

مبانی رفرانسی اصول GMP

دکتر مصطفی کریمی

مقدماتی GMP

موافقت اصولی اولیه فعالیت در حوزه دارو

موافقت احداث کارخانه داروسازی

اخذ و تأیید محل احداث

اخذ و تأیید نقشه مفهومی احداث

اخذ تأییدیه پیشرفت پروژه احداث

اخذ پروانه تأسیس از سازمان

معرفی مسئول فنی و اخذ پروانه صلاحیت ایشان

اخذ تأییدیه بهره برداری سایت

شرایط محل احداث

- ✓ ترجیحا شهرک صنعتی
- ✓ وضعیت آب و میزان سختی آن
- ✓ وضعیت جهت وزش باد
- ✓ صنایع اطراف از نظر میزان آلاینده‌گی
- ✓ وضعیت جذب نیروهای تخصصی و کلیدی

شرایط نقشه مفهومی

- ✓ محل جغرافیایی سایت
- ✓ نمای کلی شرکت های اطراف سایت
- ✓ نمای کلی چیدمان واحدهای داخلی شرکت
- ✓ جریان و مسیر ورود و خروج مواد و پرسنل
- ✓ زون بندی ها و کلاس بندی ها
- ✓ اختلاف فشارهای بخش های مختلف و نوع جریان هوا
- ✓ نقشه کامل هواسازها، P&ID و هوای رفت و برگشت
- ✓ نقشه کامل آب ساز و نقاط نمونه برداری، لوپ
- ✓ راهنمای نقشه ی هر صفحه
- ✓ مشخص بودن نوع اشکال دارویی و گروه های دارویی
(پرخطر بودن، جنرال بودن)

بازدید پیشرفت پروژه

✓ اخذ مجوزهای اولیه سازمان ها

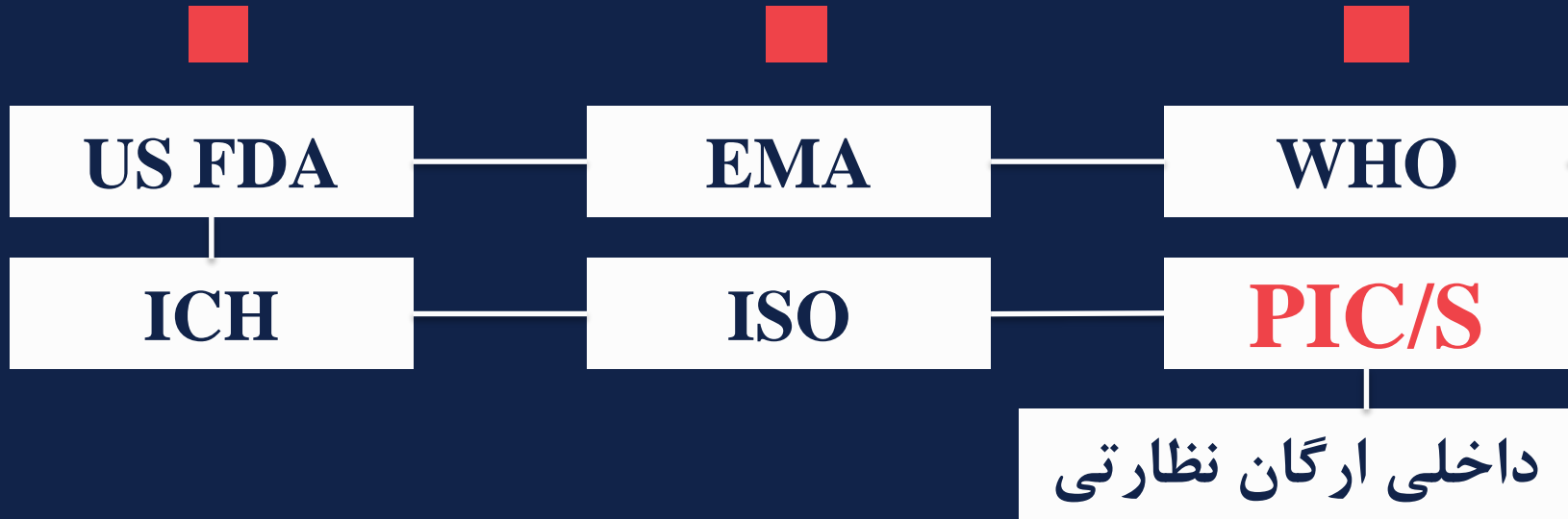
✓ تسطیح زمین، دیوارچینی و انشعابات انرژی

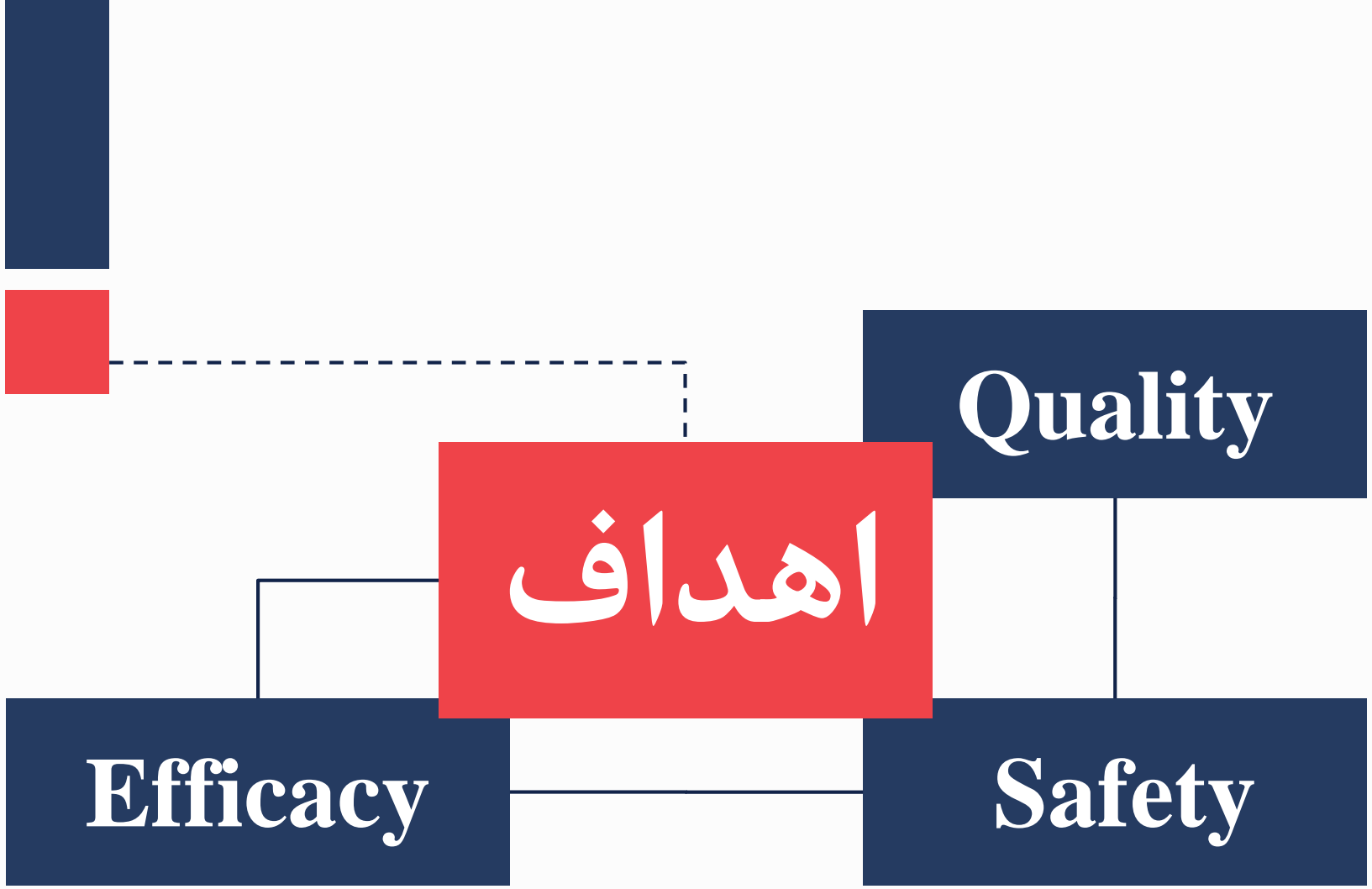
✓ پیل گذاری فضاها، فیزیکی تولید، انبارها و آزمایشگاه ها

✓ نصب هواسازها، آب ساز و تأسیسات

✓ نصب دستگاه ها و تجهیزات تولید و آزمایشگاه ها

مراجع و مستندات





اصطلاحات رایج

GXP

Inter lock

**Authorized
person**

GMP

Containment

**Computerized
system**

Batch

Contained area

**Cross
contamination**

Batch No.

Controlled area

Calibration

LOT

Classified area

Finished product

LOT No.

**Non-controlled
area**

Bulk product

7

Air lock

Clean area

In-process control



راهنمای ICH :

- دستورالعمل های کیفی محصولات دارویی
- پایداری محصولات دارویی

شامل ۱۴ دستورالعمل و راهنما ----- Q1 (A, B, C, D, E, F)

- تست های پایداری در مناطق مختلف آب و هوایی
- تست های پایداری اشکال دارویی جدید و مواد مؤثره
- ارزیابی داده های پایداری
- تست های پایداری مواد حساس به نور

معتبرسازی روش های آنالیز ----- Q2

ناخالصی ها ----- Q3 (A-E)

فارماکوپه ها ----- Q4 (A-B)

- کیفیت محصولات بیوتکنولوژی Q5 (A-E) -----
- ویژگی ها و خصوصیات Q6 (A-B) -----
- روش های بهینه تولید API در ۱۹ بخش Q7 -----
- توسعه دارویی Q8 -----
- مدیریت خطر کیفی Q9 -----
- سیستم کیفیت دارویی Q10 -----
- توسعه و ساخت مواد ارویی Q11 -----
- مدیریت چرخه حیات Q12 -----
- تولید مستمر مواد و محصولات دارویی Q13 -----
- توسعه دستورالعمل های آنالیز Q14 -----

راهنمای PIC/S:

- فصل عمومی دارای 9 بخش
- 20 ضمیمه در موضوعات مختلف

❖ ضمائـم PIC/S عبارتند از:

1. ساخت محصولات دارویی استریل
2. ساخت مواد دارویی و بیولوژیک جهت مصارف انسانی
3. ساخت رادیوداروها
4. ساخت داروهای دامی غیر از واکسن ها
5. ساخت محصولات دامی بیولوژیک
6. ساخت گازهای طبی - دارویی
7. ساخت محصولات دارویی گیاهی
8. نمونه برداری از مواد آغازین و بسته بندی
9. ساخت محصولات دارویی (مایعات، کرم، پماد)
10. ساخت فرآورده های استنشاقی اینهالر

11. سیستم های کامپیوتری
12. استفاده از اشعه های یونی در تولید محصولات دارویی
13. ساخت محصولات دارویی تحقیقاتی
14. ساخت داروهای مشتق از خون و پلاسما
15. احراز کیفیت و معتبرسازی
16. پرسنل مجاز یا صاحب صلاحیت و آزادسازی بچ دارویی
17. آزمایشات و آزادسازی محصول در زمان واقعی
18. ساخت مواد موثره ی دارویی API
19. نمونه برداری ادواری و رفرانس
20. مدیریت خطر کیفیت

فصول ۹ گانه دستورالعمل های PIC/S

3 فضاهای فیزیکی و تجهیزات

- تولید
- آزمایشگاه ها
- انبارها
- حمایتی

2 پرسنل

- پرسنل کلیدی
- آموزش پرسنل
- بهداشت پرسنل
- مشاورین

1 سیستم کیفیت

- مبانی عمومی
- GMP
- QC
- PQR
- QRM

5 تولید

- مبانی عمومی
- جلوگیری از بروز آلودگی متقابل
- معتبرسازی فرآیندها و تجهیزات

4 مستندات

- الزامات عمومی
- ایجاد و کنترل مستندات
- روش های بهینه مستند سازی
- بایگانی
- ویژگی های مواد و محصولات
- دستورالعمل ها و رکوردها

6 کنترل کیفی

- مبانی عمومی
- روش های بهینه آزمایشگاهی
- مستندات
- نمونه برداری
- آزمایشات
- برنامه مطالعات پایداری جاری
- انتقال دانش فنی
- روش های آنالیز

8 رسیدگی به شکایات و ریکال

- مبانی عمومی
- چارت سازمانی
- دستورالعمل بررسی شکایات
- تصمیم گیری بررسی ها
- فعالیت های اصلاحی
- ریکال
- فعالیت های کاهش پتانسیل خطر
- گزارش نهایی

7 فعالیت های برون سپاری

- مبانی عمومی
- کارفرما
- مجری
- قرارداد

9 خود بازرسی

- مبانی و برنامه بازرسی
- تیم بازرسی
- دستورالعمل بازرسی
- چک لیست بازرسی
- اقدامات اصلاحی
- گزارش نهایی

US FDA

دستورالعمل های متعدد در ارتباط با **Risk ، Quality ، GMP** assessment

CFR = Code of Federal Regulations

CFR های متعددی وجود دارد

• **CFR 21** : در ارتباط با دارو و غذا

خود CFR 21 بخش های مختلفی دارد:

✓ **21 CFR part 314** تأیید داروی جدید برای بازار

✓ **21 CFR part 210** شرایط بهینه تولید دارو، بسته بندی و یا

نگهداری آن

✓ **21 CFR part 211** روش های بهینه تولید محصول نهایی

✓ **21 CFR part 600** مبانی عمومی فرآورده های بیولوژیک

سیستم های کیفی محصولات دارویی FDA

Six system متشکل از 6 سیستم:

- سازنده

- سیستم تولید

- سیستم فضاها و تجهیزات

- سیستم کنترل آزمایشگاهی

- سیستم مواد

- سیستم بسته بندی و برچسب زنی

چهار قسمت :

I. الزامات پایه ای محصولات دارویی (۹ فصل)

II. الزامات پایه ای API (۱۹ فصل)

III. مستندات مرتبط با GMP ، QRM ، SMF

IV. راهنمای ساخت دارو برای درمان پیشرفته

EMA Annexes

1. ساخت محصولات دارویی استریل
2. ساخت API بیولوژیک
3. ساخت رادیوداروها
4. ساخت محصولات دارویی دامی به غیر از واکسن ها
5. ساخت محصولات دارویی دامی بیولوژیک
6. ساخت گازهای طبی و دارویی
7. ساخت محصولات دارویی گیاهی
8. نمونه برداری از مواد
9. ساخت مایعات، کرم و پماد
10. ساخت محصولات استنشاقی اینهالر

11. سیستم کامپیوتری
12. استفاده از اشعه در استریل کردن
13. ساخت محصولات دارویی تحقیقاتی
14. ساخت محصولات دارویی مشتق از خون و پلاسما
15. احراز کیفیت و معتبرسازی
16. آزادسازی سری ساخت محصول دارویی
17. Real Time Release Testing
18. نمونه های ادواری – رفرانس از تمام مواد (موثره، بسته بندی و محصول نهایی)

EMA Quality guidelines

پایداری

مواد موثره

توسعه دارویی

ناخالصی ها

انواع ویژگی های محصول

ساخت

ویژگی ها و دستورالعمل های آنالیز و معتبرسازی آن ها

مدیریت چرخه حیات

بسته بندی

طراحی کیفی

مواد جانبی

ISPE = International Society for Pharmaceutical Engineering

- مواد موثره ی دارویی
- بیوتکنولوژی
- معتبرسازی شست و شو
- احراز کیفیت
- محدودیت ها
- سیستم های بحرانی
- استانداردهای مهندسی
- GLP
- HVAC
- جامدات خوراکی
- بسته بندی
- فناوری تجزیه و تحلیل
- فرآیندها (PAT)
- توسعه محصول و فرآیند
- مدیریت پروژه
- مدیریت کیفیت
- فرآیند محصول استریل
- محصولات تحقیقاتی
- مدیریت عملیات ها
- تجهیزات سازگاری با محیط زیست

فارماکوپه ها :

BP

USP

- فصل های عمومی
- مونوگراف

USP – NF :

- ۴۰ فصل عمومی
- ۱۷۰ مونوگراف ترکیبی
- بی نهایت مونوگراف اختصاصی

توسعه استانداردها برای تشخیص :

- قدرت دارویی
- کیفیت
- خلوص
- حلالیت ها
- پایداری
- استریل - غیراستریل

EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines

– سال 1960

– تطبیق ویژگی و خصوصیات API با مونوگراف
E.P در مسائل کیفی

- General notice
- General chapters

فصل 5 – تولید دستورالعمل PIC/S

✓ کلیات:

- عملیات تولید باید به طور شفاف در دستورالعمل ها تعریف شده باشد
- تعاریف باید با اصول و مبانی **GMP** مطابقت داشته باشد
- همچنین با الزامات کیفی و پروانه ساخت (مجوزهای فروش) سازگار و منطبق باشد

✓ شرایط عمومی

- 1- تولید باید توسط افراد دارای صلاحیت انجام شده و نظارت گردد.
- 2- تمام مراحل جابجایی مواد و محصول شامل دریافت، قرنطینه، نمونه برداری، انبارش، برچسب زنی، توزین، ساخت، بسته بندی و توزیع باید در تطابق با دستورالعمل های مدون بوده و ثبت شده باشد.
- 3- تمام مواد ورودی در زمان تحویل باید از نظر تطبیق با سفارش، تمیز بودن ظروف و داشتن برچسب مشخصات کنترل گردند.
- 4- تمام صدمات فیزیکی و ظاهری ظروف حاوی مواد باید بررسی، ثبت و به واحد QC گزارش مکتوب گردد.
- 5- مواد و محصول وارد شده بعد از دریافت و یا تولید باید قرنطینه فیزیکی و مراحل اداری قرنطینه شوند تا مجوزهای لازم جهت آزادسازی و یا توزیع دریافت نمایند.
- 6- مواد حد واسط و محصولات بالک هم باید مثل مواد آغازین جابجایی و دریافت شوند.
- 7- تمام مواد و محصولات باید تحت شرایط سازنده، سری به سری نگهداری و انبارش شوند.

8- بازدهی و تطبیق کمی باید صورت گیرد تا اختلاف با محدوده های قابل قبول وجود نداشته باشد.

9- عملیات مراحل مختلف روی مواد و محصولات متفاوت در یک اتاق بدلیل خطر ایجاد اختلاط نباید انجام شود.

10- تمام مواد و محصولات در هر یک از مراحل تولید و بسته بندی باید از آلودگی میکروبی و سایر آلودگی ها حفاظت شوند.

11- در زمان کار با مواد جامد مخصوصا مواد پرخطر و حساسیت بالا باید مراقب انتشار گردوغبار آنها بود.

12- در تمام مراحل، اوقات و عملیات ها، مواد، ظروف و تجهیزات و وسایل باید برچسب وضعیت با ذکر نام، سری ساخت، دوز محصول و مرحله تولید را داشته باشد.

13- برچسب ها باید شفاف، خوانا در فرمت قابل قبول و مورد تأیید شرکت باشد(از رنگهای مختلف جهت بیان وضعیت مواد و تجهیزات می توان استفاده کرد.)

14- تمام قطعات و لوله های انتقال دهنده مواد و تجهیزات از یک بخش به یک بخش دیگر باید به صورت صحیح انجام شود.

15- تمام انحرافات از دستورالعمل ها باید در زمان وقوع ثبت و به دپارتمان QC گزارش شود.

16- ورود به فضاهای تولید باید تحت کنترل و صرفاً جهت افراد صلاحیت دار مجاز باشد.

جلوگیری از آلودگی متقابل در تولید:

17- از مواد سمی، حشره کش و آفات کش ها در فضاهای تولید نباید استفاده کرد.

18- از آلودگی مواد اولیه آغازین با سایر مواد و محصولات و یکدیگر باید جلوگیری کرد.

خطر این آلودگی متقابل میتواند ناشی از آزادسازی غبار، گاز، بخارات، ذرات، مواد ژنتیکی یا بخشی از مواد زنده باشد.

سایر مواد (آغازین – در فرآیند) می تواند از باقی مانده ذرات روی تجهیزات و لباس اپراتورها باشد.

میزان خطرزایی این آلودگی ها برای سلامت بیمار به راه مصرف بستگی دارد.

19- جلوگیری از آلودگی متقابل با طراحی فضاهای فیزیکی و نوع تجهیزات در فصل 3 توضیح داده شده است.

کنترل آلودگی های متقابل با فرآیندهای تمیزکردن و سیستم بسته تولید و کنترل و استفاده از روش های اندازه گیری میزان آلاینده ها قابل انجام می باشد.

20- فرآیند مدیریت خطر کیفی (QRM) شامل ارزیابی های پتانسی و سم شناسی جهت کنترل خطر آلودگی متقابل در محصولات ساخته شده می باشد.

فاکتورهای مثل:

- طراحی و استفاده از تجهیزات و ماشین آلات
 - جریان مواد و پرسنل
 - کنترل میکروبی
 - ویژگی های فیزیکوشیمیایی
 - مواد موثره
 - ویژگی های فرایندها
 - روش تمیزکردن
 - قابلیت اندازه گیری عددی محدوده ی استانداردها
- در ارزیابی های پتانسی و سم شناسی QRM دخیل هستند نتیجه فرایندهای QRM ، کاهش بروز خطر کیفی بوده و پایه ای جهت تغییر دستورالعمل ها، مقدار و الزامات فیزیکی و تجهیزاتی تفکیک شده برای محصولات مشابه و غیرمشابه از یک گروه و یا گروه دیگر می باشد.

21- همچنین نتیجه QRM پایه ای جهت تعیین توسعه های فنی و ساختاری مورد نیاز برای کنترل آلودگی متقابل می باشد و محدودیتی برای موارد ذیل ایجاد نمی کند :

معیارهای فنی :

1) فضاهای فیزیکی و تجهیزات جدا شده

2) تولید در فضای بسته و سیستم HVAC جدا

3) طراحی فرآیند های ساخت، فضاهای فیزیکی و تجهیزات برای به حداقل رساندن خطر

آلودگی متقابل در خلال فرآیند، نگهداری و تمیزکردن

4) استفاده از سیستم بسته برای انتقال مواد و محصول بین تجهیزات

5) استفاده از سیستم های جداسازی فیزیکی مثل ایزولاتور

6) جابجایی تحت کنترل غبار و ذرات منابع

7) جداسازی تجهیزات، پرسنل، قطعات و وسایل تمیزکاری و ابزار نگهداری

8) استفاده از فناوری های یکبارمصرف

9) استفاده از تجهیزات طراحی شده برای راحتی و آسانی تمیزکاری

10) استفاده از ایرلاکها، فضاهای اختصاصی و فشار هوا جهت کاهش پتانسیل آلودگی های

میکروبی

11) استفاده از هوای برگشتی جهت کاهش احتمال بروز آلودگی

12) استفاده از CIP اتومات که معتبرسازی موثر آن انجام گردیده است

13) جداسازی، خشک کردن، نگهداری و انبارش وسایل تمیزکاری و شست و شو

معیارهای سازمانی :

- (1) تولید بر اساس زمانبندی
- (2) استفاده از لباس های محافظ در داخل فضاهای تولید با خطر بالای آلودگی متقابل
- (3) احراز صلاحیت مجدد یا تأیید مجدد فرآیند تمیزکاری بعد از هر تولید کمپین
- (4) در نظرگرفتن واحدهای ویژه و وسایل خاص برای جابجایی و انتقال ضایعات، آب شستشوی جمع آوری شده و لباس های کثیف
- (5) ثبت کلیه انحرافات از ویژگی ها و استانداردها در تمام فرآیندها و مراحل
- (6) طراحی و ثبت جزئیات برای فرآیندهای تمیزکاری جهت اطمینان از کامل شدن تمیزکاری در انطباق با دستورالعمل های تأیید شده و استفاده از برچسب های وضعیت تمیزشده روی تجهیزات و فضاهای ساخت با مدت زمان معتبر
- (7) استفاده از فضاهای شست و شوی عمومی بر پایه کمپین
- (8) نظارت بر رفتارهای کاری پرسنل جهت اطمینان از آموزش موثر و مطابق با کنترل های دستورالعمل های مرتبط

معتبرسازی:

- 1) مطالعات معتبرسازی باید اصول GMP را تقویت نماید و در انطباق با دستورالعمل های مدون بوده و تمام نتایج یادداشت گردد.
- 2) هرگونه فرمول یا متد ساخت جدید، روش جدید تهیه و آماده سازی باید معتبرسازی، مدون و شفاف گردد. (توضیح اینکه فرآیند استفاده از مواد یا وسایل اختصاص یافته، نشان دهنده بازدهی محصول از معیارهای کنترل مورد درخواست باشد.)
- 3) هرگونه تغییر در تجهیزات و مواد موثر بر روی کیفیت محصول و یا بهره وری فرآیند باید معتبرسازی شود.
- 4) معتبرسازی مجدد فرآیندها و دستورالعمل ها بصورت دوره ای

مواد آغازین (موثره-جانبی) :

- 1) انتخاب، احراز کیفیت و تأیید تأمین کننده های مواد اولیه و مراحل خرید باید ثبت گردد (بعنوان بخشی از سیستم کیفیت)
- 2) پرسنل درگیر با فرآیندهای فوق باید دانش جاری داشته باشد
- 3) الزامات کیفی تأمین کننده باید توسط سازندگان منتشر و مورد توافق طرفین قرار گیرد
- 4) دستورالعمل های تولید، آنالیز و کنترل، جابجایی، برچسب زنی، بسته بندی، الزامات توزیع، رسیدگی به شکایات، ریکال و عدم تأییدها باید مدون و در قالب یک تفاهم نامه کیفی رسمی به تأییدیه طرفین برسد.
- 5) زنجیره تأمین باید قابلیت رصد را داشته و تمام موارد ثبت گردد.
- 6) ممیزی و یا بازرسی تأمین کنندگان باید با GDP، GSP و GMP تطابق داشته و چک لیست ها و صورت جلسات و نتایج ممیزی و بازرسی کاملاً شفاف و مستند باشد.

7) تأمین کنندگان مواد جانبی باید بر اساس دستورالعمل **PIC/S PI 045-1** ارزیابی و کنترل شوند.

8) در هر بار توزیع و پخش مواد، ظروف باید از نظر یکپارچگی بسته بندی کامل، محتوی مندرجات، محتوی سفارش خرید و تأییدیه تأمین شده باشد و در زمان تحویل هم تمام اطلاعات باید ثبت گردد.

9) در انبار از هر محموله متفاوت باید از هر بچ آن نمونه برداری جداگانه نمود و برچسب نمونه برداری الصاق گردد و تست ID هر ظرف باید انجام شود.

10) مندرجات برچسب باید کامل باشد.

11) تمام آنالیزها، تأییدیه ها و ریجکتی ها باید توسط QC انجام شود.

در برون سپاری آنالیز باید موارد ذیل رعایت و مستند گردد:

- ۱- توجه ویژه به کنترل های توزیع (حمل و نقل، عمده فروشی، انبارش و توزیع) جهت انطباق با ویژگی های مواد مورد سفارش و اطمینان از نتایج و آنالیزها
- ۲- خودبازرسی ها و یا بازرسی سایرین و آنالیزها باید در انطباق با اصول GMP و ویژگی ها و روش های آنالیز توضیح داده شده در پرونده صاحب کالا باشد.
- ۳- تأییدیه های برگ های آنالیز باید توسط فرد مجاز صورت گیرد.
- ۴- هرگونه تغییری در ساخت یا آنالیز باید اطلاع رسانی گردد.
- ۵- توزین مواد باید توسط افراد مجاز و بر اساس دستورالعمل مدون باشد.
- ۶- هر ماده توزین شده باید مجدد چک و ثبت شود.
- ۷- مواد توزین شده یک بچ باید باهم و یکجا نگهداری و برچسب زده شوند.

محصولات بالک حد واسط :

- ۱- قبل از شروع هر عملیات تولیدی باید خطوط تولید و تجهیزات تمیز شده باشد از مواد، محصولات، برچسب ها و باقی مانده محصول قبلی پاکسازی گردیده باشد.
- ۲- مواد بالک و حدواسط باید تحت شرایط مناسب نگهداری شوند.
- ۳- فرآیندهای بحرانی باید معتبرسازی شده باشند.
- ۴- هرگونه تغییر یا فرآیند موردنیاز در **IPC** و محیط باید انجام و مستند گردد.
- ۵- هرگونه انحرافات معنادار از بازده تعیین شده باید ثبت و مورد بررسی قرار گیرد.

مواد بسته بندی :

- ۱- انتخاب، احراز کیفیت، تأیید و استمرار تأمین کنندگان مواد بسته بندی باید مثل مواد موثره طی طریق گردد.
- ۲- موارد چاپی مثل برچسب ها، بروشورها و جعبه ها باید در شرایط قابل کنترل نگهداری گردند و دسترسی فقط باید برای افراد مجاز امکان پذیر باشد.
- ۳- برای توزیع مواد مذکور باید یک شماره رفرانس یا کد ویژه اختصاص یابد.
- ۴- هر ماده مذکور خارج از استاندارد باید ثبت و امحاء شود.

عملیات بسته بندی:

- ۱- برنامه بسته بندی باید بیانگر حداقل خطر آلودگی متقابل، اختلاط و یا جایگزینی باشد.
- ۲- محصولات متفاوت نباید در یک فضای مشترک باهم بسته بندی شوند.
- ۳- فضا و تجهیزات بسته بندی باید از مستندات مواد باقی مانده محصولات قبلی تمیز و پاکسازی شده باشد.
- ۴- پاکسازی خطوط باید با چک لیست ها انجام و نتایج ثبت شود.
- ۵- برچسب وضعیت محصول حداقل باید دارای نام و شماره سری محصول باشد
- ۶- کنترل مجدد تمام مواد مورد استفاده در بسته بندی از نظر مقدار، هویت، یکنواختی با دستورالعمل بسته بندی صورت گیرد.
- ۷- تمیزی ظروف بسته بندی قبل از پرکنی (پاکسازی از هر نوع ذره، شیشه و مواد فلزی)

۸- در حالت نرمال باید پرکنی و درب گذاری سریع انجام و امکان برچسب زنی بلافاصله بعد از آن وجود داشته باشد.
در غیر این صورت باید از عدم اختلاط و برچسب زنی اشتباه اطمینان حاصل کرد.

۹- اجرای دقیق هرگونه عملیات چاپ (شماره کد، تاریخ انقضا) باید بصورت جدا انجام شود یا بطور دقیق کنترل و ثبت گردد.
اگر دستی انجام می شود باید در فواصل زمانی منظمی کنترل مجدد شود.
۱۰- مراقبت های ویژه در برش برچسب ها و درج محتویات در روی خط باید صورت گیرد.

۱۱- عملکرد صحیح تجهیزات الکترونیکی (بارکدخوان، شمارشگر برچسب، تعداد و ...) باید بررسی و کنترل گردد.

۱۲- محتویات چاپی غیرقابل پاک شدن باشد.

✓ کنترل های روی خط بسته بندی شامل موارد زیر است:

a- ظاهر عمومی مواد بسته بندی

- b- کامل بودن بسته بندی
- c- صحیح بودن مواد چاپی
- d- عملکرد صحیح کنترل هر خط
- e- استفاده صحیح و درست از مواد بسته بندی
- f- عدم برگشت مجدد نمونه های برداشته شده از خط بسته بندی

۱۳- هرگونه اتفاقات غیرمنتظره و خارج از روند عادی باید بعد از بازرسی ویژه مجدد معرفی و توضیح داده شوند. بررسی و تأیید توسط فرد مجاز و صلاحیت دار انجام گردد. جزئیات ثبت شده این عملیات بطور صحیح نگهداری و مراقبت گردد.

۱۴- هرگونه عدم تطابق عددی (تئوری، عملی) از مقادیر مواد و ملزومات بسته بندی چاپی و غیره باید قبل از آزادسازی محصول مورد بررسی و تحلیل قرار گیرد.

۱۵- هرگونه مواد بسته بندی کدبندی شده استفاده نشده باید طبق دستورالعمل ثبت شود و با یک دستورالعمل مستند شده باید پیگیری گردد و اگر استفاده شده است باید به انبار برگردد.

محصولات نهایی

- ۱- محصولات نهایی قبل از آزادسازی باید در قرنطینه و تحت شرایط سازنده نگهداری شوند.
- ۲- ارزیابی محصول نهایی قبل از آزادسازی لازم است. (طبق توضیحات فصل ۶ کنترل کیفی)
- ۳- بعد از آزادسازی محصول نهایی در انبار تحت شرایط سازنده نگهداری شود.

مواد ریجکتی، برگشتی و ریکاور شده :

- ۱- مواد ریجکتی در فضای جداگانه و تحت کنترل نگه داری گردد تا به سازنده عودت داده شده یا بازفرآوری شوند و یا امحاء گردند.
- ۲- تمام عملیاتی که مورد نیاز است باید توسط فرد صلاحیت دار تأیید و ثبت گردد.
- ۳- بازفرآوری محصولات ریجکتی یک استثنا است و همیشه قابل انجام نیست. بررسی علت ریجکتی و ارزیابی فاکتورهای دخیل و خطرزا در اولویت می باشد. مدارک بازفرآوری باید نگهداری گردد.

۴- بازیافت و یا ریکاوری بخشی از و یا کل یک بچ باید با الزامات کیفی محصول در تطابق باشد. انجام این فرآیند با دستورالعمل مدون و مورد تأیید قابل انجام می باشد و در این دستورالعمل ارزیابی خطرها مثل عمر قفسه ای باید تدوین شده باشد. تمام عملیات ریکاوری باید ثبت شود.

۵- تمام تست ها و آنالیزهای اضافی و موضوعات ریکاوری توسط دپارتمان QC باید انجام گردد.

۶- محصولات مرجوعی از بازار بدلیل اینکه شرایط کیفی آن ها خارج از کنترل سازنده است باید معدوم گردند. فرآیندهای فروش، برچسب زنی مجدد و بازیافت یک بچ باید بعد از ارزیابی های دپارتمان QC انجام گیرد.

۷- هرگونه کمبودی از طرف سازنده به هردلیلی (قطعات، دستگاهی، موارد پرسنلی و ...) باید توسط صاحب پروانه (MAH) و بر اساس مقررات قانونی، بررسی و مرتفع گردد.

فصل 9 خودبازرسی دستورالعمل PIC/S

۱- خودبازرسی باید شامل مراقبت در اجرایی کردن و سازگاری با اصول GMP در رسیدن به معیارهای تصحیحی موردنیاز باشد.

- ۲- موضوعات پرسنلی، فضاها، فیزیکی و تجهیزات، مستندات، تولید، کنترل کیفی، توزیع محصولات دارویی، رسیدگی به شکایات و ریکال و خودبازرسی باید در فواصل زمانی و برنامه از پیش تعیین شده، مورد ارزیابی قرار گیرد و همگی بر طبق اصول QA باشد.
- ۳- خودبازرسی توسط پرسنل خود کارخانه انجام گیرد. البته بازرسی مستقل و خارج از کارخانه هم میتواند مفید باشد.
- ۴- تمام خودبازرسی ها باید مستند گردد. گزارشات هم باید شامل تمام مشاهدات در خلال بازرسی باشد.
- ۵- خودبازرسی باید بر اساس چک لیست مورد تأیید انجام شود.
- ۶- جدول کاپا و اقدامات اصلاحی باید برای گزارش تهیه گردد.
- ۷- پیگیری و نتایج نهایی باید مکتوب گردد.

- ۱- فضاهاى فیزیکی بر اساس کلاس بندی دارویی
- ۲- معتبرسازی تجهیزات، امکانات تولید و کنترل
- ۳- وجود ایرلاک های ورودی، خروجی پرسنل و مواد
- ۴- جلوگیری از **mix-up** و **cross contamination**
- ۵- پرسنل مجاز و آموزش دیده
- ۶- مراقبت های محیطی (دما، فشار، رطوبت و میکروبی)
- ۷- انجام تمام عملیات ها و فرآیندها به استناد **SOP** های مدون و معتبر
- ۸- مستندسازی تمام عملیات های هر فرآیند
- ۹- پاکسازی و شست و شوی خطوط
- ۱۰- احراز کیفیت سیستم های حمایتی (آبساز، هواساز) و PM آنها

**THANKS FOR
YOUR
ATTENTION!**