تولید (بخش نخست)

افراد ذیصلاح باید قادر به وارد کردن یا اصلاح داده‌ها در کامپیوتر باشند و سوابق تمامی تغییرات و موارد حذف شده باید ثبت گردند. دسترسی به کامپیوتر از طریق رمز عبور یا دیگر ابزارهای موجود باید محدود گردیده و نتایج وارد نمودن اطلاعات بحرانی به صورت مجزا کنترل شود. سوابق سری‌های ساخت دارو که به صورت الکترونیک نگهداری شده است باید توسط یک فایل پشتیبانی با انتقال بر روی نوار مغناطیسی، میکروفیلم یا کاغذ یا هر ابزار دیگری حفاظت گردد. این امر بسیار با اهمیت است که داده‌ها به سهولت در تمام دوره نگهداری در دسترس باشند.

مستندات

مشخصات

۴-۱۰- مشخصات مواد بسته‌بندی، اولیه، در صورت لزوم مواد بینابینی و بالک و فرآورده نهایی باید به طور مناسب تایید شده و دارای تاریخ باشند.

مشخصات مواد بسته‌بندی و اولیه

۴-۱۱- مشخصات مواد اولیه و مواد بسته‌بندی اولیه یا چاپ شده اند در صورت لزوم باید شامل موارد زیر باشد:
ا. توصیف مواد شامل:

- نام تعیین شده و کد مرجع داخلی
 - مرجع، در صورت وجود تک نگار فارماکوپه
 - عرضه‌کنندگان مورد تایید و در صورت امکان تولیدکننده اصلی فرآورده ها
 - نمونه موارد چاپ شده
- ب. دستورالعمل های نمونه برداری، انجام آزمایش یا ارجاع به روش‌های مورد استفاده

کمیته تدوین ضوابط و بخشنامه های دارویی ایران

آیین نامه شماره:

موضوع: روشهای مناسب تولید (بخش نخست)

- ج. الزامات کمی و کیفی با محدوده های قابل قبول
- د. شرایط انبارش و احتیاطات لازم
- ه. حداکثر زمان انبارش قبل از انجام آزمایش مجدد

ویژگی های فرآورده های بینابینی و بالک

۱۲-۴- در صورتی که فرآورده های بینابینی و بالک خریداری یا ارسال شوند و یا اگر داده ای به دست آمده از فرآورده بینابینی در ارزیابی فرآورده نهایی مورد استفاده قرار گیرد، مشخصات آنها باید در دسترس باشد. این مشخصات به تناسب باید مشابه مشخصات مواد اولیه و یا فرآورده های نهایی باشد.

مشخصات فرآورده های نهایی

۱۳-۴- مشخصات فرآورده های نهایی باید شامل موارد زیر باشد:

- ا. نام تعیین شده فرآورده ها و در صورت وجود کد مرجع
- ب. فرمول و یا ارجاع به سند مربوطه
- ج. توصیف شکل دارویی و جزئیات بسته بندی
- د. دستورالعمل های نمونه برداری، انجام آزمایش و ارجاع به روش ها
- ه. الزامات کمی و کیفی همراه با محدوده های قابل قبول
- و. شرایط انبارش و در صورت کاربرد احتیاط های ویژه
- ز. عمر قفسه ای

فرمول تولید و دستورالعمل های فرآوری

فرمول تولید و دستورالعمل های فرآوری که رسماً تایید شده است باید برای هر فرآورده و هر اندازه سری ساخت

کمیته تدوین ضوابط و بخشنامه های دارویی ایران

آیین نامه شماره:

موضوع: روشهای مناسب تولید (بخش نخست)

موجود باشد. این دستورالعملها اغلب در یک سند مشترک قرار می گیرند.

۴-۱۴- فرمول تولید باید شامل موارد زیر باشد:

- ا. نام فرآورده به همراه یک کد مرجع مربوط به مشخصات فرآورده
 - ب. توصیف شکل دارویی، قدرت فرآورده و اندازه هر سری ساخت
 - ج. لیست تمام مواد اولیه مورد استفاده به همراه میزان هر کدام، نام و مرجع اختصاصی هر ماده، نام هر نوع ماده ای که ممکن است طی فرآیند حذف گردد نیز باید ذکر شود.
 - د. در صورت لزوم ذکر بازده مورد انتظار فرآورده و مواد بینابینی مربوط با ذکر محدوده های قابل قبول
- ۴-۱۵- دستورالعملهای انجام فرآیند باید شامل موارد زیر باشد:

- ا. ذکر محل فرآوری و تجهیزات اصلی مورد استفاده
- ب. روش ها و یا مرجع روشهای مورد استفاده جهت آماده نمودن تجهیزات بحرانی (به عنوان مثال نظافت، نصب، کالیبره نمودن و سترون سازی)
- ج. دستورالعملهای هر مرحله از فرآوری به همراه جزئیات (به عنوان مثال کنترل های مواد، آماده سازی ها، ترتیب افزودن مواد، مدت زمان های اختلاط و دماها)
- د. دستورالعمل تمام کنترل های حین تولید با محدوده های آن
- ه. در صورت لزوم، الزامات انبارش بالک فرآورده ها، شامل ظرف، برچسب و شرایط خاص انبارش
- و. هرگونه احتیاطات ویژه که باید مورد توجه قرار گیرد.

دستورالعملهای بسته بندی

۴-۱۶- دستورالعملهای بسته بندی برای هر فرآورده، هر اندازه بسته بندی و نوع بسته بندی باید به صورت

کمیته تدوین ضوابط و بخشنامه های دارویی ایران

آیین نامه شماره:

موضوع: روشهای مناسب تولید (بخش نخست)

رسمی تایید گردد، این دستورالعمل ها به طور معمول شامل موارد زیر است یا به مرجعی ارجاع داده می شود:

- ا. نام فرآورده
- ب. توصیف شکل دارویی و قدرت آن (در صورت کاربرد)
- ج. اندازه بسته بندی که تعداد، وزن یا حجم محصول در ظرف نهایی بیان می گردد.
- د. لیست کامل مواد بسته بندی لازم برای یک سری ساخت استاندارد شامل کمیت، اندازه و نوع مواد بسته بندی، به همراه کد یا شماره مرجع مربوط به مشخصات هر یک از مواد بسته بندی.
- ه. بهتر است که یک نمونه یا مثالی از مواد بسته بندی چاپ شده که نشان دهد شماره سری ساخت و تاریخ انقضا فرآورده در کجا درج خواهد شد، موجود باشد.
- و. احتیاطات ویژه ای در رابطه با بررسی دقیق محیط و تجهیزات به منظور حصول اطمینان از اینکه خط قبل از شروع عملیات کاملا پاک می باشد باید مد نظر قرار گیرد.
- ز. شرح عملیات بسته بندی، شامل هر یک از عملیات فرعی مشخص و تجهیزات مورد استفاده.
- ح. جزئیات کنترل های حین تولید به همراه دستورالعمل های لازم برای نمونه برداری و محدوده های قابل قبول.

سوابق فرآوری سری ساخت

۱۷-۴- سوابق فرآوری هر یک از سری های ساخت باید نگهداری شود. این سوابق می بایست براساس قسمت های مرتبط آخرین دستورالعمل های فرآوری و فرمول تولید تایید شده باشد. روش آماده ساختن سوابقی سوابقی باید طوری طراحی شود که از هرگونه خطای نوشتاری اجتناب گردد. سوابق باید شامل تعداد سری های ساخت تولید شده باشد.

کمیته تدوین ضوابط و بخشنامه های دارویی ایران

آیین نامه شماره:

موضوع: روشهای مناسب تولید (بخش نخست)

پیش از آغاز هر فرایندی، نتایج بررسی های ثبت شده مبنی بر اینکه تجهیزات و محل انجام فرآوری عاری از مستندات و فرآورده های قبلی، مواد و سوابقی که برای فرآیند مورد نظر مورد نیاز نیست و نیز تمیز بودن تجهیزات برای استفاده باید موجود باشد.

طی فرآوری، اطلاعات زیر همزمان با انجام هر اقدام باید ثبت گردد، این سوابق بعد از تکمیل با تاریخ، تایید و امضای فرد مسئول عملیات باشد.

- ا. نام فرآورده
- ب. تاریخ (ها) و زمان های آغاز مراحل بینابینی مهم و زمان پایانی تولید
- ج. نام شخص مسئول برای هر مرحله از تولید
- د. حروف مشخص کننده نام افراد متصدی مراحل مهم تولید و در صورت لزوم فردی که عملیات هر مرحله را بررسی نموده است (به عنوان مثال تعیین وزن)
- ه. شماره سری ساخت و یا شماره کنترل آزمایش، به همراه مقادیر هر یک از مواد اولیه و وزن دقیق آنها (شامل شماره سری ساخت و مقدار هر یک از مواد بازیابی شده و یا مجددا فرآوری شده که افزوده می گردد)
- و. تمامی عملیات فرآوری یا وقایع مربوطه و تجهیزات مهم مورد استفاده.
- ز. سوابق کنترل های حین تولید و حروف مشخص کننده نام فرد یا افراد انجام دهنده و نتایج بدست آمده.
- ح. مقدار بازده فرآورده حاصل از مراحل مختلف و مربوطه تولید
- ط. یادداشتهایی در رابطه با مشکلات خاص ایجاد شده، به همراه جزئیات و با امضا مقام مسئول برای هر

کمیته تدوین ضوابط و بخشنامه های دارویی ایران

آیین نامه شماره:

موضوع: روشهای مناسب تولید (بخش نخست)

نوع انحراف از فرمول تولید و دستورالعمل های فرآوری.

سوابق بسته بندی سری ساخت

۱۸-۴- سوابق مربوط به بسته بندی هر سری ساخت و یا قسمتی از آن که فرآوری شده است باید نگهداری گردد. این سوابق باید براساس قسمت های مرتبط دستورالعمل های بسته بندی باشد و روش آماده سازی چنین سوابقی باید به شکلی باشد که از خطای نوشتاری اجتناب گردد. شماره سری ساخت و مقدار فرآورده های بالک که باید بسته بندی شود و همچنین شماره سری ساخت و مقدار در نظر گرفته شده برای فرآورده های نهایی نیز باید در این سوابق ذکر شود.

پیش از آغاز هر عملیات بسته بندی نتایج بررسی های ثبت شده مبنی بر اینکه تجهیزات و محل انجام عملیات عاری از فرآورده های قبلی، مستندات یا موادی است که برای عملیات بسته بندی مورد نظر نیاز نیستند و نیز تمیز و آماده بودن تجهیزات برای استفاده باید موجود باشد.

اطلاعات زیر باید در زمان انجام هر عمل وارد شود و پس از تکمیل با تاریخ، توافق و امضای فرد مسئول عملیات باشد.

- ا. نام فرآورده
- ب. تاریخ و زمان های عملیات بسته بندی
- ج. نام شخص مسئول و انجام دهنده عملیات بسته بندی
- د. حروف مشخص کننده نام متصدی مراحل مختلف مهم
- ه. سوابق بررسی جهت شناسایی و تطابق دستورالعمل های بسته بندی شامل نتایج کنترل های حین تولید
- و. جزئیات عملیات بسته بندی انجام شده، شامل تجهیزات و خطوط بسته بندی

کمیته تدوین ضوابط و بخشنامه های دارویی ایران

آیین نامه شماره:

موضوع: روشهای مناسب تولید (بخش نخست)

- ز. در جای ممکن، نمونه‌های مواد بسته‌بندی چاپ شده مورد استفاده، شامل نمونه‌هایی از کد سری ساخت، تاریخ انقضا و هر نوع اطلاعات چاپ شده اضافی
- ح. تذکراتی در رابطه با هر نوع مشکل خاص و یا وقایع غیرمعمول با ذکر جزئیات و امضا مقام مسئول برای هر نوع انحرافی از فرمول تولید و دستورالعمل‌های فرآوری
- ط. مقادیر و شماره مرجع یا شناسایی تمامی مواد بسته‌بندی چاپ شده و فرآورده بالک، تعیین شده، استفاده شده، از بین رفته یا مرجوع شده به انبار و مقدار فرآورده های تولید شده به منظور ایجاد انطباق کامل.

روش‌ها و سوابق

رسید

۱۹-۴- روش‌ها و سوابق کتبی برای رسید هر محموله از مواد اولیه، مواد بسته‌بندی اولیه و چاپ باید موجود باشد.

۲۰-۴- سوابق رسید محموله‌ها باید شامل موارد زیر باشد:

- ا. نام درج شده ماده بر روی سوابق محموله و ظروف آن
- ب. نام داخلی و یا کد ماده (اگر با مورد الف متفاوت باشد)
- ج. تاریخ رسید کالا
- د. نام فروشنده و در صورت امکان نام تولیدکننده ماده
- ه. شماره سری ساخت یا شماره مرجع
- و. مقدار کل و تعداد ظرف های دریافت شده

کمیته تدوین ضوابط و بخشنامه های دارویی ایران

آیین نامه شماره:

موضوع: روشهای مناسب تولید (بخش نخست)

ز. شماره سری ساخت تخصیص داده شده پس از دریافت آنها

ح. هرگونه ملاحظات مرتبط (به عنوان مثال: وضعیت ظرف ها)

۴-۲۱- روش های کتبی مناسب برای برچسبهای داخلی، قرنطینه و انبارش مواد اولیه، مواد بسته بندی و دیگر مواد باید وجود داشته باشد.

نمونه برداری

۴-۲۲- باید روشهای کتبی برای نمونه برداری موجود باشد، این روشها شامل شخص یا اشخاص مسئول برای برداشتن نمونه ها، روش ها و تجهیزات مورد استفاده برای نمونه برداری، مقادیر لازم نمونه برداری و تمامی احتیاطات لازم برای اجتناب از آلودگی مواد و یا کاهش کیفیت آنها (به بخش ۶- بند ۱۳ رجوع شود)

انجام آزمایش

۴-۲۳- روشهای کتبی جهت انجام آزمایش مواد و فرآورده ها در طی مراحل مختلف تولید و شرح روش ها و تجهیزات مورد استفاده باید موجود باشد. آزمایش های انجام شده باید ثبت شوند. (به بخش ۶- بند ۱۷ رجوع شود)

دیگر موارد

۴-۲۴- روشهای کتبی آزاد سازی و مردود شدن مواد و فرآورده ها به ویژه آزادسازی فرآورده های نهایی برای فروش باید در دسترس باشد. این عمل توسط مقامات مسئول که بدین منظور تعیین شده اند انجام می گیرد.

۴-۲۵- سوابق توزیع هر سری ساخت محصول باید به منظور ایجاد سهولت در ریکال در صورت لزوم آن سری ساخت، نگهداری شود.

۴-۲۶- روشهای کتبی و سوابق مربوط به اقدامات انجام شده یا نتایج به دست آمده (در صورت لزوم) برای

کمیته تدوین ضوابط و بخشنامه های دارویی ایران

آیین نامه شماره:

موضوع: روشهای مناسب تولید (بخش نخست)

موارد زیر باید موجود باشد:

- اعتبارسنجی
- نصب و کالیبراسیون تجهیزات
- مراقبت، نظافت و بهداشت
- مسائل مربوط به کارکنان شامل: آموزش، پوشش و بهداشت
- پایش مداوم محیط
- کنترل آفات
- شکایات
- ریکالها
- مرجوعی ها

۴-۲۷- روشهای شفاف عملیات برای تجهیزات مهم تولید و آزمایش باید در دسترس باشد.

۴-۲۸- دفاتر ثبت برای ثبت موارد مربوط به تجهیزات اصلی یا بحرانی، هر نوع اعتبارسنجی، کالیبراسیون، مراقبت دستگاهها، نظافت و یا عملیات تعمیر، شامل تاریخ ها و اسامی افرادی که این عملیات را انجام داده اند، می بایست نگهداری شود.

۴-۲۹- موارد استفاده از تجهیزات اصلی یا بحرانی و مکان فرآوری فرآورده ها باید به ترتیب زمانی در دفاتر ثبت درج گردند.

بخش ۵

تولید

اصول

عملیات تولید باید طبق روشهای شفاف تشریح شده انجام گیرد. این عملیات باید منطبق با روشهای مناسب تولید (GMP) به منظور دستیابی به فرآورده هایی با کیفیت مورد نظر و مطابق با پروانه تولید باشد.

کلیات

۵-۱- تولید باید توسط افراد ذیصلاح انجام و مورد نظارت قرار گیرد.

۵-۲- تمامی اعمال انجام شده بر روی مواد و فرآورده ها مانند رسید و قرنطینه، نمونه برداری، انبارش، برچسب زنی، تحویل، فرآوری، بسته بندی و توزیع باید براساس روشها یا دستورالعمل های کتبی انجام گیرد و در صورت لزوم ثبت گردد.

۵-۳- تمامی مواد وارد شده جهت اطمینان از مطابقت محموله با سفارش باید بررسی گردد. ظرف ها در جای لازم باید تمیز شده و با اطلاعات و مشخصات از پیش تعیین شده برچسب گذاری گردند.

۵-۴- هر نوع آسیب وارده به ظرف ها و یا هر مشکل دیگری که اثر سوئی بر کیفیت مواد بگذارد باید مورد ارزیابی قرار گرفته، ثبت شود و به بخش کنترل کیفی گزارش گردد.

۵-۵- مواد وارده و فرآورده های نهایی باید به طور فیزیکی یا اجرایی بلافاصله پس از رسید و یا فرآوری قرنطینه شوند و این وضعیت باید تا زمان آزادسازی برای استفاده و یا توزیع ادامه یابد.

۵-۶- در مورد فرآورده های بینابینی و بالک خریداری شده در هنگام رسید باید همانند مواد اولیه اقدام گردد.

۵-۷- تمامی مواد و فرآورده ها باید تحت شرایط مناسب ایجاد شده توسط تولیدکننده و به شیوه ای مرتب

کمیته تدوین ضوابط و بخشنامه های دارویی ایران

آیین نامه شماره:

موضوع: روشهای مناسب تولید (بخش نخست)

نگهداری شوند که امکان جداسازی سری های ساخت و چرخه انبار را فراهم آورند.

۵-۸- کنترل بازده و انطباق مقادیر به منظور اطمینان از اینکه انحرافی از محدوده های قابل قبول رخ نداده است باید انجام شود.

۵-۹- عملیات بر روی فرآورده های مختلف نباید به طور هم زمان یا بلافاصله پس از یکدیگر در یک اتاق انجام گیرد مگر اینکه اطمینان حاصل شود که از نظر اختلاط مواد و یا آلودگی جانبی خطری وجود ندارد.

۵-۱۰- در تمامی مراحل فرآوری، فرآورده ها و مواد باید در برابر آلودگی میکروبی و دیگر آلودگیها حفاظت شوند.

۵-۱۱- هنگام کار با مواد و فرآورده های خشک، احتیاطات ویژه باید انجام گیرد تا از تولید و پخش گرد و غبار جلوگیری به عمل آید. این موضوع به ویژه در مورد مواد با فعالیت بالا یا حساسیت زا باید مورد توجه قرار گیرد.

۵-۱۲- در همه مواقع در حین فرآوری، تمامی مواد، ظرف های بالک، تجهیزات اصلی و در صورت لزوم اتاقها نیز باید برچسب گذاری شوند و یا با محصول یا ماده در حال فرآوری، (در صورت کاربرد) میزان قدرت دارو و سری ساخت آن مشخص گردند. در صورت کاربرد این شناسایی باید شامل نام هر مرحله از فرآیند هم باشد.

۵-۱۳- برچسبهای موجود بر روی ظرف ها، تجهیزات یا ساختمانها باید واضح و بدون ابهام و مطابق فرمت مورد تایید شرکت باشد. به علاوه استفاده از رنگها برای نشان دادن وضعیت مواد (به عنوان مثال: قرنطینه، تایید شده، رد شده، تمیز و ...) بر روی برچسبها مفید است.

۵-۱۴- اتصالات لوله ها و دیگر تجهیزات مورد استفاده برای انتقال مواد از یک مکان به مکان دیگر حتما باید به منظور اطمینان از اتصال مناسب بررسی شوند.

۵-۱۵- تا جایی که امکان دارد می بایست از انحراف از دستورالعمل ها و روشها جلوگیری به عمل آید. در صورت

کمیته تدوین ضوابط و بخشنامه های دارویی ایران

آیین نامه شماره:

موضوع: روشهای مناسب تولید (بخش نخست)

وجود انحراف، این مورد باید به صورت کتبی توسط شخص ذیصلاح و در صورت لزوم با مشارکت بخش کنترل کیفی تایید گردد.

۱۶-۵- دسترسی به بخشهای تولید باید به کارکنان مجاز محدود گردد.

۱۷-۵- به طور معمول تولید فرآورده های غیردارویی نباید در مکانهای تولید مواد دارویی و با همان تجهیزات صورت گیرد.

پیشگیری از آلودگی متقاطع در تولید

۱۸-۵- از آلودگی یک ماده اولیه و یا فرآورده توسط ماده یا فرآورده دیگری باید اجتناب شود. خطر آلودگی متقاطع به شکل تصادفی ناشی از پخش کنترل نشده گرد و غبار، گازها، بخارات، اسپری ها و ارگانسیم های ایجاد شده از مواد و فرآورده های در حال فرآوری، باقیمانده مواد بر روی تجهیزات و لباس اپراتورها می باشد.

اهمیت وجود این خطر براساس نوع ماده آلاینده و فرآورده آلوده شده تغییر می یابد. از جمله خطرناکترین آلاینده ها می توان مواد بسیار حساس زاء فرآورده های بیولوژیک شامل ارگانسیم های زنده، هورمونهای خاص، سایتوتوکسیکها و دیگر مواد بسیار فعال را نام برد. فرآورده هایی که آلودگی آنها از اهمیت خاصی برخوردار است عبارتند از داروهای تزریقی، داروهای با دوز بالا و یا آنهایی که در مدت زمان طولانی مصرف می شوند.

۱۹-۵- با استفاده از اقدامات مناسب فنی و یا سازمانی باید از آلودگی متقاطع اجتناب گردد. به عنوان مثال:

ا. تولید باید در مناطق جداگانه (الزامی برای فرآورده هایی مانند پنی سیلین ها، واکسن های زنده، فرآورده های باکتریایی زنده و برخی دیگر از مواد بیولوژیک)، یا برنامه ریزی (جداسازی زمانی) به همراه نظافت مناسب انجام گیرد.

ب. فراهم کردن مناسب دریچه های هوا بند و خروجی های هوا.

کمیته تدوین ضوابط و بخشنامه های دارویی ایران

آیین نامه شماره:

موضوع: روشهای مناسب تولید (بخش نخست)

ج. به حداقل رساندن خطر آلودگی ناشی از چرخه دوباره هوا یا ورود دوباره هوای مصرف شده ای که به میزان کافی پالایش نشده.

د. پوشیدن لباسهای محافظ در مکانهایی که فرآورده هایی با خطر آلودگی ویژه در حال فرآوری هستند.

ه. از آنجا که نظافت غیرموثر تجهیزات منبع رایج آلودگی های متقاطع است باید از روشهای نظافت و ضدعفونی کننده ها با کارایی شناخته شده استفاده گردد.

و. استفاده از سیستمهای بسته تولید

ز. آزمایش تجهیزات برای اطمینان از عدم وجود باقیمانده مواد و استفاده از برچسبهای اعلام کننده وضعیت نظافت.

۲۰-۵- اقدامات پیشگیری از آلودگی متقاطع و کارایی آنها باید براساس روشهای تنظیم شده به طور دوره‌ای بررسی شود.

اعتبارسنجی

۲۱-۵- مطالعات اعتبارسنجی باید سبب تقویت روشهای مناسب تولید شود و براساس روشهای تعریف شده انجام گیرد. نتایج و تفسیر آنها باید ثبت گردد.

۲۲-۵- هنگامی که از فرمول جدید تولید و یا یک روش آماده‌سازی جدید استفاده می‌شود اقداماتی جهت نشان دادن مناسب بودن آن فرمول و برای فرایندهای معمول انجام گردد. فرآیند تعریف شده، با استفاده از مواد و تجهیزات مشخص باید منجر به بازدهی مداوم فرآورده ای با کیفیت مورد نظر گردد.

۲۳-۵- اصلاحات مهم در فرآیند تولید شامل هرگونه تغییر در تجهیزات یا مواد که ممکن است بر کیفیت فرآورده و یا قابلیت تکرارپذیری تولید توسط فرآیند تأثیر بگذارد باید اعتبارسنجی گردد.

کمیته تدوین ضوابط و بخشنامه های دارویی ایران

آیین نامه شماره:

موضوع: روشهای مناسب تولید (بخش نخست)

۲۴-۵- فرآیندها و روشها باید به صورت دوره‌ای مورد اعتبارسنجی مجدد بحرانی قرار گیرد تا اطمینان حاصل شود که این روشها و فرآیندها قابلیت دستیابی به نتایج مورد نظر را دارند. اعتبارسنجی های مجدد بحرانی در مورد فرایندها و روش ها باید به صورت دوره ای انجام گیرد.

مواد اولیه

۲۵-۵- خرید مواد اولیه عملیات مهمی است که باید توسط کارکنانی انجام گیرد که دانش ویژه و اشراف کاملی به عرضه کنندگان این مواد دارند.

۲۶-۵- مواد اولیه فقط باید از عرضه کنندگان مورد تایید در عرصه مربوطه و در صورت امکان به صورت مستقیم از خود تولیدکننده خریداری شوند. توصیه می‌شود که مشخصات تعیین شده توسط سازنده برای مواد اولیه با عرضه کننده ماده اولیه مورد بررسی قرار گیرد. بهتر است تمامی ابعاد تولید و کنترل مواد اولیه مورد درخواست شامل دریافت، الزامات برچسب گذاری، ضوابط بسته بندی، شکایات و روشهای مردود شدن کالا بین تولیدکننده و عرضه کننده مورد توافق قرار گیرند.

۲۷-۵- برای هر مورد محموله ظرف ها باید از جهت سالم بودن آنها و باز نشدن مهر و مومشان و نیز تطابق فرم تحویل کالا با برچسبهای عرضه کننده باید مورد بررسی قرار گیرند.

۲۸-۵- اگر یک ماده در سری‌های ساخت مختلف تحویل داده شود باید هر سری ساخت به طور جداگانه مورد نمونه گیری، آزمایش و آزادسازی قرار گیرد.

۲۹-۵- مواد اولیه در انبار باید به خوبی برچسب گذاری شوند (رجوع شود به بخش ۵- بند ۱۳)

بر روی برچسبها حداقل موارد زیر باید نوشته شده باشد:

➤ نام تعیین شده برای فرآورده و کد مرجع داخلی (در صورت امکان)

کمیته تدوین ضوابط و بخشنامه های دارویی ایران

آیین نامه شماره:

موضوع: روشهای مناسب تولید (بخش نخست)

➤ شماره سری ساخت داده شده هنگام رسید

➤ تعیین، وضعیت محتویات (به عنوان مثال، در قرنطینه، تحت آزمایش، آزاد شده، مردود شده)

➤ در صورت لزوم، تاریخ انقضا و یا تاریخی که پس از آن تست مجدد ضروری است.

در جایی که سیستم انبارداری به صورت کاملا کامپیوتری اجرا می شود لازم نیست که تمام اطلاعات فوق به صورت خوانا بر روی برچسبها نوشته شود.

۵-۳۰- روشهای مناسب یا اقداماتی جهت حصول اطمینان از شناسایی محتویات هر ظرف حاوی مواد اولیه باید موجود باشد. ظرف های نمونه برداری شده باید مشخص گردند (به بخش ۶، بند ۱۳ مراجعه شود)

۵-۳۱- فقط مواد اولیه ای که توسط بخش کنترل کیفیت آزاد شده اند و در طول عمر قفسه ای خود قرار را می توان مورد استفاده قرار داد.

۵-۳۲- مواد اولیه باید تنها توسط افراد منتصب و براساس یک روش کتبی توزیع شود. تا اطمینان حاصل گردد که مواد درست، به صورت دقیق وزن شده و به طور مناسب در ظرف های تمیز و دارای برچسب مناسب قرار گرفته اند.

۵-۳۳- هر ماده توزیع شده و حجم یا وزن آن باید جداگانه بررسی و ثبت گردد.

۵-۳۴- مواد توزیع شده برای هر سری ساخت باید با یکدیگر نگهداشته شوند و به طور مشخص برچسب زده شوند.

عملیات فرآوری - فرآورده های بینابینی و بالک

۵-۳۵- پیش از آغاز هر نوع عملیات، اقداماتی باید انجام شود تا اطمینان حاصل گردد که محیط کار و تجهیزات تمیز و عاری از هرگونه مواد اولیه، فرآورده ها و یا مستنداتی که برای فرآیند در حال اجرا ضروری نیستند، می

کمیته تدوین ضوابط و بخشنامه های دارویی ایران

آیین نامه شماره:

موضوع: روشهای مناسب تولید (بخش نخست)

باشد.

۳۶-۵- فرآورده های بینابینی و بالک باید در شرایط مناسب نگهداری شوند.

۳۷-۵- فرآیندهای بحرانی باید اعتبارسنجی شوند (رجوع شود به «اعتبارسنجی» در این بخش)

۳۸-۵- کلیه کنترل های حین تولید ضروری و کنترل های محیطی باید انجام شده و ثبت گردند.

۳۹-۵- هر نوع انحراف قابل توجه از نتیجه مورد نظر باید ثبت و مورد بررسی قرار گیرد.

مواد بسته بندی

۴۰-۵- خرید، دریافت و کنترل مواد بسته بندی اولیه و چاپ شده باید با همان دقت و توجهی انجام شود که

نسبت به مواد اولیه مبذول شده است.

۴۱-۵- باید به مواد چاپ شده توجه ویژه ای داشت. باید آنها را در شرایط حفاظت شده مناسب نگهداری نمود

همچنین آنها نباید در معرض دسترس افراد بدون مجوز قرار گیرند. برچسب های برش خورده و سایر مواد چاپی

جدا شده باید در ظرف های دربسته به طور مجزا انتقال داده و نگهداری شود تا از هر نوع اختلاطی جلوگیری

شود. مواد بسته بندی فقط باید برای استفاده کارکنان مجاز و براساس روش مستند و مورد تایید توزیع گردد.

۴۲-۵- به هر محموله تحویل شده و یا هر سری ساخت از مواد بسته بندی اولیه یا چاپ شده باید یک شماره

مرجع و یا علامت شناسایی خاص تعلق گیرد.

۴۳-۵- مواد بسته بندی اولیه یا چاپ شده قدیمی یا منسوخ باید از بین بروند و انهدام آنها باید ثبت گردد.

عملیات بسته بندی

۴۴-۵- هنگام تنظیم یک برنامه برای عملیات بسته بندی باید توجه ویژه ای برای به حداقل رساندن خطر

آلودگی متقاطع، اختلاط مواد یا جابجایی آنها مبذول داشت. فرآورده های متفاوت نباید در مجاورت یکدیگر

کمیته تدوین ضوابط و بخشنامه های دارویی ایران

آیین نامه شماره:

موضوع: روشهای مناسب تولید (بخش نخست)

بسته بندی شوند مگر اینکه آنها را در فضای مجزایی از یکدیگر نگه داری نمود.

۴۵-۵- پیش از آغاز عملیات بسته بندی می بایست از مراحل زیر اطمینان حاصل نمود: محیط کار، خطوط بسته بندی، دستگاههای چاپ و تجهیزات دیگر تمیز و از هرگونه فرآورده، مواد یا مستندات مربوط به سری قبل، که با عملیات فعلی در ارتباط نیستند، عاری می باشد. پاکسازی خط بسته بندی می بایست براساس یک چک لیست مناسب انجام گیرد.

۴۶-۵- نام و شماره سری ساخت فرآورده ها باید در هر محل یا خط بسته بندی در معرض دید قرار گیرد.

۴۷-۵- تمامی فرآورده ها و مواد بسته بندی مورد استفاده هنگام تحویل به بخش بسته بندی از نظر کمیت، شناسایی و تطابق با دستورالعمل های بسته بندی باید بررسی گردند.

۴۸-۵- پیش از پر کردن ظرف ها باید آنها را تمیز کرد. باید نسبت به جلوگیری و حذف هر نوع آلوده کننده مانند خرده های شیشه و یا ذرات فلزی توجه نمود.

۴۹-۵- به طور معمول بلافاصله پس از پر کردن ظرف ها و بستن آنها، باید آنها را برچسب گذاری نمود. در غیر اینصورت باید روشهای مناسبی برای حصول اطمینان از عدم اختلاط یا اشتباه در برچسب گذاری بکار گرفته شود.

۵۰-۵- هر نوع عملیات چاپ (به عنوان مثال کدها و تاریخ های انقضا) باید به طور جداگانه و صحیح اجرا شود یا هنگام بسته بندی کنترل و ثبت شود. همچنین باید نسبت به چاپ دستی بر روی چسبها دقت خاصی مبذول داشت و آنها را در فواصل زمانی معین بررسی مجدد نمود.

۵۱-۵- هنگام استفاده از برچسبهای بریده و هنگامی که چاپ اضافی در خارج از خط بسته بندی انجام گیرد باید توجه خاصی شود. برچسبهای رولی معمولاً بر برچسبهای بریده شده از لحاظ جلوگیری از اختلاط برتری دارند.

کمیته تدوین ضوابط و بخشنامه های دارویی ایران

آیین نامه شماره:

موضوع: روشهای مناسب تولید (بخش نخست)

۵۲-۵- باید دستگاههای الکترونیک خواننده کدها و شمارنده برچسبها و وسایل مشابه را از لحاظ کارکرد درست بررسی نمود.

۵۳-۵- اطلاعات چاپ شده و یا برجسته بر روی مواد بسته بندی باید متمایز و مقاوم در برابر محو شدن و یا پاک شدن باشد.

۵۴-۵- کنترل فرآورده در طی بسته بندی بر روی خط باید حداقل شامل موارد زیر باشد:

ا. خصوصیات ظاهر بسته ها

ب. کامل بودن بسته بندی

ج. استفاده از فرآورده ها و مواد بسته بندی صحیح

د. صحیح بودن چاپ اضافه

ه. عملکرد صحیح پایش کننده خط

نمونه های برداشته شده از خط بسته بندی نبایستی مجدد به خط بازگردانده شوند.

۵۵-۵- فرآورده هایی که درگیر وقایع غیرمعمول شده اند فقط پس از بازرسی، بررسی و تایید ویژه کارکنان ذی-صلاح باید دوباره وارد فرآیند شوند. جزئیات این عملیات باید ثبت شود.

۵۶-۵- هر نوع اختلاف قابل توجه یا غیرمعمول هنگام انطباق میزان فرآورده های بالک و مواد بسته بندی از پیش چاپ شده با تعداد واحدهای تولید شده باید بررسی شده و پیش از ترخیص مشخص شود.

۵۷-۵- به محض تکمیل عملیات بسته بندی، مواد بسته بندی دارای شماره سری ساخت استفاده نشده باید از بین برود و این مورد باید ثبت گردد.

فرآورده های نهایی

کمیته تدوین ضوابط و بخشنامه های دارویی ایران

آیین نامه شماره:

موضوع: روشهای مناسب تولید (بخش نخست)

۵۸-۵- فرآورده های نهایی باید تا زمان توزیع نهایی آنها در قرنطینه و تحت شرایط تعیین شده توسط تولیدکننده نگهداری شوند.

۵۹-۵- ارزیابی فرآورده های نهایی و مستندات لازم پیش از آزادسازی فرآورده برای فروش در بخش ۶ (کنترل کیفیت) توضیح داده شده است.

۶۰-۵- پس از آزادسازی، فرآورده های نهایی باید تحت شرایط تعیین شده توسط تولیدکننده به عنوان فرآورده های قابل استفاده، انبارش شوند.

مواد رد شده، بازیابی شده و مرجوعی

۶۱-۵- مواد رد شده باید به خوبی علامت گذاری شوند و در مکانهای جداگانه با ورود و خروج محدود نگهداری شوند. آنها را باید به عرضه کننده بازپس داد و یا در صورت امکان دوباره فرآوری کرد و یا از بین برد. در صورت انجام هر یک از موارد فوق، عمل انجام شده باید توسط مقام مسئول تایید و ثبت شود.

۶۲-۵- فرآوری مجدد فرآورده های رد شده فقط به صورت استثنایی انجام می شود. در صورتی این کار مجاز است که کیفیت فرآورده نهایی تحت تاثیر قرار نگیرد (اگر به مشخصات مورد نظر دست یابیم و براساس روش تعریف شده مجاز و پس از ارزیابی احتمال خطرات موجود انجام شده باشد). این فرآیند مجدد باید ثبت شود.

۶۳-۵- بازیابی تمام یا بخشی از سری ساخت های پیش تر، که مطابق با کیفیت لازم هستند و از طریق قرار دادن آنها در یک سری ساخت از همان فرآورده در یک مرحله تعریف شده از تولید باید از پیش توسط مقامات ذیصلاح تایید شده باشند. این بازیابی باید براساس روش مشخص شده و پس از ارزیابی احتمال خطرات موجود شامل هر نوع تاثیری بر عمر قفسه ای، انجام گیرد. بازیابی باید ثبت گردد.

۶۴-۵- نیاز به تست اضافی برای فرآورده های نهایی که مجدداً فرآوری شده است و یا فرآورده هایی که

کمیته تدوین ضوابط و بخشنامه های دارویی ایران

آیین نامه شماره:

موضوع: روشهای مناسب تولید (بخش نخست)

فرآورده بازیابی شده دیگری کنار آن قرار گرفته شده است، باید توسط پخش کنترل کیفی تشخیص داده شود.

۶۵-۵- فرآورده های مرجوعی از بازار و فرآورده های خارج از کنترل تولیدکننده باید از بین بروند مگر اینکه هیچ نوع تردیدی در رابطه با رضایت بخشی کیفیت آنها وجود نداشته باشد. این فرآورده ها ممکن است مجددا فروخته شده، برچسب گذاری شوند و یا در سری ساخت بعدی بازیابی شوند که البته این امر پس از ارزیابی های ضروری توسط بخش کنترل کیفیت و براساس یک روش کتبی محقق می شود. ماهیت فرآورده، شرایط خاص نگهداری، تاریخچه و شرایط آن و زمان سپری شده از زمان آزاد سازی فرآورده آن باید هنگام ارزیابی مدنظر قرار گیرد. هنگامی که کوچکترین تردیدی در رابطه با کیفیت فرآورده وجود دارد نمی بایست آن را مجددا مورد استفاده قرار داد و یا ترخیص کرد. حتی اگر فرآوری دوباره مواد شیمیایی برای بازیابی مواد موثره فرآورده ممکن باشد نیز این امر مجاز نمی باشد. هر نوع اقدامی در این رابطه باید به صورت کامل ثبت گردد.

بخش ۶

کنترل کیفیت

اصول

کنترل کیفیت به مجموعه امور نمونه برداری، مشخصات مواد و آزمایش آنها و سازمان دهی، مستندسازی و آزادسازی می پردازد. این امور سبب حصول اطمینان از انجام آزمایشهای ضروری و مرتبط، عدم آزادسازی مواد برای استفاده و یا آزادسازی فرآورده نهایی برای عرضه یا فروش پیش از تایید کیفیت آنها می شود. کنترل کیفیت به عملیات آزمایشگاهی محدود نمی شود، اما باید در تمامی تصمیمات مرتبط با کیفیت فرآورده تاثیرگذار باشد. مجزا بودن امر کنترل کیفیت از تولید یک اصل اساسی جهت عملکرد مطلوب کنترل کیفیت می باشد. (به بخش ۱ رجوع شود)

کلیات

۱-۶- هر یک از دارندگان مجوز تولید باید دارای بخش کنترل کیفیت نیز باشند. این بخش باید مجزا از بخشهای دیگر و تحت کنترل شخصی باتجربه و صلاحیت کافی باشد که سرپرستی چندین آزمایشگاه کنترل را برعهده دارد. جهت اطمینان از انجام تمامی اقدامات کنترل کیفیت به طور موثر باید منابع کافی در دسترس باشد.

۲-۶- اهم وظایف سرپرست بخش کنترل کیفیت در بخش ۲ به صورت خلاصه ذکر شده است. بخش کنترل کیفیت هم چنین مسئولیت امور زیر را برعهده دارد: برقراری، اعتبارسنجی و اجرا تمامی روشهای کنترل کیفیت، نگهداری نمونه های مرجع مواد و فرآورده های نهایی، حصول اطمینان از برچسب گذاری صحیح ظروف مواد و فرآورده های نهایی، پایش مداوم پایداری فرآورده های نهایی، شرکت در رسیدگی به شکایات مربوط به کیفیت

کمیته تدوین ضوابط و بخشنامه های دارویی ایران

آیین نامه شماره:

موضوع: روشهای مناسب تولید (بخش نخست)

فرآورده ها و غیره. تمامی این امور باید براساس روشهای کتبی انجام و در صورت لزوم ثبت گردد.

۳-۶- ارزیابی فرآورده های نهایی باید شامل تمامی عوامل مربوطه شامل شرایط تولید، نتایج آزمایش های حین انجام فرآیند، مستندات تولید (شامل بسته بندی)، انطباق با مشخصات فرآورده نهایی و بررسی بسته بندی نهایی باشد.

۴-۶- کارکنان بخش کنترل کیفیت در صورت لزوم بایستی جهت نمونه برداری و بازرسی به بخش تولید دسترسی داشته باشند.

روش های مناسب کنترل کیفیت آزمایشگاهی

۵-۶- ساختمانها و تجهیزات آزمایشگاه کنترل باید مطابق شرایط کلی و اختصاصی بخشهای کنترل کیفیت که در بخش ۳ مطرح شد، باشند.

۶-۶- کارکنان، ساختمانها و تجهیزات موجود در آزمایشگاهها باید با وظایف محوله با توجه به ماهیت عملیات تولید و مقیاس آنها منطبق باشد. استفاده از آزمایشگاههای دیگر به دلایل خاص تنها در صورت تطابق با اصول شرح داده شده در بخش ۷ و وجود قرارداد آزمایش پذیرفته می شود اما این مورد باید در سوابق آزمایشگاه کنترل کیفیت ثبت گردد.

مستندسازی

۷-۶- مستندات آزمایشگاه بایستی از اصول ذکر شده در بخش ۴ پیروی نماید. بخش مهمی از این مستندات مربوط به کنترل کیفیت است و جزئیات زیر بایستی در دسترس بخش کنترل کیفیت باشد:

➤ مشخصات

➤ روشهای نمونه برداری

کمیته تدوین ضوابط و بخشنامه های دارویی ایران

آیین نامه شماره:

موضوع: روشهای مناسب تولید (بخش نخست)

➤ روشهای آزمایش و ثبت (شامل برگ گزارش آزمایش و یا دفترچه های یادداشت آزمایشگاهی)

➤ گزارشهای آزمایش و یا گواهیها

➤ داده های پایش محیط در صورت لزوم

➤ سوابق اعتبارسنجی آزمایش، در صورت کاربرد

➤ روشها و ثبت کالیبره کردن دستگاهها و نگهداری تجهیزات

۸-۶- سوابق کنترل کیفیت مربوط به سوابق یک سری ساخت بایستی به بمدت یک سال پس از انقضا تاریخ مصرف نگه داری شود.

۹-۶- توصیه می شود برای برخی از دادهها (مانند نتایج تستهای آزمایشگاهی، بازدهی تولید، کنترل های محیطی و) سوابق به شکلی نگه داشته شود که ارزیابی روند آنها ممکن باشد.

۱۰-۶- علاوه بر اطلاعاتی که بخشی از سوابق سری ساخت محسوب می شوند، داده های اصلی مانند یادداشتهای آزمایشگاه و یا سوابق باید نگهداشته شده و در دسترس باشند.

نمونه برداری

۱۱-۶- نمونه برداری بایستی مطابق روشهای کتبی تایید شده شامل موارد زیر باشد:

➤ روش نمونه برداری

➤ تجهیزات مورد استفاده

➤ مقدار نمونه ای که بایستی برداشته شود

➤ دستورالعمل های لازم برای انواع نمونه برداری از نمونه

➤ نوع و شرایط ظرف نمونه برداری

کمیته تدوین ضوابط و بخشنامه های دارویی ایران

آیین نامه شماره:

موضوع: روشهای مناسب تولید (بخش نخست)

- مشخص کردن ظرف های نمونه برداری شده
 - رعایت احتیاطات ویژه بخصوص در نمونه برداری از مواد استریل یا سمی
 - شرایط انبارش
 - دستورالعمل های نظافت و نگهداری تجهیزات نمونه برداری
- ۱۲-۶- نمونه های مرجع باید نماینده سری ساخت مواد یا فرآورده هایی که نمونه از آن گرفته شده است باشد. برای پایش مداوم بخش های مهم می توان نمونه های دیگری نیز برداشته شود. (به عنوان مثال، آغاز یا پایان یک فرآیند)
- ۱۳-۶- ظرف های نمونه باید دارای برچسبی باشد که نشان دهنده محتویات، شماره سری ساخت، تاریخ نمونه- برداری و ظرف هایی باشد که نمونه ها از آنها گرفته شده است.
- ۱۴-۶- نمونه های مرجعی که از هر سری ساخت فرآورده های نهایی گرفته می شود می بایست به مدت ۱ سال پس از تاریخ انقضا نگه داشته شود. فرآورده های نهایی معمولاً باید در بسته بندی نهایی و در شرایط توصیه شده نگهداری شوند. در صورتیکه پایداری مواد اولیه اجازه دهد نمونه های آن (به جز حلال ها، گازها و آب) باید حداقل به مدت ۲ سال پس از آزادسازی فرآورده نهایی نگه داشته شوند. اگر پایداری ماده آنگونه که در مشخصات آن ذکر شده است کوتاه تر باشد این مدت زمان نیز کاهش می یابد. نمونه های مرجع مواد و فرآورده ها باید به اندازه کافی باشند که حداقل امکان آزمایشات کامل مجدد آنها وجود داشته باشد.

انجام آزمایش

- ۱۵-۶- روشهای آزمایشگاهی بایستی اعتبارسنجی شود. تمامی عملیات روش های آزمایش مواد که در پروانه ساخت ذکر شده است باید مطابق روشهای تایید شده انجام گیرد.

کمیته تدوین ضوابط و بخشنامه های دارویی ایران

آیین نامه شماره:

موضوع: روشهای مناسب تولید (بخش نخست)

۱۶-۶- نتایج به دست آمده بایستی ثبت شده و بررسی شود تا اطمینان حاصل گردد که این نتایج با یکدیگر هماهنگ می باشند. هر نوع محاسبه‌ای بایستی به صورت دقیق بررسی شود.

۱۷-۶- آزمایش های انجام شده بایستی ثبت شود و سوابق این آزمایش ها بایستی حداقل دارای اطلاعات زیر باشد:

- ا. نام ماده یا فرآورده و در صورت لزوم شکل دارویی آن
- ب. شماره سری ساخت و در جای مناسب نام تولیدکننده یا تامین کننده
- ج. ارجاع به مشخصات مربوطه و روشهای انجام آزمایش
- د. نتایج آزمایش، شامل مشاهدات و محاسبات و ارجاع به برگ آنالیز (COA)
- ه. تاریخهای انجام آزمایش
- و. نام اشخاصی که آزمایش را انجام داده‌اند
- ز. در صورت لزوم نام افرادی که آزمایش ها و محاسبات را تایید کرده‌اند
- ح. اعلام شفاف وضعیت آزادسازی یا رد شدن (یا سایر وضعیت های تصمیم‌گیری) و امضا شخص مسئول همراه با تاریخ

۱۸-۶- تمامی کنترل‌های حین تولید، شامل کنترل‌های انجام شده در محل و توسط کارکنان تولید بایستی مطابق با روشهای تایید شده توسط بخش کنترل کیفیت انجام گیرد و نتایج آن ثبت شود.

۱۹-۶- بایستی به کیفیت واکنشگرهای آزمایشگاهی، ظروف شیشه‌ای حجمی و محلول‌ها، استانداردهای مرجع و محیط کشت توجه ویژه نمود. موارد فوق بایستی مطابق روش های کتبی آماده گردد.

۲۰-۶- واکنشگرهای آزمایشگاهی که طولانی مدت مورد مصرف قرار می‌گیرند بایستی دارای تاریخ تهیه و

کمیته تدوین ضوابط و بخشنامه های دارویی ایران

آیین نامه شماره:

موضوع: روشهای مناسب تولید (بخش نخست)

امضا شخص تهیه کننده باشد. تاریخ انقضا واکنشگرهای ناپایدار و محیط کشت به همراه شرایط خاص نگهداری بایستی بر روی برچسبها ذکر شود. به علاوه برای محلولهای حجمی آخرین تاریخ استانداردسازی و آخرین شاخص آن نیز بایستی ذکر شود.

۶-۲۱- در صورت لزوم تاریخ رسید هر نوع ماده‌ای که برای عملیات آزمایش مورد استفاده قرار می‌گیرد (به عنوان مثال: واکنشگرها و استانداردهای مرجع) بایستی بر روی ظرف نوشته شده باشد. از دستورالعمل‌های استفاده و انبارش بایستی پیروی نمود. در بعضی موارد لازم است پس از دریافت یا قبل از استفاده از واکنشگر آزمایش شناسایی و یا آزمایشهای دیگری بر روی واکنشگرها انجام گیرد.

۶-۲۲- حیوانات مورد استفاده برای انجام آزمایش بر روی اجزاء، مواد یا فراورده نهایی (در صورت لزوم) قبل از استفاده بایستی قرنطینه و به شیوه مناسبی برای اطمینان از مناسب بودن آنها برای هدف مورد نظر نگهداری و کنترل شوند. آنها بایستی مشخص شده و سوابق کافی که نشاندهنده تاریخچه استفاده از آنها باشد بایستی نگهداری شوند.

برنامه ادواری مطالعات پایداری

۶-۲۳- پس از بازاریابی، پایداری فرآورده دارویی باید براساس یک برنامه مستمر مناسب پایش گردد که امکان تشخیص هر نوع ناپایداری (به عنوان مثال تغییرات در سطح ناخالصی‌ها یا نمودار انحلال) را در بسته بندی نهایی بازاریابی شده فراهم آورد.

۶-۲۴- هدف از برنامه ادواری مطالعات پایداری، پایش مداوم محصول در طی عمر قفسه ای آن است که مشخص گردد در طی این دوره مشخصات خود را مطابق شرایط ذکر شده بر روی برچسب حفظ خواهد کرد.

۶-۲۵- این امر به طور عمده به بسته‌بندی که فرآورده در آن به فروش می‌رسد مربوط می‌شود اما هم‌چنین

کمیته تدوین ضوابط و بخشنامه های دارویی ایران

آیین نامه شماره:

موضوع: روشهای مناسب تولید (بخش نخست)

بایستی در خصوص فرآورده های بالک نیز مورد بررسی قرار گیرد. به عنوان مثال هنگامی که فرآورده بالک برای مدت طولانی پیش از بسته بندی ذخیره شده است و یا از محل تولید به محل بسته بندی تغییر مکان داده است، تاثیر این عوامل بر روی پایداری فرآورده بسته بندی شده بایستی مورد ارزیابی قرار گیرد و تحت شرایط تعریف شده مطالعه شود. به علاوه بایستی به مواد حد واسطی که برای مدت طولانی ذخیره یا مصرف می شوند نیز توجه شود. مطالعات پایداری بر روی فرآورده های آماده شده جهت مصرف در دوره تحقیقاتی فرمولاسیون انجام می گیرد و احتیاج به یک برنامه ادواری ندارد. اما در زمان تعیین شده پایداری فرآورده مذکور نیز می تواند ارزیابی گردد.

۶-۲۶- برنامه ادواری مطالعات پایداری بایستی در یک پروتکل مکتوب و با پیروی از قوانین کلی مطرح شده در بخش ۴، شرح داده شود و نتایج آن به صورت یک گزارش رسمی ارائه شود. تجهیزات مورد استفاده در این برنامه (اتاقک های مطالعات پایداری) بایستی مناسب بوده و از آنها بر طبق دستورالعمل های کلی ذکر شده در بخش ۳ و ضمیمه ۱۵ نگهداری شود.

۶-۲۷- پروتکل برنامه ادواری مطالعات پایداری بایستی تا پایان عمر قفسه ای ادامه یابد و بایستی شامل موارد زیر (و البته نه محدود به آنها) باشد.

- تعداد سری های ساخت براساس قدرت دارویی و اندازه های مختلف هر سری ساخت در صورت امکان
- روشهای آزمایش فیزیکی، شیمیایی و بیولوژیکی مرتبط
- محدوده قابل قبول
- مرجع روشهای آزمایش
- مشخصات سیستم (های) ظرف- درپوش

کمیته تدوین ضوابط و بخشنامه های دارویی ایران

آیین نامه شماره:

موضوع: روشهای مناسب تولید (بخش نخست)

- فواصل زمانی انجام آزمایش
 - شرح شرایط نگهداری (ذکر شده برای آزمایشهای طولانی مدت مطابق استاندارد ICH، متناسب با ویژگی‌های ذکر شده بر روی برچسب فرآورده)
 - سایر آزمایش های ویژه فرآورده های دارویی
- ۲۸-۶- پروتکل برنامه ادواری مطالعات پایداری می‌تواند با مطالعات پایداری طولانی مدت اولیه آنگونه که در پرونده ساخت ذکر شده است متفاوت باشد که این امر می‌بایست در پروتکل توجیه و مستندسازی شده باشد. (به عنوان مثال تناوب آزمایشها و یا هنگام به روز کردن آنها براساس توصیه‌های ICH)
- ۲۹-۶- تعداد سری‌های ساخت و میزان تکرار آزمایش ها بایستی اطلاعات کافی برای تحلیل‌های لازم را فراهم آورد. در غیر این صورت حداقل سالیانه یک سری ساخت از هر یک از فرآورده های تولید شده با هر قدرت و هر بسته‌بندی اولیه بایستی در برنامه مطالعات پایداری ادواری قرار گیرد (مگر آنکه در آن سال هیچ یک از موارد فوق تولید نشده باشد). در مورد فرآورده هایی که در برنامه مطالعات پایداری ادواری آنها باید از حیوانات استفاده شود و هیچ جایگزین مناسب دیگری برای آنها وجود ندارد از روش های اعتبارسنجی شده استفاده می‌شود، تکرار آزمایش ها ممکن است به انجام یک مطالعه بررسی مضار و منافع بینجامد. اصل طرح‌های ماتریسی و براکتی اگر به صورت علمی در پروتکل توجیه شده باشد نیز می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد.
- ۳۰-۶- در موارد خاص، سری‌های ساخت دیگری نیز بایستی در برنامه مطالعات پایداری ادواری دارو گنجانده شود. به عنوان مثال این مطالعات بایستی پس از هر نوع تغییر یا انحراف قابل توجه فرآیند یا بسته‌بندی انجام گیرد. هر نوع دوباره کاری، فرآوری مجدد یا عملیات بازبایی نیز بایستی برای قرار گرفتن در این برنامه ملاحظه شود.

کمیته تدوین ضوابط و بخشنامه های دارویی ایران

آیین نامه شماره:

موضوع: روشهای مناسب تولید (بخش نخست)

۳۱-۶- نتایج مطالعات پایداری ادواری بایستی در اختیار کارکنان کلیدی به ویژه فرد یا افراد ذیصلاح قرار گیرد. هنگامی که مطالعات پایداری ادواری در جایی به جز مکان تولید فرآورده های نهایی یا بالک انجام می شود، می بایست توافقنامه ای کتبی در این رابطه مابین طرفین موجود باشد. نتایج این مطالعات بایستی در محل تولید و برای بازبینی در اختیار مقامات ذیصلاح قرار گیرد.

۳۲-۶- مشخصات یا گرایش های غیرمعمول قابل توجه آنها بایستی مورد بررسی قرار گیرد. هر نوع نتایج مشخصات خارج از محدوده ثابت شده یا گرایش منفی قابل توجه بایستی به افراد ذیصلاح مربوطه گزارش شود. تاثیر احتمالی این امر بر روی سربهای ساخت موجود در بازار باید مطابق با بخش ۸ راهنمای GMP و با مشاوره افراد ذیصلاح مربوطه بررسی شود.

۳۳-۶- خلاصه تمامی داده های تولید شده شامل هر نوع نتیجه موقتی در این برنامه بایستی نوشته و حفظ شود. این شرح خلاصه بایستی به صورت دوره ای مورد بازبینی قرار گیرد.

بخش ۷

تولید و آزمایش قراردادی

اصول

تولید و آزمایش قراردادی باید به درستی تعریف شده، مورد توافق قرار گیرد و به منظور اجتناب از سوبرداشتهای که ممکن است منجر به کیفیت نامطلوب کار یا فرآورده گردد، کنترل شود. قراردادی کتبی بین کارفرما و طرف قرارداد باید نوشته شود که به طور شفاف وظایف طرفین را مشخص نماید. در این قرارداد باید به روشنی مشخص شود که شخص مسئول آزادسازی هر سری ساخت فرآورده جهت فروش به چه روش کاملاً مسئولیت خود را به انجام رساند.

نکته: این بخش مسئولیت های تولیدکنندگان را در قبال اعضا مشارکت کننده درخصوص محدوده مسئولیت تولید و فروش مشخص می نماید. هدف از این بخش بیان تعهد کارفرما و طرف قرارداد به مشتریان نمی باشد.

کلیات

۷-۱- بایستی قراردادی کتبی شامل تولید و یا آزمایش قراردادی ذکر شده در قرارداد و هر نوع مقدمات فنی مربوط به آن وجود داشته باشد.

۷-۲- تمامی تنظیمات برای تولید و آزمایش قراردادی شامل هر نوع تغییرات پیشنهادی یا تنظیمات فنی باید براساس پروانه تولید فرآورده مورد نظر باشد.

کارفرما

۷-۳- کارفرما مسئول برای ارزیابی صلاحیت طرف قرارداد جهت انجام کارهای لازمه و حصول اطمینان از انجام تمامی اصول GMP در این راهنما آمده است می باشد.

کمیته تدوین ضوابط و بخشنامه های دارویی ایران

آیین نامه شماره:

موضوع: روشهای مناسب تولید (بخش نخست)

۷-۴- کارفرما بایستی طرف قرارداد را بر مبنای انجام درست عملیات مطرح شده در قرارداد براساس پروانه تولید و دیگر الزامات قانونی انتخاب نماید. کارفرما بایستی اطمینان حاصل نماید که طرف قرارداد از تمامی مسائل مرتبط با فرآورده و یا کار که ممکن است خطری برای ساختمان، تجهیزات، کارکنان و دیگر مواد یا فرآورده ها ایجاد نماید آگاه است.

۷-۵- کارفرما بایستی اطمینان حاصل نماید که تمامی فرآورده های فرآوری شده و مواد تحویل داده شده به او توسط طرف قرارداد با مشخصات آنها تطابق دارد یا فرآورده ها توسط شخص ذیصلاح آزاد شده اند.

طرف قرارداد

۷-۶- طرف قرارداد باید از ساختمانها، تجهیزات، دانش و تجربه و کارکنان با صلاحیت برای انجام امور محول شده توسط کارفرما به شکل رضایت بخش، برخوردار باشد. قرارداد تولید می تواند توسط سازنده، کسی که دارنده مجوز تولید می باشد منعقد گردد.

۷-۷- طرف قرارداد بایستی اطمینان حاصل نماید که تمامی فرآورده ها یا مواد تحویل داده شده به وی برای هدف مورد نظر مناسب هستند.

۷-۸- طرف قرارداد نبایستی هیچ یک از امور محوله به وی طبق قرارداد را بدون ارزیابی و تایید قبلی کارفرما در اختیار طرف سوم قرار دهد. در صورت سپردن امور به طرف سوم طرف قرارداد باید مطمئن باشد که اطلاعات تحلیلی و تولیدی دقیقا به همان شکل مطرح شده بین وی و کارفرمای اصلی، در اختیار طرف سوم قرار می گیرد.

۷-۹- طرف قرارداد بایستی از هر نوع فعالیتی که ممکن است بر کیفیت فرآورده تولید شده یا انجام آزمایش اثر بگذارد، منع گردد.

قرارداد

کمیته تدوین ضوابط و بخشنامه های دارویی ایران

آیین نامه شماره:

موضوع: روشهای مناسب تولید (بخش نخست)

- ۷-۱۰- قراردادی بایستی مابین طرفین نوشته شود که مشخص کننده مسئولیتهای مربوطه طرفین برای تولید و کنترل فرآورده باشد. جنبه های فنی قرارداد بایستی توسط افراد با ذیصلاح که دارای دانش کافی در فنون دارویی، آنالیز و روشهای مناسب تولید هستند، تنظیم شود. تمامی تنظیمات برای تولید و آنالیز باید براساس پروانه تولید و مورد توافق طرفین باشد.
- ۷-۱۱- قرارداد بایستی روشی را که شخص ذیصلاح آزاد کننده بریا فروش اطمینان حاصل می نماید که هر سری ساخت مطابق با الزامات پروانه تولید و کنترل شده است را مشخص نماید.
- ۷-۱۲- در قرارداد باید به طور واضح شرح داده شود که چه کسی مسئولیت تهیه مواد، انجام آزمایش، ترخیص، تولید و کنترل کیفی شامل کنترل های حین تولید، نمونه برداری و آنالیز را برعهده دارد. در صورت آنالیز قراردادی بایستی مشخص شود که نمونه برداری توسط چه کسی و در چه مکانی انجام گیرد.
- ۷-۱۳- سوابق تولید، آنالیز، توزیع و نمونه های مرجع باید توسط طرف قرارداد نگهداری شود یا در دسترس او باشد. هر نوع مدرکی از ارزیابی کیفیت فرآورده در رابطه با شکایات یا احتمال نقص فرآورده باید در دسترس کارفرما بوده و روشهای بازخوانی (Recall) فرآورده و نقص احتمالی آن نیز در این سوابق مشخص شده باشد.
- ۷-۱۴- در متن قرارداد بایستی اجازه بازدید از امکانات طرف قرارداد به کارفرما داده شود.
- ۷-۱۵- در صورت وجود آنالیز قراردادی، طرف قرارداد بایستی متوجه باشد که ممکن است توسط مقامات ذی-صلاح مورد بازرسی قرار گیرد.

بخش ۸

شکایات و بازخوانی (Recall) فرآورده ها

اصول

تمامی شکایات و دیگر اطلاعات مرتبط با در رابطه با فرآورده هایی که ممکن است مشکلی داشته باشند باید براساس روشهای کتبی با دقت کامل مورد بررسی قرار گیرند. به منظور پوشش تمامی موارد مربوطه، سیستمی برای بازخوانی (Recall) سریع و موثر فرآورده های معیوب از بازار بایستی طراحی گردد.

شکایات

۸-۱- برای رسیدگی به شکایات و اتخاذ تصمیمات عملیاتی باید فردی منصوب شود و تعداد کافی پرسنل برای همکاری در اختیار وی قرار گیرد و اگر این همان مسئول نهایی فرآورده نباشد اطلاعات مربوطه باید به اطلاع مسئول مربوطه رسانده شود.

۸-۲- برای انجام هر نوع اقدامی بایستی روش های مکتوب شامل شرایط بازخوانی و بررسی معایب در موارد شکایت وجود داشته باشد.

۸-۳- هر نوع شکایت در رابطه با معایب فرآورده ها باید به همراه تمامی جزئیات اولیه ثبت شده و مورد بررسی قرار گیرد. معمولاً مسئول آزمایشگاه کنترل باید در مطالعه چنین مشکلاتی دخیل باشد.

۸-۴- اگر در یکی از سری ساخت های فرآورده ای مشکلی مشخص شود یا به آن مشکوک باشیم، تمامی سریهای ساخت به ویژه سریهایی که در بازیابی از سری ساخت معیوب حاصل شده اند بایستی بررسی شوند.

۸-۵- تمامی تصمیمات و اقدامات انجام شده در رابطه با یک شکایت باید ثبت شود و به سوابق سریهای ساخت مرتبط ارجاع داده شود.

کمیته تدوین ضوابط و بخشنامه های دارویی ایران

آیین نامه شماره:

موضوع: روشهای مناسب تولید (بخش نخست)

۶-۸- سوابق شکایات بایستی مرتبا جهت یافتن نشانه‌ای از تکرار دوباره مشکل و بازخوانی (Recall) احتمالی فرآورده ها از بازار، بازبینی شوند.

۷-۸- توجه به اثبات اینکه شکایت از فرآورده ناشی از تقلب بوده است بایستی اعمال گردد.

۸-۸- اگر کارخانه لازم است اقدامی در رابطه با تولید کننده خطا کار، فرآورده معیوب یا تقلب کشف شده یا هر مشکل جدی دیگر در کیفیت فرآورده انجام دهد مقامات ذیصلاح باید در جریان امر قرار گیرند.

بازخوانی (Recall)

۹-۸- به منظور اجرا و هماهنگی بازخوانی ها (Recall) باید فردی منصوب شود و تعداد کافی پرسنل برای همکاری در اختیار وی قرار گیرد تا در رسیدگی به تمامی ابعاد بازخوانی ها (Recall) و به ترتیب فوریت آنها به وی کمک نمایند. این شخص مسئول قاعدتا بایستی به طور معمول مستقل از واحد فروش و بازاریابی باشد و اگر چنین فردی قدرت انجام این کار را ندارد گروه مذکور باید مسئولیت انجام این امر را به عهده بگیرد.

۱۰-۸- روشهای مکتوب مصوب برای سازماندهی بازخوانی ها (Recall) بایستی موجود باشد و بصورت مرتب کنترل و به روز گردد.

۱۱-۸- عملیات بازخوانی (Recall) بایستی به سرعت و در هر زمانی قابل اجرا باشد.

۱۲-۸- تمامی مقامات ذیصلاح در همه کشورهایی که فرآورده ها در آنها توزیع شده‌اند بایستی سریعا از بازخوانی های (Recall) فرآورده هایی که احتمالا معیوب هستند مطلع شوند.

۱۳-۸- سوابق توزیع بایستی در اختیار افرادی که مسئول بازخوانی (Recall) هستند بوده و این سوابق باید حاوی اطلاعات کافی در رابطه با عمده فروشها و مشتریان مستقیم فرآورده ها (به همراه آدرس، شماره تلفن و یا فکس در ساعت کاری و خارج از آن و سربهای ساخت و مقادیر تحویل داده شده) فرآورده های صادراتی و

کمیته تدوین ضوابط و بخشنامه های دارویی ایران

آیین نامه شماره:

موضوع: روشهای مناسب تولید (بخش نخست)

نمونه های پزشکی.

۸-۱۴- فرآورده های بازخوانی شده (Recall) بایستی مشخص و در جای امنی به صورت مجزا نگهداری شوند

تا تصمیم لازم در رابطه با آنها اتخاذ شود.

۸-۱۵- مراحل عملیات بازخوانی (Recall) بایستی ثبت شده و یک گزارش نهایی مبنی بر یکسان بودن مقادیر

تحويل داده شده و بازخوانی (Recall) شده صادر گردد.

۸-۱۶- کارآیی اقدامات انجام شده جهت بازخوانی (Recall) فرآورده ها بایستی به طور مرتب ارزیابی گردد.

بخش ۹

بازرسی داخلی

اصول

بازرسی داخلی به منظور پایش اجرا روشهای مناسب تولید (GMP) و تطابق با اصول آن و طرح هرگونه اقدام اصلاحی لازم انجام می گیرد.

۹-۱- مسائل مربوط به کارکنان، ساختمانها، تجهیزات، سوابق، تولید، کنترل کیفیت، توزیع فرآورده های دارویی، اقدامات در رابطه با شکایات و بازخوانی ها (Recall) و بازرسی داخلی بایستی در فواصل زمانی معین و براساس یک برنامه از پیش تعیین شده با هدف تطابق آنها با اصول تضمین کیفیت، بررسی شوند.

۹-۲- بازرسی های داخلی بایستی توسط افراد ذی صلاح و منتخب در شرکت به صورت مستقل و با در نظر گرفتن جزئیات انجام گیرد. بازرسی های مستقل توسط متخصصین خارج از شرکت نیز می تواند مفید باشد.

۹-۳- تمامی بازرسی های داخلی بایستی ثبت شوند. گزارشها بایستی شامل تمامی مشاهدات در هنگام انجام بازرسی باشد و در صورت امکان پیشنهادات اقدامات اصلاحی نیز ثبت شود. پیگیری های انجام شده در این رابطه نیز بایستی در این گزارشها مطرح شوند.