



موضوع این جلسه، کنترل کیفیت، اقدامات و تعاملات این واحد با بقیه بخش‌های شرکت می‌باشد.

کیفیت: یعنی میزان و درجه انطباق یک فرآورده یا فناوری با الزامات

سه صنعت مهم در دنیا داریم که highly regulated و زیر نظر دولت‌ها هستند؛ زیرا این صنایع با سلامت آحاد جامعه ارتباط دارند؛

۱- Healthcare

۲- صنایع هوانوردی (aviation)

۳- هسته‌ای

در ۱۵ الی ۲۰ سال گذشته واحدی به نام تضمین کیفیت در کارخانه‌های داروسازی وجود نداشت. با گذشت زمان و آموزش به تیم IPQC، واحد QA و QC تأسیس شد. علت احساس نیاز به واحد تضمین کیفیت، انجام تست‌های بیش‌تر جهت اطمینان از کیفیت محصول نهایی است. به طور مثال، صرفاً نتیجه تست استریلیتی نمی‌تواند به تنهایی کیفیت یک batch را نشان دهد و باید از نظر فیلینگ، کوتینگ، پرسنل، تجهیزات، کلین روم و ... نیز بررسی گردد و صرفاً تست روی finished product کافی نیست.

درواقع، تمام راهکارهای جلوگیری از نقص‌های احتمالی را می‌توان در تضمین کیفیت دید؛ مثلاً خرید یک دستگاه آب‌ساز، استخدام پرسنل، ساخت مستندات و بازرسی از خط تولید.

- واحد رگولاتوری شرکت، وظیفه تعامل با اداره کل دارو را دارد. همچنین یک سری سازمان ملی، منطقه‌ای، بین‌المللی تعدادی گایدلاین را منتشر می‌کنند و ما از این گایدلاین‌ها برای دستیابی به یک زبان رگولاتوری مشترک استفاده می‌کنیم.
- QC، محصول محور است و کیفیت محصول، مورد آزمایش قرار می‌گیرد. مثلاً در آزمایش میکروبی بررسی می‌شود که آیا محصول آلودگی میکروبی دارد یا خیر؟ درواقع کار نمونه‌برداری، آزمایش، تعیین specification و result را برعهده دارد.
- QA، آینده‌نگر و مبتنی بر اقدامات پیشگیرانه‌ای است که فرآیند محور می‌باشند. تمرکز این واحد به جای محصول، بر روی فرآیندهای تولید است و این فرآیندها طوری طراحی می‌شوند که از استمرار کیفیت در سیستم و واحد تولیدی مطمئن باشیم. حتی می‌توان گفت که این واحد از QC مهم‌تر است!

سند specification چیست؟

سندی مربوط به یک فرآورده است. این سند حداقل سه ستون دارد؛ ویژگی‌های کیفی که باید تست شوند، در ستون اول وجود دارد. ستون دوم، acceptance criteria و ستون سوم، روش انجام کار است. اگر ستون چهارمی اضافه شود و نتایج در آن بیاید، به آن certification of analysis گفته می‌شود.

چرا QC و QA ایجاد شد؟

مثلاً در تست‌های پایداری گفته می‌شود ۱٪ یا ۲۰ نمونه، هرکدام که کم‌تر شد، مورد تست قرار بگیرد. اما این تعداد حتی در صورت پاس کردن تست‌ها نیز، نمی‌توانند نماینده کل محصولات باشند و باعث اطمینان از کیفیت شوند؛ مثلاً باید کلین روم نیز تمیز باشد یا آموزش کارکنان نیز درست باشد. بدین ترتیب، احساس نیاز به واحد QA ایجاد شد.

* نکته: جلد چهارم فارماکوپه بیش‌تر از ۲۰۰۰ مورد general chapter دارد که ۱۰۰۰ تای اول mandatory هستند، یعنی واجب‌اند. بین ۱۰۰۰ تا ۲۰۰۰ ضروری نیستند؛ اما برای تولید یک محصول خوب، به آن‌ها نیاز خواهید داشت. بالای ۲۰۰۰ مربوط به تست‌های supplemental می‌باشد (مثلا پایداری بیوتین)؛ مثلا برای اندازه‌گیری assay برای قرص ۳۰۰mg B۱ از آنجایی که دارو محسوب می‌شود (و نه مکمل) باید از چپترهای زیر ۱۰۰۰ استفاده کنیم. در حال حاضر، USP46 (مربوط به API و finished product) و NF41 (مربوط به اکسپیان‌ها) را داریم. USP نوامبر هر سال منتشر شده و ماه می سال بعد official می‌گردد.

- مسئول نهایی آموزش کیست؟ QA
- مدیر QA کیست؟ مسئول فنی
- دو آزمایشگاه مجزای فیزیکوشیمیایی و میکروبی در یک کارخانه نیاز داریم که مدیر آن‌ها می‌تواند با مدیر QC یکسان باشد یا صرفا زیر نظر مدیر QC کار کند. (البته در کارخانه‌های سازنده داروهای بیولوژیک، داستان متفاوت است).
- مسئولیت نهایی کیفیت با کیست؟ مدیرعامل شرکت؛ زیرا بودجه نهایی و تصمیمات با مدیرعامل است؛ مثلا این مدیرعامل است که تعیین می‌کند که ماده‌ای بی کیفیت خریداری شود یا پرسنل با حقوق کم استخدام شوند. مسئولیت نهایی کیفیت تا سال ۲۰۱۷ با مسئول فنی بود؛ ولی الان مسئول فنی به عنوان نماینده مدیرعامل باید در برابر سازمان‌های رگولاتوری پاسخگو باشد.

فرق ساخت (Manufacturing) با تولید (Production) چیست؟

منظور از تولید (Production)، دریافت مواد اولیه، فرآوری، بسته‌بندی، لیبلینگ و انتقال به انبار می‌باشد.



PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEM

PERSONNEL

PREMISES AND EQUIPMENT

DOCUMENTATION

PRODUCTION

QUALITY CONTROL

OUTSOURCED ACTIVITIES

COMPLAINTS AND PRODUCT RECALL

SELF INSPECTION

اما ساخت (Manufacturing)، شامل تمامی مراحل تا لحظه خروج فرآورده از کارخانه است؛ مثلا بررسی شرکت فروشنده ماده اولیه، خرید ماده اولیه، آموزش پرسنل، آنالیز مواد اولیه توسط پرسنل، انبارداری، انجام بازرسی‌ها توسط سازمان‌های رگولاتوری و ممیزی (یعنی سازمان‌هایی که امتیازدهی می‌کنند ولی نمی‌توانند خط تولید را تعطیل کنند)، انجام documentation و اسناد (اسناد مالی حتی تا ۲۰ یا ۳۰ سال نگهداری می‌شوند؛ ولی اسناد qualification به مدت 5 ± 2 سال نگهداری می‌شوند).

GMP یعنی انجام درست این فرآیند ساخت.

تولید، زیرمجموعه کوچکی از ساخت است. (بخش‌های فرآیند ساخت در شکل آمده است). واحد تضمین کیفیت، ساخت را برعهده می‌گیرد. QC بخشی از GMP و GMP بخشی از QA است و QA تمام مراحل را برعهده می‌گیرد و جزئی از Quality Management System می‌باشد.

علت اهمیت تضمین کیفیت چیست؟

همان‌طور که در کتاب فرانکشتاین، هیولا به دکتر می‌گوید: «You are my creator, but I am your master; obey!» اگر همه مؤلفه‌های تضمین کیفیت کارخانه را چک نکرده باشیم، دستاوردهای نامطلوب محصول است که سوار ما می‌شود و نه بالعکس؛ مثلا محصول recall می‌گردد. این اصل، اهمیت PQS یا Pharmaceutical Quality system را نشان می‌دهد.

Quality control

All measures taken, including the setting of specifications, sampling, testing and analytical clearance, to ensure that raw materials, intermediates, packaging materials and finished pharmaceutical products conform with established specifications for identity, strength, purity and other characteristics.

Quality assurance

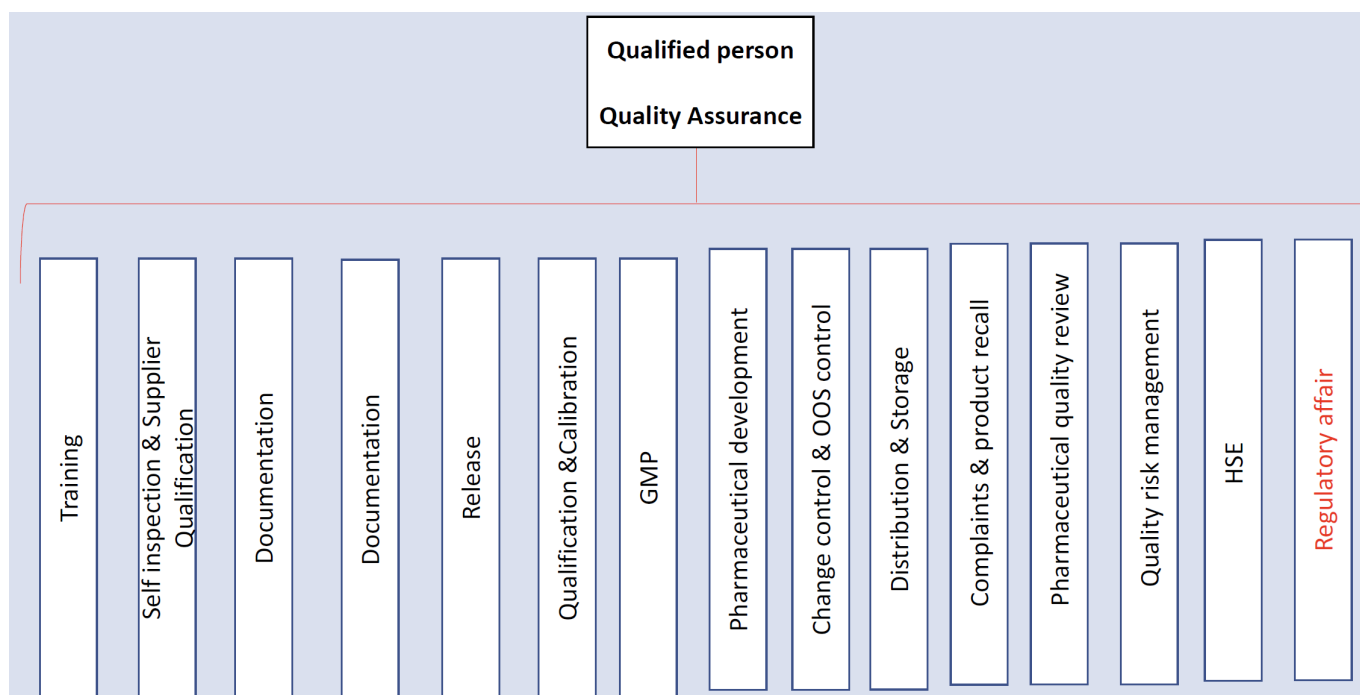
Quality Assurance (QA) covers all aspects that could have an impact on the quality of prescribed pharmaceutical products. 😊

هدف و نگرانی اصلی واحد QC، specification، نمونه‌برداری، تست‌ها و analytical clearance است تا مطمئن شود که مواد اولیه، محصول نهایی و بسته‌بندی‌ها مشخصات لازم را دارا هستند و الزامات را پاس می‌کنند.

اما QA، به تمام پروسه، از روز گرفتن پروانه بهره‌برداری (Manufacturing Authorization) از وزارت صنعت، معدن و تجارت نظارت می‌کند.

* نکته: در اتحادیه اروپا به مسئول فنی، Responsible Pharmacist نمی‌گویند؛ بلکه اصطلاح درست آن، Qualified Person یا Authorized Person می‌باشد.

زیرشاخه‌های مسئول فنی:



Regulatory: یعنی مقررات یا تنظیم مقررات

Regulatory Authority: سازمان تنظیم مقرراتی که قدرت دارد؛ مثل سازمان غذا و دارو

* نکته: تنها ۲۰ سال است که در صنعت داروسازی، واحد QA به‌وجود آمده است. این واحد فقط متعلق به کارخانه‌های داروسازی نبوده و در آزمایشگاه‌های همکار، شرکت‌های توزیع و شرکت‌های بازرگانی نیز دیده می‌شود.

واحد امور مقررات (Regulatory Affair): مسئول ارتباط و تعامل با regulatory authority بوده و در صورتی که این واحد وجود نداشته باشد، مسئولیت این کار برعهده مسئول فنی است. این واحد، CTD، پرونده نهایی و مستندات تولید را برای کمیسیون قیمت‌گذاری به سازمان می‌دهد و دستورالعمل‌ها را تحویل می‌گیرد. مسئول این واحد می‌تواند داروساز، شیمیست، بیولوژیست یا هر کسی که به قوانین آگاه است، باشد.

* نکته: Drug Regulatory Authority های ژاپن (PMDA)، استرالیا (TGA)، آمریکا (FDA) و اتحادیه اروپا (EMA) برای ایران قابل استناد هستند. یعنی هر محصولی که در آن کشورها تأیید شده باشد، به شرط پاس کردن GMP در بازرسی و تأیید توسط کمیسیون ۲۰، اجازه واردات به ایران را خواهد داشت.

سلسله مراتب قانونی:

قانون، توسط مجلس تصویب می‌شود. در قانون، دارو باید سالم بوده، توزیع و انبارداری آن مناسب بوده و تبعیض در دسترسی نداشته باشد. برای این کار، نیاز است تا الزامات فارماکوپه، ICH، PICS و غیره برای آن بررسی گردد که انجام این کارها در قانون ذکر نشده. قانون برای اجرایی شدن به آیین‌نامه نیاز دارد و آیین‌نامه برای شفاف شدن نیاز به ضابطه دارد. آیین‌نامه، توسط سازمان غذا و دارو نوشته شده، به امضای وزیر رسیده، برای شفافیت ضوابطی برای آن نوشته می‌شود و در نهایت برای اجرایی شدن، **دستورالعمل** صادر می‌گردد. این دستورالعمل‌ها، ذکر می‌کنند که به کدام گایدلاین‌های ICH، PICS و ... مراجعه کنیم.

• **قانون**: منظور از قانون در سازمان مصوبات مجلس شورای اسلامی است در صورت نیاز به تصویب قانون باید درخواست تصویب آنها از طریق رییس سازمان غذا و دارو به وزیر بهداشت درمان و آموزش پزشکی ارائه و سپس از طریق هیات دولت متن قانون پیشنهادی به مجلس شورای اسلامی پیشنهاد گردد.

• **آیین‌نامه**: شامل مقرراتی خواهند بود که به استناد قوانین مصوب مجلس و یا قوانین هیات دولت و به منظور اجرایی کردن آن‌ها تهیه می‌شود. پیش‌نویس آیین‌نامه توسط اداره مربوطه تهیه و متعاقب تأیید رئیس سازمان غذا و دارو جهت امضا برای وزیر بهداشت ارسال خواهد شد لازم است در متن آیین‌نامه‌ها رعایت اختصار صورت گیرد و متن آیین‌نامه‌ها صرفاً به موارد کلی و سیاست‌گذاری‌ها محدود شده و از ورود به جزئیاتی که در ضوابط خواهند آمد خودداری شود. رعایت مفاد آیین‌نامه‌ای که به امضا وزیر می‌رسد و توسط رئیس سازمان غذا و دارو ابلاغ می‌شود لازم الاجرا است.

• **ضابطه**: ضوابط شامل مقرراتی که متعاقب تأیید آیین‌نامه‌ها توسط وزیر بهداشت و با استناد به آنها به منظور شفاف‌سازی در اجرای آیین‌نامه‌ها تأیید می‌شوند. ضوابط توسط ادارات مربوطه تدوین و بعد از امضا مدیر کل مربوطه به تأیید رئیس سازمان ابلاغ می‌گردند. ضوابط باید کاملاً به صورت شفاف و با جزئیات کامل تهیه شوند به گونه‌ای که ذینفعان با مراجعه به آنها به صورت شفاف با فرایند های سازمان آشنا شوند و در صورت رعایت مفاد آنها پاسخ یکسان از سازمان دریافت کنند.

• **دستورالعمل**: راهنما‌ها و یا دستورالعمل‌ها به منظور راهنمایی ذی‌نفعان در اجرای صحیح ضوابط و آیین‌نامه‌ها تدوین می‌شوند این راهنما‌ها توسط ادارات مربوطه تدوین و با امضا مدیر کل مربوطه قابل اطلاع‌رسانی هستند هدف اصلی از تدوین راهنما‌ها و دستورالعمل‌ها کمک به ذی‌نفعان برای اجرای مناسب ضوابط و آیین‌نامه‌هاست

آژانس‌های اصلی رگولاتوری در جهان:

Flag	Country	Regulatory Authority	Expansion
	INDIA	CDSO	Central Drugs Standard Control Organization
	USA	USFDA	United States Food and Drugs Administration
	CANADA	TPD	Therapeutic Products Directorate
	EUROPE	EMA = EMEA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
	UK	MHRA	Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency
	AUSTRALIA	TGA	Therapeutic Goods Administration
	SOUTH AFRICA	MCC	Medicines Control Council
	BRAZIL	ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária (National Health Surveillance Agency Brazil)
	JAPAN	PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

Major regulatory agencies worldwide



بازرسی محصولات برای واردات و صادرات در دنیا، توسط سازمان PICS برای کشورهای مختلف هماهنگ و Harmonize شده است؛ یعنی صنعت دارویی ما طبق رهنمودها و GMP سازمان PICS تعیین می‌گردد. مثلاً اگر سازمان غذا و دارو به شرکتی، گواهی GMP اعطا می‌کند، باید شرکت خارجی نیز هنگام بازرسی، این معیارها را در شرکت ایرانی ببیند.

GMP در PICS شامل ۹ فصل می‌باشد که در صورت تمایل به صادرات، همه این ۹ بند باید در شرکت رعایت شوند و در بازرسی کشور مقصد تأیید گردند. این ۹ فصل، شامل؛

۱- PQS و Quality Management

۲- Personnel

۳- Premises & Equipment

۴- Documentation

۵- Production

۶- Quality Control

۷- Contract Manufacturing & Analysis (Outsourcing)

۸- Complaints & Product Recall

۹- Self-inspection

به‌طور مثال در بخش Documentation، اگر هنگام بازرسی یک شرکت، سند مد نظر تا حداکثر ۱۵ دقیقه در اختیار بازرسان (هم فیزیکی هم الکترونیک) قرار نگیرد، به عنوان عدم انطباق با استانداردهای GMP سازمان PICS در نظر گرفته می‌شود.

کمیته‌های مختلف EMA شامل؛

- کمیته داروهای انسانی (CHMP یا Committee for Medicinal Products for Human Use)
- کمیته داروهای دامپزشکی (CVMP یا Committee for Veterinary Medicinal Products)
- کمیته فارماکوفیژیلانس (PRAC یا Pharmacovigilance Risk Assessment Committee)
- کمیته داروهای Orphan (COMP یا Committee for Orphan Medicinal Products)
- کمیته داروهای گیاهی (HMPC یا Committee on Herbal Medicinal Products)
- کمیته Advanced Therapy (CAT یا Committee for Advanced Therapies)
- کمیته داروهای اطفال (PDCO یا Pediatric Committee)

سازمان FDA نیز دارای بخش‌های مختلفی است؛ مانند

- (ORA) Office Of Regulatory Affairs
- (CDER) Center for Drug Evaluation and Research
- (CBER) Center for Biologics Evaluation and Research
- (CVM) Center for Veterinary Medicine
- (CDRH) Center for Devices and Radiological Health

سازمان PICS (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme) تا سال ۲۰۲۲، شامل ۵۴ کشور بوده است. این سازمان یک GMP منتشر کرد و باید همه بازرسی‌ها طبق این اصول و چک لیست‌ها انجام شوند.

دو اصطلاح بازرسی (inspection) و ممیزی (audit) داریم؛

○ **بازرسی:** سازمان یا خود شرکت، بررسی خطوط، مستندات، پرسنل و ... را انجام می‌دهد تا عدم انطباق‌ها با الزامات را شناسایی کند.

○ **ممیزی:** شرکت یا سازمانی به شرکت شما مدرکی (مثلا GMP یا ISO) اعطا کرده و امتیازدهی می‌کند.

سازمان PICS برای GMP خود، دو گایدلاین دارد؛ قسمت اول برای محصولات دارویی (finished product) و قسمت دوم برای مواد اولیه دارویی (API).

گایدلاین‌های PICS تعدادی ضمیمه یا Annex نیز دارند که بسته به شرکتی که در آن کار می‌کنیم، باید مطالعه گردند؛

- Annex 1. Manufacture of sterile medicinal products
- Annex 2. Manufacture of biological medicinal products for human use
- Annex 3. Manufacture of radiopharmaceuticals
- Annex 4. Manufacture of veterinary medicinal products other than immunologicals
- Annex 5. Manufacture of immunological veterinary medical products
- Annex 6. Manufacture of medicinal gases (مثل گازهای بی‌هوشی)
- Annex 7. Manufacture of herbal medicinal products
- Annex 8. Sampling of starting and packaging materials
- Annex 9. Manufacture of liquids, creams, and ointments
- Annex 10. Manufacture of pressurised metered dose aerosol preparations for inhalation
- Annex 11. Computerised systems
- Annex 12. Use of ionising radiation in the manufacture of medicinal products
- Annex 13. Manufacture of investigational medicinal products
- Annex 14. Manufacture of products derived from human blood or human plasma
- Annex 15. Qualification and validation
- Annex 16. [Qualified person and batch release]
- Annex 17. Parametric release
- Annex 18. [GMP Guide for active pharmaceutical ingredients]
- Annex 19. Reference and Retention samples
- Annex 20. Quality Risk Management

Retention Sample چیست؟

شرکت تولیدکننده، تعدادی سمپل از فرآورده تحویل داده شده به شرکت پخش را به منظور ارزیابی مجدد در صورت شکایت شرکت پخش از کیفیت محصول، در شرایط نوشته شده روی لیبل نگهداری می‌کند. مثلاً شیاف به بوشهر ارسال شده که آب شده یا سوسپانسیون بروفن به اردبیل ارسال شده که کریستالیزه شده است. به کارخانه اعلام می‌شود که محصول خراب است. ما از هر batch، ۲۰۰ نمونه در شرایط استاندارد لیبل، نگهداری می‌کنیم. اکنون، پس از چک کردن، مشخص می‌شود که اگر در همان شرایط لیبل نگهداری می‌شد، سالم می‌ماند یا خیر. این سمپل‌ها یک تا دو سال بیش‌تر از تاریخ انقضا نگهداری می‌شوند.

در صورتی که یک محصول، حتی پس از آنکه به شرکت پخش تحویل داده شده، خراب گردد؛ مسئولیت آن با شرکت تولیدکننده است. زیرا هنگامی که دارو همچنان بین داروخانه‌ها توزیع نشده و در انبارهای شرکت پخش نگهداری می‌شود، شرکت تولیدکننده باید تعدادی بازرسی را به صورت دوره‌ای به منظور بررسی وضعیت نگهداری دارو بفرستد.

Parametric Release چیست؟

اصطلاح release یعنی مسئول فنی تأییدیه خود را به محصول بدهد و آن محصول از کارخانه خارج شود. حال در parametric release، خط به صورت کامل اتوماتیک است (fully-automated). براساس ویژگی‌هایی که دستگاه نشان می‌دهد و در صورت قابل اطمینان بودن تضمین کیفیت و مناسب بودن دستگاه‌های آساز و هواساز، دیگر نیازی به QC نداشته و براساس همان پارامترهای دستگاهی، محصول از کارخانه خارج می‌گردد. در ایران، فقط یک جا این روش کاربرد دارد؛ آن هم برای استریلیزاسیون LVP ها (فرآورده‌های تزریقی با حجم بالا یا به صورت مصطلح همان سرم‌ها) با اتوکلاو می‌باشد که همان هم همچنان مرسوم نیست. (برای آمپول‌ها کاربرد ندارد؛ زیرا آن‌ها علاوه بر استریلیزاسیون نیازمند تست assay هستند).

طبق شکل پایین، همه GMP های اصلی یک راه واحد را ترسیم می‌کنند که صرفاً ممکن است تقسیم‌بندی متفاوتی داشته باشند؛

GMP (WHO)	GMP(PIC/S)	GMP-FDA
1-Quality Assurance	1-Quality Management	1-General Provisions
2-GMP		2-Organization&Personnel
3-Factory Sanitation & Hygiene	2-Personnel	3-Bulidings&Facilities
4-Qualification & Validation		4-Equipment
5-Complaints	3-Premises & Equipment	
6-Product Recall		5-Control of component & Drug Product Container & Closure
7-Contract Production & Analysis	4-Documentation	6-Production& Process Control
8-Self-inspection&quality audit		7-Packaging & labeling Control
9-Personnel	5-Production	8-Holding & Distribution
10-Training		9-Laboratory Control
11-Personnel hygiene	6-Quality control	10-Records & Reports
12-Premises		11-Returned & Salvaged drug product
13-Equipment	7-Contract Manufacturing & Analysis	
14-Materials	8-Complaints & Product Recall	
15-Documentation		
16-Good practices in production	9-Self Inspection	
17-Good practices in quality control		

ICH (International Conference of Harmonization) ابتدا جهانی نبود و تنها مربوط به اروپا، آمریکا و ژاپن بود. در حال حاضر، به صورت International Council for Harmonization و جلسات مشاوره‌ای می‌باشد. ICH به منظور هارمونیزه و هماهنگ کردن قوانین رجیستری و ثبت داروها ایجاد شد تا تمامی شرکت‌ها، فرمت مشخصی برای CTD های خود داشته باشند و نتیجه تست‌های مختلف در همه جا قابل قبول باشد.

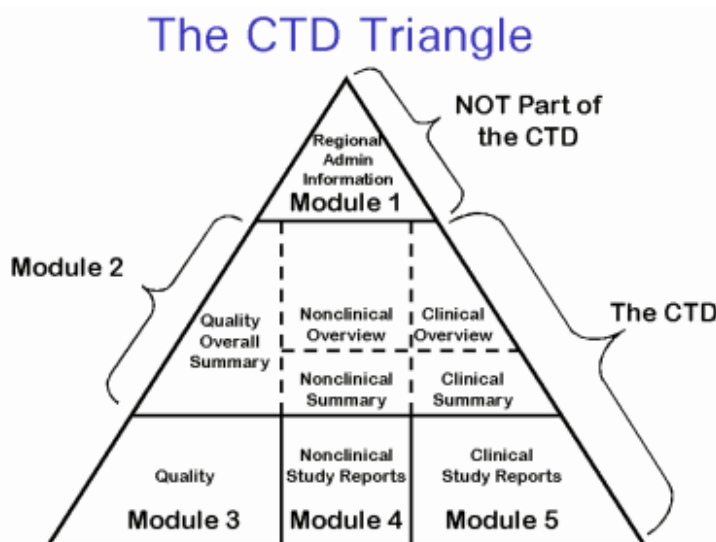
ICH چهار پارت Q، S، E و M دارد. برای اینکه اگر می‌خواهیم دارویی را در دنیا رجیستر کنیم، تست‌های کنترل فیزیکوشیمیایی و کیفیت و تست‌های پری‌کلینیکال و کلینیکال، طبق آن انجام گردد. زیرمجموعه Q، مربوط به تست‌های کنترل کیفی و فیزیکوشیمیایی است. زیرمجموعه S مربوط به تست‌های پری‌کلینیکال و ایمنی محصول است. گایدلاین S شامل کارسینوژنیسیته، موتاژنیسیته و ... است. زیرمجموعه E مربوط به مطالعات اثربخشی و زیرمجموعه M مربوط به Multi-disciplinary می‌باشد.

شرکت‌ها، باید تست‌های موردنیاز را طبق قوانین تعیین شده توسط ICH انجام داده و نتیجه نهایی را به سازمان در فرمت مشخص (CTD) ارسال کنند.

همه این اطلاعات در سند CTD نوشته می‌شوند و این CTD، به سازمان مربوطه تحویل داده می‌شود. باید تست‌های کیفیت، پری‌کلینیکال و کلینیکال انجام شده و در فرمت CTD نوشته شود. ما عضو ICH نیستیم ولی طبق همین اصول کار می‌کنیم. اگر بخواهیم صادراتی انجام دهیم، باید مطابق ICH عمل کنیم تا CTD ما پذیرفته شود.

طبق شکل زیر، CTD در مثلی خلاصه می‌شود که شامل پنج ماژول می‌باشد؛

- ماژول ۱: اطلاعات اداری و تجهیزات شرکت
- ماژول ۲: خلاصه‌ای از ماژول‌های ۳، ۴ و ۵
- ماژول ۳: کیفیت (Quality)
- ماژول ۴: تست‌های پری‌کلینیکال
- ماژول ۵: تست‌های کلینیکال



* نکته: چیزی که شرکت برای سازمان ارسال می‌کند، Manufacturing Authorization Application است که در فرمت CTD تهیه شده.

* نکته: ما در ایران به عنوان ژنریک‌ساز، ماژول‌های ۴ و ۵ را پر نمی‌کنیم. (البته به جز محصولات Biosimilar)

اداره کل نظارت بر امور دارو (Drug Regulatory Authority یا DRA) شامل ادارات زیر است؛

- برنامه‌ریزی و آمار: مهم‌ترین وظیفه‌اش، انتشار آمارنامه و برنامه‌ریزی برطبق آن می‌باشد. مثلاً با توجه به نیاز سال آینده کشور به پنی‌سیلین، چه مقدار باید تولید و چه مقدار باید وارد گردد. هر سه ماه با رئیس شرکت‌ها جلسه دارد و تولید دارو و ماده اولیه، اقلام وارداتی و گمرک آن‌ها را پایش می‌کند. با دستور این اداره، در صورت کمبود یک داروی خاص در کشور، شرکت‌های فوریتی حاضر در کشور از طریق عمده‌فروش‌های بزرگ جهانی، اقلام کمبود را وارد می‌کنند. قیمت‌گذاری هم انجام می‌دهد و قیمت‌های سه گانه تولیدکننده به پخش (P1)، پخش به داروخانه (P2) و داروخانه به مصرف‌کننده (P3)

را اعلام می‌کند. همچنین در تعامل با بیمه‌ها است و از سازمان برنامه و بودجه، بودجه‌ای گرفته و برای داروهای خاص در اختیار بیمه‌ها قرار می‌دهد.

- **بازرسی فنی:** بازرسی از شرکت ما یا شرکت هدف که از آن قصد واردات دارو را داریم. علاوه بر این مورد، بررسی نقشه ساختاری کارخانه پیش از تأسیس، بررسی زمین محل احداث کارخانه، بازرسی‌های دوره‌ای و ... را نیز انجام می‌دهد.
- **ثبت و صدور پروانه:** پروانه مسئول فنی و پروانه ساخت از این بخش دریافت می‌شود؛ ولی پروانه بهره‌برداری از وزارت صنعت، معدن و تجارت دریافت می‌گردد.
- **فرآورده‌های بیولوژیک:** شامل واکسن‌ها، پلاسما، داروهای نو ترکیب، ژن‌تراپی و سلول‌ها می‌باشد. داروهای بیولوژیک نیازی به مراجعه به اداره ثبت و صدور پروانه ندارند و تمامی اقدامات در همین اداره فرآورده‌های بیولوژیک صورت می‌گیرد.
- **مواد اولیه دارویی:** شامل اکسپیان‌ها، API و حتی ظروف
- **ملزومات دارویی:** شامل مایع لنز، هیدروکینون ۲٪، شامپو و مواد آرایشی-بهداشتی که حاوی ماده دارویی هستند؛ ولی درصد آن‌ها ذکر نشده. (مثلاً شامپوی کتوکونازولی که درصد آن ذکر نشده)
- **مطالعات بالینی**
- **امور داروخونه‌ها و شرکت‌های پخش**
- **مواد و داروهای تحت کنترل:** مثل بنزودیازپین‌ها، باربیتورات‌ها، مخدرها، فرمالین و الکل

تمام اصطلاحات زیر، مترادف با اداره کل نظارت بر امور دارو (DRA) می‌باشند؛

- سازمان ملی تنظیم مقررات (National Regulatory Authority)
- سازمان نظارتی واجد شرایط (Competent Drug Regulatory Authority)
- سازمان ثبت دارو (Licensing or Registration Authority)

واحد امور مقررات (Regulatory Affair)، واحد بسیار مهمی در ساختار شرکت‌های امروزی بوده و آینده روشنی دارد.

Regulatory Affairs - What is it?

- محصولات دارویی، محصولات دامپزشکی، ملزومات پزشکی، و مکمل‌های غذایی همه این محصولات تحت پوشش مقررات دولت ها می‌باشند مقرراتی که سبب حفاظت سلامت جامعه می‌گردد.
 - Medicinal products (pharmaceuticals), veterinary medicines, medical devices, and food supplements – all these products are subject to regulations designed by governments to protect public health
 - واحد امور مقررات مطمئن می‌سازد که فعالیت‌های شرکت منطبق با مقررات و قوانین مربوطه می‌باشد.
- The Regulatory Affairs department ensures that their companies comply with all of the regulations and laws concerning their business
- فرض کنید که محصول شما recall شده، این واحد امور مقررات است که به صورت هفتگی، گزارش میزان محصول جمع شده از بازار را به سازمان ارائه می‌کند.
- این واحد قوانین جدید سازمان را نیز به شرکت ما گزارش می‌کند.

واحد امور مقررات (Regulatory Affair) در کدام زمینه‌ها کمک ارائه می‌کند؟

- Licensing ○
- Registration ○
- Development ○
- Manufacturing ○
- Quality Guidelines ○
- Pricing ○
- Marketing and Sales ○
- Pharmacovigilance ○

امور مقررات دارویی چیست؟

Regulatory Affairs - What is it?

- واحد امور مقررات قسمت مهمی از ساختار سازمانی شرکت های داروسازی را تشکیل می دهد
 - The Regulatory Affairs department is an **important part of the organizational structure of pharmaceutical companies**
 - در داخل شرکت، واحد امور مقررات مرز مشترک با قسمت فرمولاسیون و تحقیقات، با قسمت تولید، و با واحد بازاریابی و تحقیقات بالینی در تماس می باشد
 - **Internally** it incorporates the interphase of drug development, manufacturing, marketing and clinical research.
 - در خارج شرکت، واحد امور مقررات مرز مشترک شرکت و اداره امور دارو می باشد
 - **Externally** it is the key interface between the company and the regulatory authorities
- شرکت‌های بزرگ به علت تعدد محصولات، بعضاً حتی ۵۰ نفر نیروی QA استخدام می‌کنند تا محصولات را بین آنها تقسیم کنند.

امور مقررات اینگونه تعریف شده است

Regulatory Affairs Defined

- امور مقررات حرفه ایی تخصصی در شرکت های داروسازی و بیوتکنولوژی است.
- Regulatory Affairs is a **specialized profession** within the pharmaceutical/biotechnology companies
- امور مقررات انطباق شرکت را با مقررات و قوانین مربوط فرمولاسیون و توسعه، ساخت، و بازاریابی محصولات را نظارت می کند
- Regulatory Affairs oversees **company compliance with regulations and laws** pertaining to *development, the manufacture, and the marketing of pharmaceutical products*
- امور مقررات نقطه تماس بین شرکت، محصولات شرکت، با اداره امور دارو می باشد.
- Regulatory Affairs acts as **point of contact** between the company, its products and regulatory authorities.

فرض کنید قانون جدیدی مطرح می‌شود؛ مثلاً USP 2022 اعلام کرد که در محصولات با پایه آبی، باید علاوه بر میکروارگانیسم‌های معمول، *Burkholderia cepacia* را نیز تست کنیم. این وظیفه Regulatory Affair است که این اخبار را به شرکت اعلام کند.

دامنه امور مقررات دارویی؟

Scope of Drug Regulatory Affairs?

- امور مقررات دارویی در سرتاسر سیکل عمر محصول بکار می آید:
- از سنتز ماده دارویی؛
- تا ورود ملکول دارویی به بازار؛ و
- تا فعالیت های بعد از اخذ پروانه
- توقف و مرگ محصول

- Throughout the **lifecycle of a product**, that is from the **synthesis** of the active moiety to **marketing** to post approval activities

What is Drug Regulatory Affairs rule?

نقش امور مقررات دارویی

- امور مقررات دارویی نقش کلیدی در تضمین انطباق محصول آینده یا محصول موجود شرکت، با دستورالعمل ها و توصیه های مرتبطاً به روز شونده ارگان های تنظیم مقررات بازی می کند (در اروپا یا در ایالات متحده یا در کشور شما)
- The Regulatory affairs department plays a **key role in ensuring that your future or existing product will comply with the permanently updated guidelines and recommendations of the regulatory bodies in European Union, United States and/or in your country.**
- باید متخصصین واحد امور مقررات آگاهی خود را در خصوص تمامی دستورالعمل های مرتبط به محصولات دارویی تکمیل کنند تا بتوانند فرآیند ثبت انواع گوناگون محصولات دارویی شامل زیست مشابه ها (بیوسیمیلار)، ژنریک ها پرونده های تغییرات را مدیریت نمایند.
- Gain awareness of other procedures so **you can manage the approval process** for a range of product types (including bio-similars, generics and variations).

وظایف و مسئولیت های امور مقررات چیست؟

What are the functions of Regulatory Affairs Department?

- قوانین و راهنماها، و مقررات فنی را برای بخش تحقیقات و فرمولاسیون تامین می نماید
- Provide **regulatory and technical inputs for product development.**
- پرونده های ارسالی مختلف به اداره امور دارو را تهیه، مرور و ارسال می کند.
- Prepare, review and submit different **regulatory submissions.**
- بعنوان سطح مشترک بین واحدهای داخلی شرکت عمل می کند.
- Act as **interface** between internal departments of organization.
- مرورهای سالیانه محصولات، تجارب مربوط به عوارض ناخواسته، فعالیتهای هماهنگی ریکال و راهنماهای اداره امور را مرور یا ارسال می کند
- Review and/or submit **Annual drug reviews, Adverse drug experience, recall coordination activities** and different regulatory guidelines

وظایف و مسئولیت های امور مقررات چیست؟

What are the functions of Regulatory Affairs Department?

- پاسخگویی و مذاکره و بحث در خصوص موارد گوناگون مربوط به ثبت دارو با اداره امور دارو
- Answer and negotiate with the Drug regulatory authorities on various issues on drug registration
- درخواست برای گواهی های مختلف و هماهنگی و ترتیب دادن برای بازرسی و همچنین وظایف مربوط به تمدید پروانه ها
- Apply for the various certifications and arrange for the audit and also work on their renewal

تولید تحت لیسانس، انواع مختلفی دارد و نمی‌توان به راحتی درباره کیفیت آن اظهار نظر کرد. مگر اینکه در آن شرکت کار کنیم و به فرآیند، احاطه کامل داشته باشیم. مثلاً ممکن است که صرفاً بسته‌بندی اولیه یا ثانویه در ایران صورت گیرد، یا ممکن است مواد اولیه وارد و در ایران فرآیند ساخت کپسول و قرص صورت گیرد. حتی ممکن است که یک شرکت، فقط اجازه استفاده از نام خود را در ازای royalty به شرکت ایرانی بدهد و کاری به بقیه روند نداشته باشد. در کل، تولید تحت لیسانس انواع بسیار مختلفی دارد و نمی‌توان از کیفیت آن‌ها به راحتی اطلاع داشت.



این دستورالعمل‌ها، ذکر می‌کنند که به کدام گایدلاین‌های ICH, PICS و ... مراجعه کنیم.

اجزای یک کارخانه شامل ساختمان، تجهیزات، مواد و از همه مهم‌تر پرسنل است. بعد از سیستم PQS که جلسه قبل توضیح داده شد، مهم‌ترینشان پرسنل است.

طرح همکاری بازرسی دارویی (PIC/S) ارگانی است که میان چندین کشور تشکیل شده است. ایران ۵۰ امین عضو این سازمان بوده که سال ۹۶ به این مجموعه اضافه شده است. در حقیقت، PIC/S با هدف بازرسی و Regulatory اقدام به ایجاد GMP کرده است. این سازمان از صنایع داروسازی عضو چندانی ندارد و اعضای آن از سازمان غذا و داروی کشورها (FDA) هستند. پرسنل فصل دوم PICS GMP است.

The correct manufacture of medicinal products relies upon **people**.

All personnel should be aware of the principles of Good Manufacturing Practice that affect them and receive initial and continuing training, including hygiene instructions, relevant to their needs.

The manufacturer should have an adequate number of personnel with the necessary qualifications and practical experience.

Senior management should determine and provide adequate and appropriate resources (human, financial, materials, facilities and equipment) to implement and maintain the Pharmaceutical Quality System(PQS) and continually improve its effectiveness.

The responsibilities placed on any one individual should not be so extensive as to present any risk to quality.

The manufacturer must have an organisation chart in which the relationships between the heads of Production, Quality Control and where applicable Head of Quality Assurance or Quality Unit and the position of the Authorised Person are clearly shown in the managerial hierarchy.

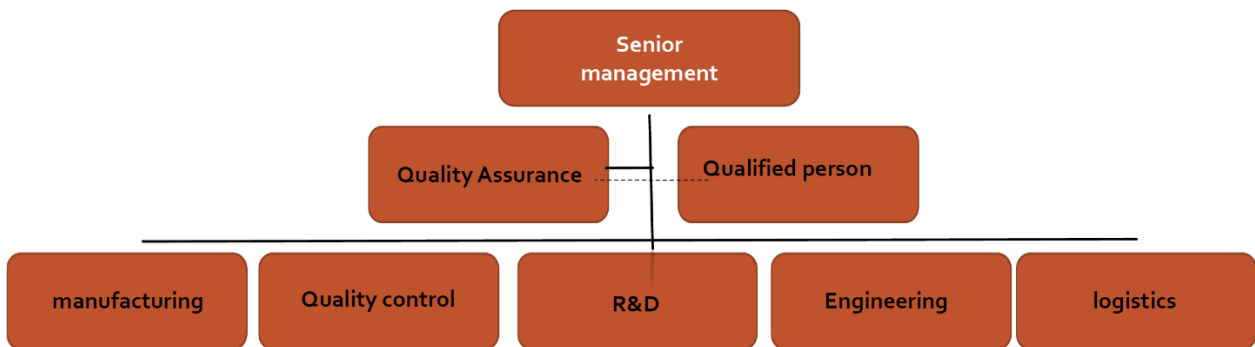
- Authorised Person(PIC/S) = Qualified person(EU)

ساخت یا تولید صحیح یک فرآورده به افراد بستگی دارد. این افراد باید در ابتدا آموزش‌هایی راجع به GMP، نحوه انجام کار خود و شرح شغلی خود دریافت کنند. این آموزش‌ها باید براساس بهداشت شخصی افراد هم باشد. یعنی هم training داشته باشند و هم به آن‌ها hygiene توضیح داده شود.

یک تولیدکننده باید به تعداد کافی افراد با صلاحیت علمی و تجربه عملی داشته باشد. Qualification یعنی برای مثال؛ وقتی شخصی را برای واحد QC استخدام می‌کنند، حداقل لیسانس شیمی داشته باشد و نحوه استفاده از تجهیزات را بلد باشد.

Senior manager یا همان مدیر ارشد و مدیرعامل، باید منابعی را منطبق با اصول GMP و سیستم PQS تهیه کنند. این منابع شامل منابع مالی، انسانی، متریال، دستگاهها و تجهیزات است. مدیرعامل نباید فقط به فکر تولید و بهره‌وری مالی باشد. هدف اصلی در داروسازی، کیفیت محصول است. وقتی گفته می‌شود که تعداد افراد باید کافی باشد؛ یعنی افراد overload نشوند. به نحوی که ریسکی کیفیت محصول را تهدید نکند. تولیدکننده باید یک چارت سازمانی داشته باشد. چارت سازمانی از مهم‌ترین مواردی است که توسط بازرس بررسی می‌شود.

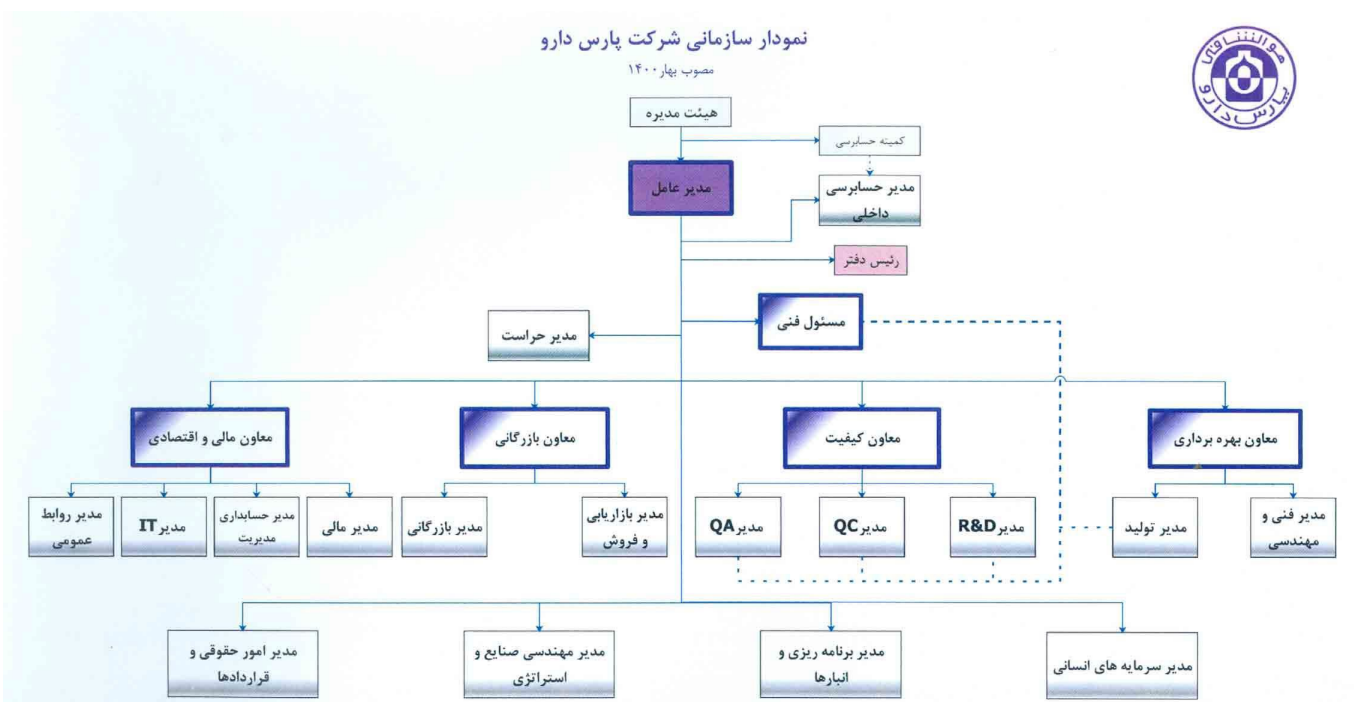
Quality Assurance



چارت سازمانی روابط بین واحدهای مختلف را ترسیم می‌کند. مثلاً واحد تولید با کنترل کیفیت یا تضمین کیفیت یا مسئول فنی (authorized person) چه ارتباطی دارد. حدود وظایف و اختیارات دپارتمان‌ها را نیز تعیین می‌کند.

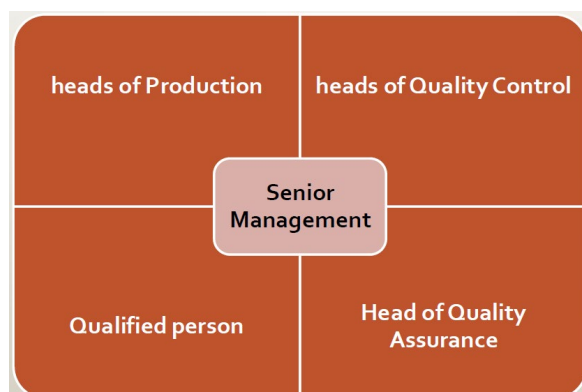
واحد Quality of unit چیست؟ واحد کیفیت در سازمان‌هایی که اندازه حجم سازمان و کارخانه کوچک است، دپارتمان متشکل از QA و QC یعنی تضمین و کنترل کیفیت است. البته در ایران همچنین واحدی را نداریم و باید در هنگام مطالعه منابع بین‌المللی به این موضوع توجه بیشتری شود.

مسئول فنی در سازمان PICS، با نام authorized person شناخته می‌شود؛ ولی در گایدلاین‌های EMA، معادل مسئول فنی qualified person هم هست. در ایران برخلاف سایر کشورها، مسئول فنی مدیر تضمین کیفیت است. به این دلیل که مسئول فنی از طرف سازمان در اداره است و برای این که قدرت اجرایی داشته باشد، باید اختیاراتی به وی داده شود.



هیئت مدیره که همان افراد سرمایه‌گذار هستند، مدیرعامل را انتخاب می‌کنند. مدیرعامل هم مسئول فنی و head بقیه دپارتمان‌ها را انتخاب می‌کند. هر تصمیمی در شرکت با نظر مدیرعامل گرفته می‌شود و مسئول فنی که معاون مدیرعامل باشد، بر فعالیت مدیران QA، QC و R&D نظارت می‌کند. همان‌طور که می‌بینید، مسئول فنی با نقطه چین به مدیر تولید، R&D، QA و QC متصل است؛ به این معنی که باید با این افراد در ارتباط باشد. البته می‌توانستند به واحد بازرگانی و خرید هم متصل کنند، چون مسئول فنی باید supplier را هم بررسی کند.

شرح وظایف باید به صورت مکتوب در اختیار پوزیشن‌هایی که مسئولیت دارند و هر فرد مثلاً مدیر تولید، R&D، QA و QC قرار بگیرد و همین‌طور این افراد باید اختیارات کافی برای اعمال نظر داشته باشند. از دلایلی که در ایران، مسئول فنی، مدیر تضمین کیفیت است؛ به خاطر داشتن قدرت کافی برای عمل کرد مناسب است. در متن PICS گفته شده که نباید گپ یا همپوشانی بین شغل‌ها باشد؛ به خصوص در مورد تضمین کیفیت که بازرس بقیه بخش‌ها است.



Senior Manager، خط مشی کیفیت یا Quality Policy یک شرکت را منطبق با اصول GMP سازمان PICS و سیستم PQS می‌چیند و در این راستا، هدف‌گذاری می‌کند. مدیرعامل، مسئول فنی و head بقیه دپارتمان‌ها را انتخاب می‌کند. پست‌های کلیدی معمولاً full-time هستند. نکته مهمی که به طور خاص به آن اشاره شده، این است که مدیر تولید و مدیر کنترل کیفیت باید دو فرد مجزا باشند.

مدیرعامل به عنوان Senior management شناخته می‌شود که افراد و پرسنل‌های کلیدی را تعیین می‌کند. شامل مدیر تولید، تضمین کیفیت، کنترل کیفیت و واحد R&D می‌تواند باشد.

وظایف مدیر تولید:

- اطمینان از روش تولید و نگهداری فرآورده تولید شده برحسب اسنادی که از قبل تهیه شده است.
- تأیید کردن اسنادی که مربوط به بخش تولید است. دستورالعمل (instruction) پروسه، دستورالعمل ساخت، ذخیره‌سازی و ... مدیر تولید این موارد را بررسی کرده، امضای آخر را می‌زند و اسناد را تهیه کرده و بررسی می‌کند که این اسناد درست اجرا شده‌اند یا خیر.
- در دستورالعمل‌ها روش کار نوشته شده است. از روی این اسناد، batch recordها تهیه می‌شوند. Batch Record، برگه‌ای در دست اپراتور و جزء اسناد پایین‌دستی در سطح کارگاه است. وقتی اپراتور شروع به کار می‌کند، ابتدا اسم و ساعت فعالیت را در آن می‌نویسد و فرآیند را با جزئیات در آن یادداشت می‌کند. نهایتاً وقتی batch record نوشته می‌شود، یک نفر مسئول امضا کردن و تأیید درست بودن آن است و در نهایت مدیر تولید اطمینان حاصل می‌کند که این اسناد درست نوشته شده و توسط فرد مسئول امضا شده‌اند.
- اطمینان از qualification و maintenance محیط و دستگاه‌ها: Qualification همان بحث IQ، OQ و ... است که بررسی می‌کند؛ آیا عملکرد دستگاه طی مدت استفاده شده حفظ شده است یا خیر.
- نظارت بر process validation
- اطمینان از آموزش افراد که به خوبی و به‌طور مداوم آموزش ببینند.

وظایف QC:

- مدیر کنترل کیفیت، وظیفه approve یا reject کردن مواد starting material که وارد کارخانه می‌شوند؛ مانند API، اکسپیان و یا packaging material (اینکه آیا قابلیت استفاده دارند یا خیر) را برعهده دارد. اگر مراحل بینابینی باشد، بر intermediate material و در نهایت بر finished product نظارت می‌کند. بررسی پاس کردن تست‌های میکروبی، assay و ... بر عهده این بخش است.
- اطمینان حاصل کردن از انجام درست تمام تست‌هایی که در CTD نوشته شده‌اند.
- تأیید اسناد QC مثل specification که برگه مشخصات محصول است.
- تأیید دستورالعمل sampling: یعنی r-test باشد یا n-test؟ به چه صورتی؟ چه کسی؟ با چه توالی؟ در چه عمقی انجام شود؟
- در آنالیزهای قراردادی، مدیر QC باید تأیید کند که با آزمایشگاه دیگری قرارداد بسته و این آزمایش انجام شود؛ برای مثال اگر برای assay یک پروتئین به تست Mass نیاز باشد، این آنالیز به صورت قراردادی با یک شرکت دیگر انجام می‌گیرد.
- نظارت بر qualification و maintenance دستگاه‌ها.
- نظارت بر method validation و آموزش پرسنل

وظایف مشترک بین بخش‌ها:

- بازرسی‌ها: معمولاً یک تیم برای بازرسی از چندین بخش تشکیل می‌شود که بخش دیگری را بازرسی می‌کنند.
- آموزش
- Validation
- درمورد بهداشت افراد، گاهی تیم تشکیل می‌شود و گاهی واحد HSE نظارت می‌کند.
- بعضی اسنادی که باید تأیید شوند.

Training

هر تولیدکننده باید پرسنل را برحسب نیاز، آموزش دهد. برای مثال، بعد از ورود هر شخص، آموزش‌های basic training لازم است که شامل آموزش اصول GMP پایه می‌باشد.

وقتی فردی برای اولین بار استخدام شد، شرح وظایف شغلی به او داده می‌شود. برای مثال اگر قرار است در کنترل کیفیت تست assay را انجام دهد، باید آموزش‌های لازم را ببیند. آموزش‌های پیوسته‌ای هم وجود دارند که برای یادآوری آموزش‌های گذشته یا level up، تعلیم داده می‌شوند.

Effectiveness بودن آموزش‌ها باید ارزیابی شود. در آموزش دادن یک برنامه آموزشی وجود دارد که برحسب نیازسنجی و بودجه، نوع آموزش‌ها انتخاب شده است. بعد از آموزش دادن، احتمالاً امتحانی می‌گیرند؛ اما effectiveness بودن یعنی آیا شخص در کار خود، از آموزش‌هایی که دیده، استفاده می‌کند یا خیر؟

در بازرسی‌ها، اسناد برنامه آموزشی و همه اطلاعات باید در دسترس باشند. برای افرادی که با مواد hazard کار می‌کنند، باید specific training انجام شده باشد. مواد hazard بعضی مواد highly active مثل هورمون‌های جنسی هستند که باید با یک دستورالعمل و پروتکل خاص با آن‌ها رفتار شود. مانند توکسین‌ها، anti-cancers، مواد عفونت‌زا، واکسن‌ها، بیولوژیک‌ها، مواد حساسیت‌زا مثل آنتی‌بیوتیک‌ها، بتالاکتام‌ها و ... با این مواد باید به صورت خاص رفتار شده و برگه MSDS به افراد داده شود.

Personnel Hygiene

برنامه بهداشت پرسنل باید طبق جزئیات و برحسب نیاز آن کارخانه تهیه شود. به عنوان مثال، در خط تولید واکسن BCG، نمی توان فردی قرار داد که قبلاً با TB (سل) مواجه شده. در ابتدا تست TB پوستی انجام می دهند و اگر مشخص شود که فرد قبلاً مواجه شده، اجازه کار در آن بخش را نخواهد داشت.

Personal Hygiene شامل سلامت، بهداشت و پوشش افراد می شود.

تمامی پرسنل باید medical exam داشته باشند. یعنی آزمایش داده باشند و پرونده پزشکی برای آن ها تشکیل شده باشد. بعد از تشکیل پرونده، در تواتر و فواصل مختلف (بسته به کار و وظیفه ای که آن فرد دارد)، معمولاً به طور یک ساله یا دو ساله (یا اگر در بخش پر خطر باشد ۶ ماهه) دوباره آزمایشات تکرار می شوند. آزمایشات شامل آزمایشات مختلف و با توجه به بخشی است که فرد در آن مشغول است، شامل آزمایش خون، بینایی سنجی، شنوایی سنجی و اسپیرومتری می باشد. راهکارهای شست و شوی دست حتماً آموزش داده می شوند.

لباس پرسنل: می دانیم که چهار کلاس داریم (A، B، C و D) کلاس A و B تقریباً لباس مشابهی دارند و کلاس C و D اندکی متفاوت اند. پس معمولاً سه نوع پوشش داریم.

خوردن، آشامیدن، جویدن آدامس و سیگار کشیدن در منطقه تولید، ممنوع است. اگر پرسنل داروی شخصی دارد، نباید همراه خود ببرد. همچنین پرسنل اجازه بردن غذا در محل تولید یا محل ذخیره سازی را ندارند و پرسنل نباید زخم باز داشته باشند.

تماس مستقیم دست با قسمتی از دستگاه که قرار است در تماس مستقیم با دارو باشد، ممنوع است. همچنین تماس مستقیم دست با خود دارو هم ممنوع است.

واژه های داریم به نام Personal Protective Equipment (PPE) یا تجهیزات محافظت فردی. معمولاً واحد HSE در این مورد نظارت دارد و این تجهیزات را به افراد آموزش داده و توزیع می کند. به طور مثال گوش گیر، ماسک، کلاه، دستکش و روپوش.

قوانین و آیین نامه غذا و دارو درباره مسئول فنی

مسئول فنی یک دکتر داروساز واجد شرایط است که مدیر عامل به اداره کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر معرفی می کند. پس از تکمیل مدارک و مصاحبه در سازمان (اگر قبول شود)، می تواند به عنوان مسئول فنی در شرکت مشغول شود. در واقع مدارک ارائه می گردند، در کمیسیون قانونی ماده ۲۰ بررسی و تایید می شود و سپس مصاحبه علمی صورت می گیرد. بعد از تأیید کمیسیون، شخص به مدت یک سال به عنوان مسئول فنی موقت قرار می گیرد. بعد از یک سال اگر کارش را درست انجام داده بود و شکایتی از او نشده بود، پروانه اش از موقت به دائم تغییر کرده و چهار ساله می گردد. همچنین مسئول فنی یک سری شرایط عمومی و اختصاصی دارد.

شرایط عمومی: تابعیت ایران، عدم پیشینه کیفری

شرایط اختصاصی: دکتر داروساز بودن، داشتن دو سال سابقه کار در صنعت، تسلط به زبان انگلیسی، آگاهی به GMP و گایدلاین های بین المللی و دانستن آئین نامه ها و نظام نامه های سازمان غذا و دارو ایران، قبولی در آزمون مورد نظر و جز هیئت مدیره نباشد.

درباره ساخت داروهای بیولوژیک سخت گیری بیش تری وجود دارد و خود اداره بیولوژیک، صلاحیت مسئول فنی را بررسی می کند.

در حقیقت مسئول فنی، تضمین‌کننده کیفیت محصولی است که توسط یک شرکت تولید می‌شود و ورود آن به بازار را تأیید می‌کند و اعمال نظارت با ایشان است (ناظر بر خط تولید). مسئول فنی به نوعی نماینده سازمان در آن شرکت است و بر حسن اجرای قواعد نظارت دارد. اگر تخلفی صورت گیرد، مسئول فنی باید پاسخگو باشد. مثلاً در استریلیزاسیون محصول تزریقی مشکلی باشد، تنظیم دمایی دچار اشکال باشد و درست استریل نشده باشد، یا API تاریخ گذشته باشد و QC آزمایشات را انجام نداده باشد؛ در همه این موارد، مسئول فنی باید پاسخگو باشد. هر اتفاقی که در کارخانه بیفتد، مسئول فنی پاسخگو است؛ البته پس از این که اصل اول GMP از سیستم QM به PQS تغییر پیدا کرد، مدیرعامل نیز پاسخگو است. معمولاً ابتدا در اداره، دلایل خود را مطرح می‌کند. اگر دلایل قابل قبول نبود، به کمیسیون قانونی ماده ۲۰ رفته و در آنجا مطرح می‌شود. توبیخ، تعلیق و یا اینکه در آینده نتواند مسئول فنی باشد از جمله مواردی است که ممکن است رخ دهد.

در کشور ما مسئول فنی، مدیر تضمین کیفیت است تا بتواند قدرت اجرایی داشته باشد.

سه اصل در GMP سازمان PICS در مورد مسئول فنی:

- batch ساخته شده بر مبنای پروانه ساخت و قوانین جاری کشورش باشد.
- فرد به صورت مستمر در همان مکان حضور داشته باشد.
- می‌تواند قائم مقام نیز داشته باشد.

مهم‌ترین وظایف مسئول فنی:

۱. در رابطه با فرآورده دارویی ساخته شده، مسئول فنی موظف است که اطمینان حاصل نماید که هرسری ساخت مطابق قوانین جاری کشور و نیز الزامات پروانه ساخت، تولید و کنترل شده باشد.
- در پروانه ساخت، DMF را به شکل CTD (یک نوع فرمت نگارشی است که ۵ ماژول دارد) به سازمان ارائه می‌دهیم، که شامل همه چیز می‌شود. از جمله منبع تهیه API، روش ساخت، آزمایشات حین و انتهای تولید و شرایط نگهداری. مسئول فنی باید این پروانه را تأیید کند.
۲. در مواردی که فرآورده‌های دارویی از کشورهای دیگر وارد می‌شوند، مسئول فنی جهت حصول اطمینان از تطابق کیفیت فرآورده دارویی با الزامات پروانه ساخت، باید حتماً از انجام آزمایش کمی و کیفی برای حداقل همه مواد مؤثره و نیز سایر آزمایشات و کنترل‌های لازم برای هر سری ساخت Batch اطمینان حاصل نماید. (IRC محصول را با پروانه ساخت تطابق بدهد). چک کردن IRC داروهایی که از خارج کشور وارد می‌شوند و نظارت روی assay و آزمایشات فیزیکی‌شیمیایی و کنترلی این نوع داروها با مسئول فنی می‌باشد.
۳. مستندات هرسری ساخت از جهت داشتن کلیه اطلاعات (در زمینه سمپلینگ، پروسه تولید و آزمایشات کنترل کیفیت) درست باشند و بر چیزی که در CTD نوشته شده، منطبق باشند.
- کنترل مستندات هر سری ساخت (Batch) از فرآورده دارویی، Batch Record Review از جهت دربرداشتن کلیه اطلاعات تولید و نتایج کنترل کیفی و انطباق آن با CTD: یعنی ما برای نوشتن پرونده جامع ساخت دارو برای اولین بار (DMF) واحد R&D ما از پتنت‌ها استفاده می‌کند (چون ما ژنریک‌ساز هستیم و قانون پتنت‌ها را نداریم) و از روی آن الگوی ساخت را درمی‌آورد و آنالیزها را مورد بررسی قرار می‌دهد و در قالب DMF ساخته می‌شود و برای ارسال به سازمان در چهارچوب و قالب CTD در می‌آورد. در حقیقت CTD روش نگارش است که پنج ماژول دارد؛ ماژول اول اطلاعات اداری، ماژول دوم در مورد خلاصه ماژول‌های سه، چهار و

پنج است ماژول سوم دو بخش Drug substance and Drug product دارد، در ماژول چهار اطلاعات غیرکلینیکی مثل توکسیسیته نوشته می‌شود و در ماژول پنجم اطلاعات کلینیکال تریال نوشته می‌شود. (در صورت نداشتن کلینیکال تریال اطلاعات بایواکیوالانسی نوشته می‌شود). بعد از تهیه DMF از روی آن SOPهای متعدد و Batch record تهیه می‌کنیم. در حقیقت وقتی اپراتور کار را مرحله به مرحله انجام می‌دهد، اطلاعات را در دستورالعمل یادداشت می‌کند که به آن Batch record می‌گویند و در اختیار بخش تضمین کیفیت قرار می‌گیرد.

۴. اجازه ریلیز هر batch را مسئول فنی صادر می‌کند. آزادسازی و release هر سری ساخت فرآورده براساس مستندات سری ساخت BRR تنها توسط مسئول فنی شرکت باید صورت گیرد.

a. البته درباره داروهای بیولوژیک هر batch باید به اداره بیولوژیک فرستاده شود تا رئیس یا کارشناس سازمان تأیید کند.

b. همچنین اجازه ریلیز اولین batch یک محصول را نیز سازمان صادر می‌کند. در واقع اولین بچ تولید و در انبار ذخیره می‌شود. کارشناس سازمان، نمونه‌برداری انجام داده و آن را به آزمایشگاه سازمان می‌برد تا آزمایشات لازم روی آن محصول انجام شود؛ مثلاً assay، dissolution و کنترل میکروبی انجام می‌شود.

در آزادسازی محصول از کارخانه تولیدکننده به شرکت پخش یا بازار دارویی دو مسئله مطرح می‌شود: اول این که سری ساخت اول محصول را معمولاً یک بازرس از طرف شرکت غذا و دارو نمونه برداری می‌کند. بخش تولیدی بلوک می‌شود و نمونه به آزمایشگاه جامع فرستاده می‌شود و پس از Approve آزمایشگاه، مرکز اجازه Release به محصول می‌دهد. مسئله دوم در مورد مواد بیولوژیک است که در تمام سری‌های ساخت باید نمونه‌برداری شود.

۵. آزادسازی مواد اولیه و بسته‌بندی که در این مرحله، مواد اولیه بررسی می‌شوند و اگر آزمایشگاه QC تأیید داد، مسئول فنی اجازه انتقال از انبار اولیه به بخش تولید را می‌دهد. (به استثنای مسئول فنی شرکت بیولوژیک)

مثلاً یک API خریداری شده و در انبار قرار دارد. QC آزمایشات را روی آن انجام داده و تأیید می‌کند که آن ماده، کیفیت قابل قبول را دارد. سپس مسئول فنی اجازه استفاده از آن ماده در خط تولید را می‌دهد (اجازه ریلیز درون سازمانی).

۶. آزادسازی فرآورده دارویی پس از تأیید واحد QC کارخانه (و آزمایشگاه‌های کنترل غذا و دارو جهت اولین سری ساخت)، این امکان وجود دارد که پس از تأیید کنترل کیفیت، مسئول فنی به هر دلیلی release محصول را به تعویق بیندازد؛ اما برعکسش امکان‌پذیر نیست. یعنی اگر آزمایشگاه رد کند، مسئول فنی اجازه آزادسازی ندارد. اگر آزمایشگاه ماده‌ای را به لحاظ کیفی ریجکت کرد، مسئول فنی دیگر نمی‌تواند ریلیز آن را تأیید کند.

۷. ارائه CTD فرآورده‌های دارویی به سازمان غذا و دارو که معمولاً بر عهده واحد R&D و QA می‌باشد که باز هم براساس شرح وظایف می‌تواند متفاوت باشد. کسی که با سازمان طرف است و با آن ارتباط دارد، خود مسئول فنی است. مسئول فنی می‌تواند از طریق کارتابل خود و یا به صورت حضوری CTD را به سازمان ارائه دهد.

۸. همکاری با اداره کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر در جهت ثبت جامع و صحیح اطلاعات مصرف دارو در کشور و شرکت در جلسات بازخوانی و ثبت اطلاعات در سامانه TTAC

۹. ارائه گزارشات به موقع امحا، ریکال و تقلبی بودن

ارائه گزارش‌های به موقع امحا (از بین بردن فرآورده‌های که به هر دلیلی خراب یا تاریخ انقضای آن گذشته باشد)، recall (جمع‌آوری دارو از بازار دارویی که برخی فوری ظرف ۲۴ تا ۴۸ ساعت انجام می‌شوند و برخی دیگر فوری نیستند) و تقلبی بودن فرآورده (مسئول فنی می‌بایست تأمین‌کننده معتبر را شناسایی کند).

- شرکت‌هایی برای امحا وجود دارد که سازمان، آن‌ها را به شرکت‌ها معرفی کرده و شرکت‌ها با آنها قرارداد می‌بندند و مسئول فنی یا یک ناظر از طرف مسئول فنی در هنگام عملیات امحا باید حضور داشته باشد. برای امحا، چک لیستی تهیه می‌گردد که شامل سری ساخت نمونه، حجم آن، علت امحا و... است.
- عملیات امحا روی محصولات که تاریخ مصرفشان گذشته یا ساختشان یک سری مشکلات داشته، انجام می‌شود. سازمان، لیست شرکت‌های امحاکننده را دارد. مسئول فنی شرکت را انتخاب و با آن شرکت قرارداد بسته می‌شود. یک ناظر هم از شرکت انتخاب می‌شود تا از این فرآیند، گزارشی تهیه کند تا در نهایت مسئول فنی این گزارش را به سازمان ارائه دهد.
- گزارش ریکال فرآورده (به علت شکایت و یا به تشخیص سازمان طبق بازرسی‌هایی که در سطح عرضه انجام می‌شوند) که اگر فوری باشد، طی ۲۴ ساعت باید انجام شود و توسط مسئول فنی به سازمان ارائه می‌شود.
- ۱۰. نظارت بر رسیدگی به شکایات، تقلب و ریکال فرآورده دارویی: شکایت می‌تواند از طرف مصرف‌کننده یا سازمان باشد. گاهی خود سازمان محصول را در بازار چک می‌کند و نمونه‌های داخل شرکت هم نمونه‌گیری می‌کند و آزمایش‌ها را انجام می‌دهد.
- ۱۱. نظارت و اجرای آموزش اصول GMP و برگزاری دوره آموزشی برای آنان در سطح کارخانه: در حقیقت مسئولیت آموزش برعهده تضمین کیفیت است. بعد از اتمام آموزش، امتحان و اثربخشی بر روی اپراتور را مورد ارزیابی قرار می‌دهند. مسئول فنی هم باید همزمان در آموزش‌ها و آزمون‌های سازمان شرکت کند.
- ۱۲. شرکت در دوره آموزشی مقرر شده از سوی اداره کل نظارت و ارزیابی دارو و مواد مخدر: باید بر آموزش افرادی که به شرکت وارد می‌شوند، نظارت کند و همچنین اگر سازمان برای مسئول فنی، کلاس آموزشی بگذارد، باید در آن شرکت کند.
- ۱۳. اطلاع‌رسانی به موقع گزارش بازرسی‌های کارشناسان اداره دارو به واحدهای ذی‌ربط کارخانه و مدیر عامل به منظور انجام پیشبرد اجرایی اصلاحات و رفع نواقص GMP
- در واقع در مورد بازرسی‌های صورت گرفته از طرف سازمان، فرآیند یک طرفه است و این گزارش و خروجی را معمولاً به مسئول فنی می‌دهند و مسئول فنی به مدیر عامل و از طریق مدیرعامل به واحدی که تخلف صورت گرفته می‌دهند. وقتی بازرسی صورت گرفت، یک سری اقدامات اصلاحی (کاپا) انجام می‌شود؛ بسته به این که آلودگی در بخش استریل رخ داده یا نه و این که تا چه حد بحرانی است، قسمت مربوطه را تا برطرف شدن مشکل خط تولید، متوقف می‌کنند. اگر ایراد جزئی باشد و یک GMP ناقص باشد، می‌توان پس از پایان فعالیت روزانه کارخانه ایراد را برطرف نمود. بازرسی که در نوع دوم صورت می‌گیرد، Follow inspection می‌باشد که در بازه ۶ هفته تا ۶ ماه انجام می‌شود.
- ۱۴. تعیین و ارائه اقدامات اصلاحی و برنامه زمان‌بندی جهت رفع نواقص GMP براساس اولویت‌های تعیین شده توسط اداره بازرسی و فنی در مهلت مقرر
- ۱۵. اطلاع‌رسانی به موقع کلیه ضوابط سازمان غذا و دارو به واحدهای ذی‌ربط و نظارت بر حسن انجام آن‌ها
- ۱۶. نظارت بر اجرای صحیح روش GMP و cGMP در شرکت بر مبنای راهنمای PICS و ضوابط سازمان غذا و دارو
- ۱۷. نظارت بر تهیه VMP ها (Validation master plan): Validation ها معمولاً ۳ تا هستند؛ Cleaning validation, process validation و method validation
- نظارت بر آن‌ها را معمولاً مسئول فنی انجام می‌دهد؛ اما برای آن تیم تشکیل شده و نقاط بحرانی را شناسایی می‌کنند و تحت کنترل قرار می‌دهند و در نهایت می‌توان گفت، پروسه همیشه به طور دقیق و مداوم کار خود را انجام می‌دهد.
- به عبارت دیگر، یعنی یک پروسه ساخت را تحت کنترل دریاوریم و منبع آلودگی را پیدا کنیم و هر چند وقت یکبار به صورت منظم بررسی کنیم که آن منبع تحت کنترل ما هست یا نه که بیش‌تر واحد R&D این کار را انجام می‌دهد.
- ۱۸. نظارت بر تدوین صحیح مستندات تولید: Instruction ها معمولاً توسط مسئول فنی نظارت می‌شود.

نظارت بر تدوین صحیح مستندات تولید براساس ضوابط مندرج در پروانه ساخت فرآورده منطبق بر GMP، یعنی هرآنچه در CTD نوشتیم به درستی و بدون کم و کاست تدوین شود. (یعنی اگر در CTD نوشته شده که آنالیز بر اساس HPLC صورت می گیرد، حتما در SOP هم بر همین اساس نوشته شده باشد).

○ معمولا سه تأمین کننده در CTD نوشته می شود که اگر ما نتوانستیم از آن ها موادمات را تأمین کنیم، می توانیم از تأمین کننده چهارم تهیه کنیم و باید براساس همان CTD نوشته شده باشد.

۱۹. نظارت بر اجرای صحیح ضوابط جهت تولید فرآورده های دارویی براساس CTD و دستورالعمل اجرایی مدون مرتبط. بعد از نظارت بر تدوین روی اجرا هم نظارت دارد. باید چک شود که افراد و پرسنل طبق مستندات درست، کار خود را انجام می دهند یا خیر؟

به عنوان مثال پس از چک Batch Record Review نوشته شده که محصول ساعت ۱۰ صبح برای گرانولاسیون فرستاده شده؛ ولی پرس ساعت ۸ صبح نوشته شده و از آنجایی که گرانولاسیون باید قبل از پرس انجام شود، پس یکی از این دو واحد تخلف کرده است.

۲۰. نظارت بر حسن اجرای ثبت اطلاعات ساخت و بسته بندی هر سری ساخت از فرآورده و نگهداری سوابق: یعنی ثبت درست باشد. همان شخصی که مسئول بود، در پایین مستندات امضا بزند که این batch record درست تهیه شده و ساعت آن و نحوه انجام آن درست است. نظارت بر حسن اجرای ثبت اطلاعات و اسناد هم به عهده مسئول فنی می باشد.

۲۱. نظارت بر اجرای صحیح بازبینی کیفیت فرآورده PQR یا کنترل کیفیت فرآورده: معمولا هر ۲ سال یکبار اسناد داروی تولید شده که وارد بازار شده و کارخانه سود آن را دریافت کرده است، بررسی می شوند که در این اسناد OOS یا OOT وجود داشته است یا خیر؟ شکایتی انجام شده است؟ مثلا ترازوی ما زود از range خارج می گشت؛ در نتیجه، کالیبراسیون باید برای دفعات بعد با فواصل کمتر انجام شود. مثلا پرتی اول و آخر دستگاه پرس بیش تر است و باید maintenance دستگاه دوباره پیگیری شود. پس این موارد دوباره بررسی می شوند. PQR یک فرآیند کاملا آماری است.

هر آن چیزی که مربوط به کیفیت فرآورده است از جمله تأمین کننده، IPQC، تست های assay که انجام شده در PQR بررسی می گردند. به عنوان مثال، در USP برای assay یک range تعریف شده (مثلا بین ۹۰ تا ۱۱۰ برای QC مورد قبول است) و یک رنج باریک تری را خود کارخانه انتخاب می کند. PQR بررسی می کند که OOT (خروج از ترند انتخابی کارخانه) اتفاق افتاده یا نه. در چه زمانی از این ترند خارج شده و این خروج چه تأثیری بر کیفیت فرآورده دارد. به عنوان مثال، پس از بررسی متوجه می شوند که سختی قرص در زمان شروع کار دستگاه پرس، خارج از ترند است (مثلا در زمان استراحت اپراتور). پس برنامه را طوری تعیین می کنند که در زمان استراحت اپراتور شخص دیگری شیفت را تحویل بگیرد تا دستگاه را خاموش نکنند.

۲۲. بحث نظارت بر عملیات نمونه برداری و پایش عوامل مؤثر بر کیفیت: نحوه انجام sampling شامل زمان انجام، plan انجام و تعداد نقاط همگی تحت نظارت مسئول فنی انجام می شوند. در حقیقت، کار نمونه برداری را دو واحد QC و تولید انجام می دهند. نظارت QC روی API و پیش پروداکت است و نظارت واحد تولید در حین تولید و بر IPQC ها است.

۲۳. نظارت بر برنامه ریزی به منظور اصلاح و بهبود مداوم روش های ساخت و بسته بندی.

۲۴. انجام بازدیدهای اولیه و دوره ای بر اساس ریسک (Risk Based Inspection) جهت ارزیابی رعایت اصول GMP توسط تولیدکنندگان مواد اولیه و بسته بندی: قبلا برای بازدید از تأمین کننده ای که ما از آن starting material می خریم، مدت زمان مشخص می کردند و بازرسی انجام می شد. در حال حاضر بر حسب ریسک مثلا اعتبار تأمین کننده، مشخص می کنند و

اگر فرد معتبر باشد، فواصل را بیش تر می کنند؛ ولی اگر چندین بار ماده با ناخالصی بالا خریداری شود یا شرایط ما را نداشته باشد، فواصل کم تر می گردد.

۲۵. نظارت بر تأیید منابع تهیه و خرید ماده مؤثره، جانبی و بسته بندی: این موضوع حائز اهمیت است که چه ماده ای را از چه منبعی انتخاب می کنیم؛ چون این موارد بر روی pH و پایداری مواد اثر می گذارد.

۲۶. نظارت بر سفارش مواد اولیه و بسته بندی و بررسی انطباق آن با CTD: در CTD مشخص می شود که ما از کدام تأمین کننده ماده را با چه ملخی خریداری کنیم. در صورت متفاوت بودن ملح، فرمولاسیون عوض شده و امکان افزایش ناخالصی ها و به هم خوردن فرآیند وجود دارد. مثلاً در یک محصول تزریقی، ملح یکی از مواد اولیه تغییر کرده بود (شرکت تأمین کننده تغییر کرده بود) و pH محصول بالاتر از range شده بود. با سود (NaOH)، pH در بازه قرار داده شد؛ ولی در کنترل کیفیت finished product متوجه شدند؛ اصلاً با چیزی که در specification است مغایرت دارد و متوجه شدند که ملح متفاوت است. پس این نظارت بر سفارش مواد اولیه، بر عهده مسئول فنی است و باید برحسب CTD باشد.

۲۷. تأیید و پایش تولیدکنندگان قراردادی و تأمین کنندگان سایر خدمات برون سپاری شده: مثلاً یک سری شرکت های دانش بنیان، سایت تولید ندارند و سایت و خط تولید اجاره می کنند که در CTD هم ذکر می شود و مسئول فنی بر این ها هم نظارت دارد. خدمات برون سپاری شده، مانند دستگاه هایی که در آزمایشگاه نداریم و به آزمایشگاه Aphrodite سپرده می شود. این ها آزمایشگاه هایی هستند که از سازمان مجوز دارند و دستگاه های آن ها کالیبره بوده و دقیق و درست برای ما اندازه گیری می کنند. یک سری آزمایشگاه ها برای یک سری از فعالیت ها کالیبره هستند و باید مجوز برای فعالیت مورد نظر چک گردد.

۲۸. نظارت بر رعایت آیین نامه ها و ضوابط سازمان غذا و دارو: معمولاً پس از معرفی مسئول فنی به سازمان، مسئول فنی و مدیرعامل کارتابلی دارند و با سازمان لینک هستند و در اینجا آیین نامه های جدید را قرار می دهند. مسئول فنی کارتابلی را چک کرده و آیین نامه جدید را در شرکت معرفی می کند.

۲۹. نظارت بر تعیین و پایش شرایط نگهداری مواد و فرآورده ها: مثلاً روی نقشه دیتالاگرها، دما یا HVAC انبار به چه صورتی باشد، نظارت دارد.

۳۰. دریافت کلیه مدارک و مستندات کنترل کیفیت مواد اولیه و بسته بندی که همان specification است. اگر hazard باشد، برگه با برگه MSDS چک می گردد.

۳۱. نظارت بر برنامه ریزی به منظور اصلاح و بهبود مداوم روش های کنترل: روش کنترلی می تواند پایش محیط باشد. مثلاً روی پلیت هایی که در رابطه با چک کردن آلودگی در محیط قرار داده می شود، نظارت دارد. مثلاً روی روش های کنترلی در آزمایشگاه و آپدیت های USP نظارت دارد.

به عنوان مثال، اگر بخواهیم در یک خط تولید، ماده جدیدی نیز تولید کنیم باید خط تولید را از ماده قبلی پاکسازی کنیم و روش های کنترلی برای پاکسازی لازم است که مسئول فنی این کار را انجام می دهد.

۳۲. ارتباط مستمر با بخش تحقیق و توسعه (R&D) کارخانه جهت رفع مشکلات و تأمین پیشبرد اهداف کیفیت: R&D معمولاً در scale up دخیل بوده و اگر اتفاقی بیفتد و فرمولاسیون خراب شود، معمولاً از دانش R&D کمک گرفته و مشکل را حل می کنند.

۳۳. نظارت بر بهداشت و ایمنی کارکنان و پایش و کنترل محیط HSE

۳۴. نظارت بر فرآیند امحا جهت به حداقل رساندن آلودگی های زیست محیطی: پس از صورت گرفتن امحا به محیط زیست کم تر آسیب برسد.

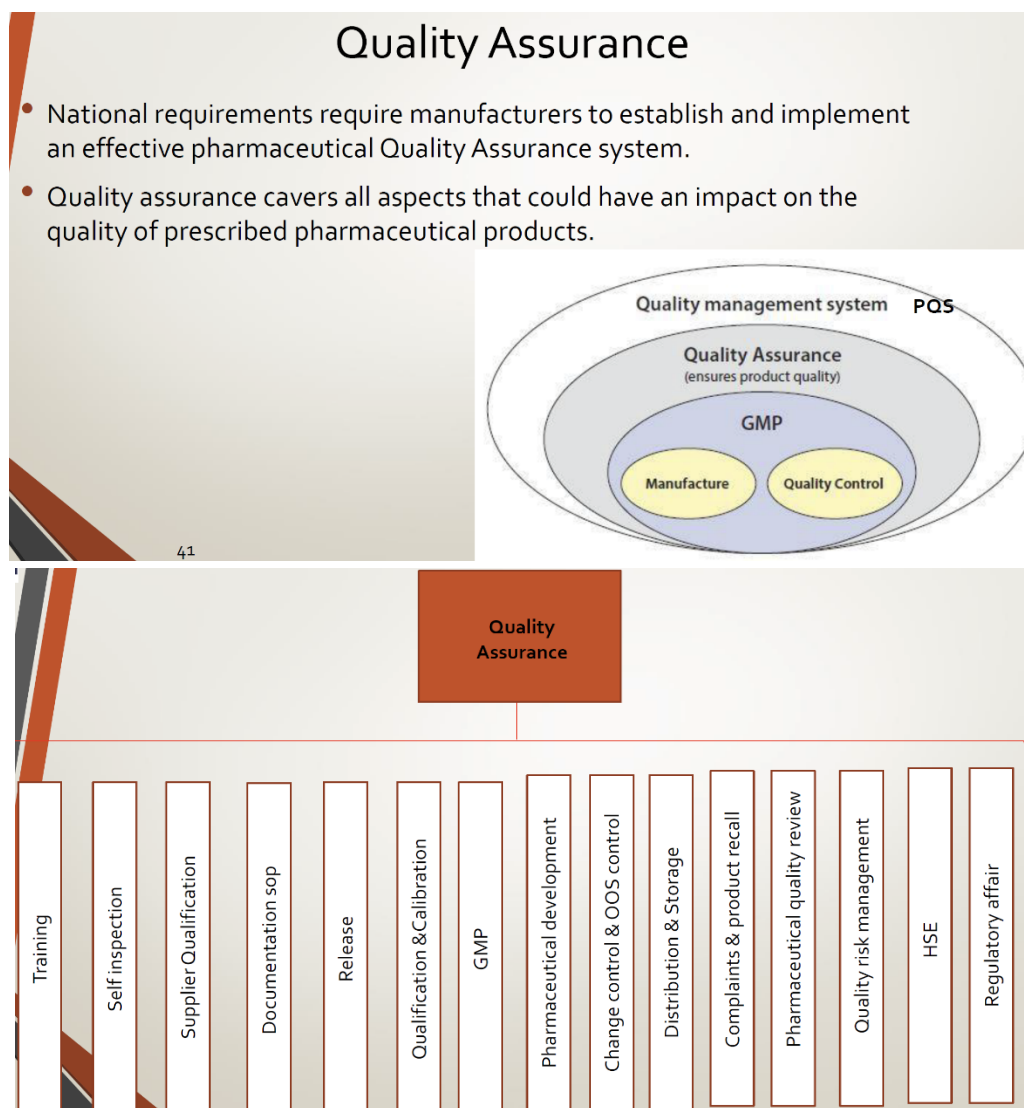
۳۵. نظارت بر حسن اجرای عملیات توزین و نمونه‌برداری و انبارش مواد اولیه، بسته‌بندی و بینابینی: از موادی که وارد کارخانه می‌شود، نمونه‌برداری انجام می‌گردد. اینکه توزین به چه صورتی باشد (در اتاق مجزا انجام شود یا در همان اتاق باشد) یا پاکسازی بین دو توزین به چه صورتی انجام گیرد، توسط مسئول فنی نظارت می‌شود. شرایط انبار کردن محصول بینابینی هم تحت نظارت است. یک سری مواد اولیه، تاریخ انقضا نداشته و فقط retest روی آن‌ها انجام می‌شود. روی شرایط نگهداری و زمان retest این مواد هم نظارت دارد.

۳۶. مشارکت در بازبینی‌های مدیریت در رابطه با عملکرد فرآورده، سیستم مدیریت کیفیت PQS-QM و حمایت از بهبود مستمر: برای مثال، چگونه می‌توانند سود شرکت را افزایش دهند. مثلاً با بخشی از سود، facility کارخانه را بهبود بخشند، تجهیزات را به‌روز کنند یا تجهیزات را تعمیر کنند.

۳۷. ارتباط به موقع و مؤثر با مدیر عامل در رابطه با بهبود مسائل کیفیتی: باید مدیرعامل را مجاب کند که برای بهبود کیفیت، پول خرج کند.

۳۸. اجرای صحیح فرآیند ردیابی و اصالت کالا در سامانه سلامت محور غذا و دارو: اطلاعات در TTAC به درستی ثبت شود.

مقررات ملی هر کشور کارخانه‌ها را مجاب می‌کند که تضمین کیفیت داشته باشند. واحد تضمین کیفیت بر اجرای صحیح PQS نظارت می‌کند. پس تضمین کیفیت به عنوان بازرس عمل می‌کند. یک سیستم PQS داریم که مدیرعامل، خط مشی آن را قرار می‌دهد. در دل آن Quality Assurance قرار دارد که با استفاده از GMP، خط تولید و واحد کنترل کیفیت را کنترل می‌کند.



Quality Assurance

Primarily involves:

- Review and approval of all procedures related to production and maintenance.
- Review of associated records.
- Auditing and performing /evaluating trend analyses.



چکلیست بازرسی اداره فنی:

شامل سه بخش است: ۱. کارکنان ۲. دستگاه‌ها، تجهیزات و ساختمان ۳. مستندات

در قسمت کارکنان (برای مطالعه بیش‌تر):

- ۱) شرح وظایف برای افراد کلیدی، تعریف شده باشد. افراد کلیدی شامل مدیر تولید، مدیر QC و مدیر تضمین کیفیت می‌باشد. مدیر عامل جزو افراد کلیدی نبوده و افراد کلیدی توسط وی تعیین می‌شوند. درجه اهمیت بحرانی است و اگر تعریف نشده باشد، ظرف دو هفته باید مدرک به اداره ارسال گردد.
- ۲) وظایف مشترک بین افراد کلیدی به طور مشخص تعریف شده است؟ وظیفه مشترک مانند آموزش، بازرسی و validationها است. درجه اهمیت آن، عمده است و ظرف دو هفته باید رفع شود.
- ۳) وظیفه‌ای که مسئول آن مشخص نباشد، وجود ندارد؟ معمولاً بازرس‌ها تبحر بالایی دارند و وظایف بدون مسئول را پیدا می‌کنند. درجه اهمیت آن بحرانی است و باید طی دو هفته رفع گردد.
- ۴) آیا شرح وظیفه هر فرد به صورت مکتوب به وی ابلاغ شده است؟
- ۵) آیا شرکت واجد مسئول فنی دارای پروانه است؟ درجه اهمیت هم بحرانی است و هم باید آنی رفع گردد.
- ۶) کارکنان در زمان استخدام آموزش‌های لازم در زمینه اصول GMP را گذرانده‌اند؟ این مسئله طی مدت دو ماه باید حل گردد و درجه اهمیت آن عمده است.
- ۷) کارکنان در زمان استخدام در زمینه شغلی خود آموزش لازم را گذرانده‌اند؟ درجه اهمیت عمده است و زمان رفع آن دو ماه می‌باشد.
- ۸) در زمان استخدام در زمینه بهداشت شخصی و پوشش، آموزش لازم به کارکنان داده شده است؟ درجه اهمیت عمده است و مدت زمان رفع آن، دو هفته می‌باشد.
- ۹) پرونده پزشکی برای کارکنان از زمان استخدام تشکیل و تکمیل می‌شود؟
- ۱۰) کارکنان باید کارت بهداشت معتبر داشته باشند.
- ۱۱) کارکنان از تجهیزات حفاظت شخصی (روپوش، دستکش، ماسک و ...) در فعالیت کارخانه استفاده می‌کنند یا خیر؟ درجه اهمیت آن عمده است و مهلت رفع نواقص تا دو هفته می‌باشد.
- ۱۲) کارکنان از هرگونه اقدام غیربهداشتی؛ شامل استفاده از وسایل اضافی، ساعت، زیورآلات و لوازم آرایشی خودداری کنند. درجه اهمیت آن بحرانی بوده و باید آنی رفع گردد.

۱۳) ممنوعیت خوردن و کشیدن سیگار در محوطه تولید

۱۴) جعبه کمک‌های اولیه برای موارد اضطراری در دسترس کارکنان باشد.

۱۵) فردی که آموزش پزشکی دیده است، در مجموعه حضور داشته باشد.

استاد توضیحی در رابطه با این اسلایدها ندادند.

تعاریف و اختصارات

- **Batch (Lot)** (سری ساخت): مقدار مشخصی از مواد تولید شده در یک فرآیند یا مجموعه ای از فرآیندها به گونه ای که انتظار می رود در محدوده مشخص یکنواخت باشد. در صورتی که تولید به صورت مستمر انجام شود، یک سری ساخت به بخش مشخصی از تولید اطلاق می شود. اندازه سری ساخت را می توان بر اساس یک مقدار ثابت و یا یک مقدار تولید شده در یک دوره زمانی ثابت مشخص کرد.
- **Manufacture** (ساخت): عبارت است از تمامی عملیات خرید مواد اولیه و محصولات، فرایندهای مختلف تولید و کنترل کیفیت، آزادسازی، انبارش و توزیع فراورده های دارویی و کنترل مرتبط
- **Marketing Authorization** (پروانه ساخت): یک سند رسمی که از طرف مرجع قانون گذار امور دارو صادر می گردد و جزئیات مربوط به ترکیبات، فرمولاسیون فراورده و ویژگی های فارماکوپه ای یا سایر ویژگی های شناخته شده اجزا و فراورده نهایی شامل جزئیات مربوط به بسته بندی، برچسب گذاری و عمر قفسه ای در آن موجود است
- **Batch Records** (سوابق سری ساخت): کلیه مدارکی که در ارتباط با ساخت یک سری از فراورده بالک یا فراورده نهایی است. این مدارک یک تاریخچه برای هرسری ساخت از فراورده و تمامی وقایعی که در ارتباط با کیفیت فراورده نهایی یا فراورده بالک است ایجاد می نماید و شامل همه فراورده ها تا مرحله بسته بندی نهایی می باشند.

تعاریف و اختصارات

- **Production** (تولید): تمامی عملیات که در روند تهیه یک فراورده از مرحله دریافت مواد از انبار، فرآیند، بسته بندی، بسته بندی مجدد برچسب زنی و برچسب زنی مجدد تا تکمیل آن به صورت فراورده نهایی انجام می شود.
- **Qualification** (احراز کیفیت): عمل اثبات اینکه فضاها سیستم و تجهیزات به درستی کار می کنند و منجر به نتایج مورد انتظار می گردند.



* این جزوه صرفاً براساس ویس استاد نوشته شده و اسلایدی در اختیار گروه جزوه قرار داده نشد.

شرکتی که بخواهد GMP بگیرد باید تحت بازرسی قرار گیرد و یک چک لیست مصوب وزارت بهداشت با ۵۳ سؤال برای شرکت پر می‌شود (اگر شرکت داروی تزریقی بسازد ۱۰ سؤال دیگر هم اضافه می‌شود). این چک لیست شامل نام محصولات، potency، شکل‌های دارویی، چارت سازمانی شرکت، وضعیت آب‌ساز و هوا‌ساز و غیره است. اگر تمام سؤال‌های چک لیست به درستی پر شود GMP شرکت Approved می‌شود ولی اگر عدم انطباق (minor یا major) وجود داشته باشد بازرسی مجدد انجام می‌گیرد. بین تمام انواع GMP، گرفتن WHO GMP برای کشورهای در حال توسعه راحت‌تر است. GMP می‌تواند هم برای کارخانه هم برای لاین تولیدی باشد.

چرخه عمر محصول:

1. Pharmaceutical development: API synthesis, Pre-formulation, Formulation, Clinical studies (if needed)

در ساخت داروهای ژنریک، تنها مطالعه بالینی لازم، هم‌ارزی زیستی (Bioequivalence) است به جز وقتی دارویی solubility بالایی داشته باشد. همچنین، اگر در ایران، تمامی مواد موجود در فرمولاسیون محصول ما، پوتنسی و شکل دارویی آن مشابه یک RLD (Reference Listed Drug) موجود در Orange Book باشد، می‌توان از برخی تست‌های اولیه صرف نظر کرد، ولی اگر مواد موجود در فرمولاسیون متفاوت باشند برخی تست‌ها مثل تست پایداری باید کامل انجام شوند. برای پیدا کردن تمامی اکسپایان‌های دارو، باید Summary of Product Characteristics را پیدا کنیم و در Section 6.1 می‌توان لیست مواد و اکسپایان‌ها را پیدا کرد، گرچه مقدار آنها ذکر نشده است.

سپس باید پره فرمولاسیون برای شکل دارویی مورد نظر در R&D شرکت انجام شود. پس از آن، Technology Transfer از R&D به خط تولید انجام می‌شود و روش‌های آنالیز هم به آزمایشگاه QC ارسال می‌شوند. در برخی موارد، می‌توان R&D را به شرکت یا کشوری دیگر برون‌سپاری کرده و سپس تکنولوژی را به خط تولید منتقل کرد.

2. Commercial Production:

این کار شامل سفارش انبوه مواد اولیه، استخدام پرسنل، و ایجاد بخش‌های QA و QC است.

3. Holding or Storage (انبارداری)

4. Distribution (توزیع)

5. Product Death:

وقتی محصول به دلیل تغییر قوانین بین‌المللی یا داخلی یا سیاست‌های شرکت دیگر تولید نشود (مثلاً رانیتیدین یا سیزاپراید).

در تمام چرخه عمر محصول، Ultimate Responsible Person مدیر عامل (Senior Management) است. قبلاً مسئول فنی بود ولی از ۲۰۱۷ مدیر عامل مسئول است.

برای مدیریت مناسب چرخه عمر محصول، مدیر عامل به دو چیز احتیاج دارد:

1. Knowledge management (مدیریت دانش)

2. Quality risk management

۱. **مدیریت دانش:** مدیریت دانش شامل آموزش پرسنل، آنالیز مناسب دیتاها و اتخاذ خط مشی مناسب است تا همیشه improvement و consistency در کیفیت وجود داشته باشد. consistency یعنی کیفیت محصول همیشه در محدوده ثابتی باشد و از یک batch به batch دیگر تغییر نکند.

آموزش پرسنل: پرسنل باید به خوبی آموزش داده شوند و به آنها inspection و investigation آموزش داده شود. همچنین، اغلب به ازای آموزش از پرسنل تعهد گرفته می‌شود که تا مدت مشخصی در شرکت کار کند و شرکت را ترک نکند. به علاوه، آموزش باید documented شود تا به نسل بعدی پرسنل منتقل شود.

بازرسی یا inspection: یعنی خط تولید به دقت بررسی شود تا هر گونه انحراف (deviation) از GMP پیدا گردد.

Investigation: یعنی پس از پیدا شدن یک deviation در محصول، خط تولید بررسی شود تا بفهمیم چه مشکلی باعث این deviation شده.

* مثال برای investigation:

مثال اول: کسی به شرکت جنرال موتورز (بخش پونتیاک) نامه نوشت که وقتی به قصد خرید بستنی وانیلی با ماشین خود به فروشگاه می‌رود، ماشین را بیرون مغازه پارک می‌کند ولی وقتی برمی‌گردد ماشین روشن نمی‌شود. با این وجود، وقتی به قصد خرید بستنی توت فرنگی یا شکلاتی می‌رود ماشین در برگشت روشن می‌شود. بازرس پونتیاک موضوع را بررسی کرد و فهمید که بستنی وانیلی جلوی مغازه هست و مشتری پس از خرید بستنی به سرعت به سمت ماشین بر می‌گردد، ولی بستنی شکلاتی و وانیلی در انتهای مغازه قرار دارد و اگر از آنها بخرد مدتی طول می‌کشد. وقتی مدت کمی بعد از خاموش کردن ماشین بخواهد دوباره آن را روشن کند در موتور ماشین vapor lock رخ می‌دهد، یعنی گاز حبس شده نمی‌گذارد بنزین به موتور برسد. این موضوع توسط بازرس بررسی شد و مشکل رفع شد.

مثال دوم: در یک شرکت تولید داروی گیاهی، به طور ناگهانی کانت میکروبی (microbial count) فرم نهایی دارو در یکی از خط‌های تولید بالا رفت. موضوع بررسی شد: منبع تأمین مواد اولیه تغییری نکرده بود، کلین روم‌ها مشکلی نداشتند، از اشعه گاما استفاده شده بود. در نهایت، بازرس دفترچه راهنما (Manual) دستگاه چرخ کننده گیاهان را بررسی کرد و متوجه شد که اگر تیغه‌های دستگاه هر دو ماه یک بار تیز نشوند، بقایای ذرات گیاهی روی آنها باقی می‌ماند و احتمال دارد کانت میکروبی بالا برود. با تیز کردن تیغه‌ها، کانت میکروبی وارد محدوده قابل قبول شد.

* نتیجه‌گیری: هر چقدر یک deviation غیرمنطقی به نظر برسد باز هم باید به خوبی investigation را انجام داد.

:Pharmaceutical Quality System (PQS)

این مفهوم قبلاً Quality Management نامیده می‌شد و از سال ۲۰۱۷ به PQS تغییر نام پیدا کرد. مسئول PQS در درجه اول مدیرعامل است که باید تمام تمهیداتی که لازم است تا محصول باکیفیت تولید شود فراهم کند، الزامات و قوانین را رعایت کند، و از تمام روندها آگاهی داشته باشد. مدیر عامل باید رهبری (leadership) انجام دهد نه ریاست (being a boss) و باید در کارها engaged باشد. در PQS، مسئولیت مدیریتی باید به روشنی تعریف شده باشد. مدیر عامل باید سازوکار مناسبی برای بازرسی (inspection) ایجاد کند و CAPA (Corrective And Preventive Action) وجود داشته باشد.

* مثال: در تست friability یا فرسایش قرص، ۱۰ قرص را برداشته و وزن می‌کنیم و در یک drum قرار می‌دهیم تا ۴ دقیقه با دور ۲۵ بچرخد سپس دوباره وزن می‌کنیم. فرسایش وقتی قابل قبول است که کمتر از ۱ درصد از وزن قرص‌ها کاهش یافته باشد. تصور کنید حین کار درصد فرسایش به طور مداوم توسط IPQC (Intra-Process Quality Control) چک شود. بار اول ۰.۶ گزارش شود، سپس ۰.۸، بعد ۰.۹ و در نهایت به ۱.۱ برسد. قبل از رسیدن به حد ۱ باید preventive action یعنی investigation انجام شود تا بالاتر از ۱ نرسد. وقتی بالاتر از ۱ رسید خط باید تعطیل شود و corrective action انجام شود. پس CAPA با investigation درست قابل انجام است که این هم باید توسط کسی انجام شود که به فرایند کاملاً آشنا باشد.

۲. Quality risk management

ریسک چند عامل دارد:

- پرسنل: برای کاهش ریسک باید پرسنل به خوبی آموزش داده شوند و توجیه شوند تا دلیل روندها را بدانند.
- دستگاه‌ها: باید عاری از مشکل باشند و به موقع سرویس و بازرسی شوند.
- مواد اولیه: باید باکیفیت و از منبع تأمین مورد اعتماد باشند.
- measurement: دستگاه‌ها باید کالیبره باشند.
- محیط کار

* نکته: مسئول فنی خط تولید مواد hazardous یا تزریقی باید حداقل ۵ سال سابقه فعالیت داشته باشد.

* نکته: اگر در محصول باکتری E.coli باشد آلودگی مدفوعی وجود دارد، یعنی آب فاضلاب به منبع آب ما راه پیدا کرده یا بهداشت پرسنل مناسب نبوده است. در GMP ذکر شده شرایط باید طوری باشد که پرسنل به راحتی و بدون دغدغه کار خود را انجام دهند و تحت فشار نباشند.

در هر مرحله از کار، تمامی ریسک‌ها باید پیدا شده و سپس نمره‌دهی شوند. ریسک‌های با نمره کم discard می‌شوند و ریسک‌های با نمره بالا باید برای investigation آتی نگه داشته شوند. سپس باید ریسک‌ها تا حد ممکن حذف شده یا به حداقل برسند. اگر بعدها deviation رخ داد اول به سراغ ریسک‌هایی می‌رویم که از لحاظ آماری احتمال رخداد زیادی دارند. در مرحله بعد، به سراغ ریسک‌های با احتمال کمتر می‌رویم.

فعالیت‌هایی که در کارخانه انجام می‌شوند باید valid باشند و برای آنها مانیتورینگ و کنترل انجام شود. مانیتورینگ به معنای نظارت بر عملکرد دستگاه است، ولی کنترل یعنی اگر deviation رخ داد سیستم آن را تصحیح کند. فرایندها باید برای مدیر عامل تحت کنترل باشند.

* نکته: طبق قانون وزارت بهداشت ایران، حتی اگر ماده اولیه دارویی از دلال خریداری شود، برگه آنالیز آن باید متعلق به شرکت سازنده اصلی باشد و اگر دلال خودش ماده اولیه را به آزمایشگاه معتبری بفرستد و برای آن برگه آنالیز صادر کند این برگه اعتباری ندارد.

* نکته: هر چه داروی تولیدی حساس‌تر باشد باید مدیر عامل علم و تجربه بیشتری داشته باشد.

* نکته: سازمان غذا و دارو اعلام کرده اولویت برای مسئول فنی شرکت آرایشی-بهداشتی داروساز است.

* نکته: اسنادی که باید پس از مرگ دارو نگهداری شوند: اسناد مالی باید تا حتی ۲۰ سال پس از مرگ دارو نگهداری شوند.



مستند سازی پایه تضمین کیفیت به حساب می آید و در واقع جدا کننده یک کار آزمایشگاهی ساده با تولید یک دارو به صورت جدی در صنعت می باشد.

مقدمه :

پایه تضمین کیفیت بر ۳ چیز استوار است و این سه چیز درواقع ویژگی های محصول دارویی که اجازه ورود به بازار را پیدا میکند می باشد : ۱-کیفیت (Quality) ۲-Safety ۳-Efficacy

کیفیت یک ماده نشان میدهد که ماده ما در dosage form تهیه شده عملکرد درستی دارد. یعنی فرمولاسیون ماده به درستی انجام شده و به همین دلیل ماده اثربخشی مناسب دارد.

موارد دیگری که برای ورود محصول باید در نظر گرفت شامل Purity و Impurity (بخشی از همون Safety دارو) ، تست های Identification (برای DS و DP) و ... می باشد.

DS مخفف Drug substance می باشد که ماده اولیه داروییست و DP مخفف Drug product می باشد که محصول نهاییست.

نکته : دقت کنید Assay جزو ویژگی های حیاتی محصول نمی باشد. تغییرات کم در Assay سبب تاثیرات گسترده ای در میزان اثرگذاری اکثر داروها نمیشود، اما تغییرات اندک برای مثال در ناخالصی های یک ترکیب (مثلا ناشی از تجزیه ماده موثره و اکسپانانت) میتواند مخاطرات ایمنی جدی به همراه داشته باشد.

نکته ۲ : منبعی که مواد از آن خریداری میشود از اهمیت بالایی برخوردار است. ما نمیتوانیم ماده ای با خلوص کمتر بخریم و خودمان خالص سازی را برایش انجام دهیم. روش ما ممکن است سبب ایجاد ناخالصی ها و مواد ناخواسته در ترکیب شود.

Documentation :

تمامی گایدلاین ها بخشی را به مستند سازی اختصاص داده اند. از این گایدلاین ها میتوان به GMP-WHO، GMP-Pic/s**، GMP-FDA، GMP-ICH Q7 و ISO 9001 اشاره کرد.

**Pic/s = Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme / یکسان سازی بازرسی های کشورهای مختلف (همه کشورهای عضو بازرسی بقیه رو قبول دارن)

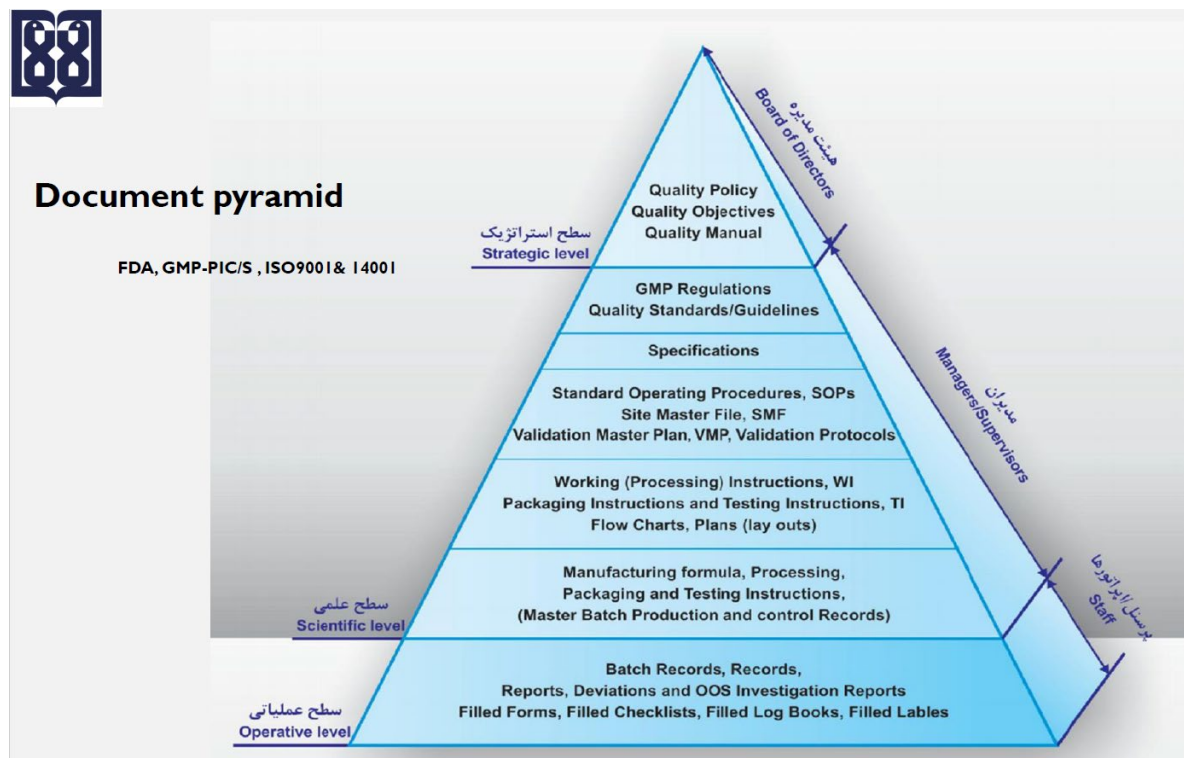
**هدف ICH یکسان سازی و هماهنگی تمامی گایدلاین ها می باشد.

نکته : فارماکوپه های مورد قبول ایران شامل آمریکا، اتحادیه اروپا، بریتانیا، ژاپن ، استرالیا و کانادا است.

هدف مستند سازی : بوجود آوردن، کنترل کردن، پایش کردن، و ثبت و سابقه کردن کلیه فعالیتهایی است که بطور مستقیم یا غیرمستقیم بر کلیه جنبه های کیفیت محصول دارویی تاثیر میگذارند. درواقع هدف ما در مستندسازی این است که ثابت کنیم

دستورالعمل های لازم (SOP) برای هر کار را تهیه کرده ایم، پرسنل ما به این دستورالعمل ها آشنا هستند و آموزش دیده اند و بر اساس آنها کار را انجام میدهند.

هرم مستندات :



در سطح اول هیئت مدیره شرکت یک **Quality policy** دارند که این را منتشر میکنند. این بخش درواقع نشان دهنده سیاستی است که شرکت در قبال کیفیت دارد. از روی **quality policy**، **Quality manual** نوشته میشود. این دستورالعمل میگوید شرکت چه کارهایی را در راستای عمل با سیاست های کیفیتش انجام میدهد. برای مثال ماده اولیه را از منبع مشخصی تهیه میکند.

در سطح بعدی مدیران شرکت قرار میگیرند. مدیران شامل مسئولین فنی، مدیر QA، مدیر QC، مدیر تولید و ... میشود. این افراد در کنار یکدیگر یک تیم علمی را تشکیل میدهند که مستنداتی را بر اساس رگولاتوری ها (ICH و PIC/S و ...) تهیه میکنند. سپس **Specification** ها را مشخص میکنند و از آنها **SOP**، **SMF** (همه چیز مربوط به تولید) و **VMP** (همه چیز مربوط به معبوسازی) را استخراج میکنند. **Specification** های هر ماده (ماده اولیه، بسته بندی، محصولات بینابینی، محصولات بالک و محصولات نهایی) شامل تمام ویژگی های آن میشود که با آنها تعریف میشود مانند رنگ، بو، کانت میکروبی، نحوه نگهداری، نقاط بحرانی و تمام **specification** ها باید بر اساس تنها یک گایدلاین مشخص شوند و کنترل این بخش ها بر عهده کنترل حین تولید یا IPQC میباشد.

نکته: برگه آنالیز شامل **Specification** های یک ماده همراه با پاسخ آنالیز آنها میباشد. هر ماده دو برگه آنالیز دارد یکی مربوط به شرکتی که ماده از آن خریداری شده و دیگری مربوط به شرکت خودمان.

پایین ترین سطح مربوط به مدیران **manufacturing formula** میشود. بخشی که فرایند تولید از ابتدا تا انتها (چقدر ماده رو با چی وزن میکنیم، داخل چی میریزیم با چی مخلوط میکنیم و ...) را در آن مینویسند. این بخش در **Batch record** خود را منعکس میکند. در واقع **manufacturing formula** میگوید باید چطور یک ماده را بسازیم اما **batch record** میگوید ما چه

کاری انجام دادیم. (مثلا داخل manufacturing formula گفته ۵۰۰ گرم ماده وزن کنیم. کارگر خط تولید ۶۰۰ گرم وزن میکند و اینو مستند میکند، این ۶۰۰ گرم میشه batch record)

-پایین ترین سطح هرم مربوط به پرسنل میشود. **batch record** مربوط به این سطح میشود. بخش دیگری هم که در این سطح قرار دارد، **record** است. **record** ها نیز بر اساس SOP ها توسط پرسنل نوشته میشود که میگوید چطور آنها را اجرا کرده‌اند.

: (SMF) Site master file

در این فایل تمامی اطلاعات مربوط به GMP مستند شده است.

Table 7.1 Site master files contain nine chapters.	
Chapter number	Title
1	General Information
2	Personnel
3	Premises and Equipment
4	Documentation
5	Production
6	Quality Control
7	Contract Manufacturing and Analysis
8	Distribution, Complaints, and Product Recall
9	Self-Inspection

: دستورالعمل ها

تمامی فرایندها دستورالعمل دارند. از پاکسازی خط تولید تا کنترل دستگاه ها. این دستورالعمل ها در process validation در داخل خود کارخانه تعیین میشود و in-house هستند.

- **Procedures:** (Otherwise known as **Standard Operating Procedures**, or **SOPs**), give directions for performing certain operations.

روش‌ها همچنین به Standard Operating Procedures, or SOPs معروف می‌باشند. در SOP ها دستور کار Directions برای انجام برخی عملیات خاص Certain operations توضیح داده می‌شود.

Clear operating procedures should be available for major items of manufacturing and test equipment.

USP <163> Quality Assurance in Pharmaceutical Compounding

SOP FOR:

Sampling -Testing -Release - cleaning -clothing,

پروتکل ها :

پروتکل ها برای فرایندهایی هستند که یکبار انجام میشوند اما برای همیشه از آنها استفاده میشود. مانند process validation یا cleaning validation یا method validation. تمامی مثال ها در تصویر زیر آمده اند :

- **Protocols:** Give instructions for performing and recording certain discreet operations.

Validation and qualification of processes, equipment and systems;

دستورالعمل برای انجام و ایجاد سابقه برای عملیات خاص منفرد داده می شود (مثل پروتکل معتبرسازی تمیزکاری یا پروتکل معتبرسازی روش آنالیز یا پروتکل معتبرسازی فرآیند).

پروتکل معتبرسازی فرآیند

پروتکل معتبرسازی تمیزکاری

پروتکل معتبرسازی روشهای آنالیز

پروتکل معتبرسازی دستگاه ها

پروتکل احرازکیفیت HVAC و پروتکل معتبرسازی اتاق تمیز

تفاوت Record و Report :

ریکورد مستندات اولیه و داده های خام یک چیز به حساب می آید. برای مثال طیف چیزی خوانده شده و اطلاعات مربوط به آن در دفتری در لحظه وارد شده است. حال اگر این اطلاعات در قالب درست و با فرمت درست نوشته شوند، تبدیل به رپورت میشوند. (رپورت تر و تمیز شده ریکورده درواقع)

Log book :

داده های خام در این دفتر نوشته میشود. این دفتر ویژگی های مشخصی دارد :

۱- تمامی صفحات شماره دارند و دفتر به گونه ای طراحی شده که در صورتیکه ورقی از آن کنده شود کاملاً مشخص باشد.

۲- نوشته های داخل دفتر باید به گونه ای نوشته شوند که قابل پاک شده نباشند و ماندگار باشند.

۳- در صورت اشتباه نوشتن در دفتر باید یک خط ساده روی اشتباه زده شود به گونه ای که نوشته زیرین آن مشخص شود. و پایین آن توضیح داده شود که چرا اشتباه نوشته شده است.

۴- تمام افرادی که به دفتر دسترسی دارند، افرادی که در دفتر مینویسند و جای دفتر باید به طور کامل مشخص باشد.

۵- تمام ورژن های قبلی باید در دسترس باشند و دست پرسنل جدیدترین ورژن باشد.

۶- میتوان این دفترها را الکترونیک کرد.

۷- افرادی که امضا میکنند باید initial مخصوص خود را داشته باشند و کاملاً مشخص باشد چه کسی امضا کرده است.

ویژگی های مستندات batch :

- ۱- مستندات مربوطه باید integrity و یکپارچگی داشته باشند. باید تمام داده ها مربوط به تمامی batch ها را داشته باشیم.
- ۲- مستندات باید تا یکسال پس از تاریخ انقضا یا ۵ سال بعد از ریلیز، هر کدام بیشتر بود، نگهداری شوند. (برخی مستندات مانند CTD و مستندات مربوط به آسازها باید تا آخر نگهداری شوند).

ALCOA+ :

استانداردترین روش مستندسازیست و بر اساس آن داکيومنتیشن انجام میشود. این استاندارد شامل تمام مواردی میشود که باید رعایت کنیم و به آنها پرداخته شد.

Attributable

Legible

Contemporaneous

Original

Accurate

+ Complete

Consistent

Enduring

Available

ALCOA+

A	Attributable	Who acquired the data or performed an action?
L	Legible	Can you read and understand the data entries?
C	Contemporaneous	Were records documented at the time of the activity?
O	Original	Is it the first recorded observation (or a verified, true copy)?
A	Accurate	Is the result scientifically valid and error free?
COMPLETE All data including any repeat or reanalysis performed CONSISTENT All elements of the analysis are date/time stamped and in the expected sequence ENDURING Recorded in a permanent, maintainable form throughout its lifecycle AVAILABLE For review, audit, or inspection over the lifetime of the record		

** استاد گفتن تنها نکات کلی براشون مهمه که به اونها سر کلاس اشاره کردن. ولی اسلایدا رو به نگاه بندازین بد نیست.



جلسه دوازدهم: CTD	تاریخ ارائه: 1403/03/08
استاد: دکتر صبوریان	سرگروه:
نویسندگان: صبانظری-پرنیان اصلانی-فاطمه واحدی	ویراستار: فاطمه واحدی

پرونده جامع دارویی: Common Technical Document (CTD)

M4 : THE COMMON TECHNICAL DOCUMENT

Q S E M

The agreement to assemble all the **Quality, Safety and Efficacy** information in a common format (called CTD - Common Technical Document) has revolutionised the regulatory review processes, led to harmonised electronic submission that, in turn, enabled implementation of good review practices. For industries, it has eliminated the need to reformat the information for submission to the different ICH regulatory authorities.

The CTD is organised into five modules. **Module 1 is region specific** and **Modules 2, 3, 4 and 5 are intended to be common for all regions.** In July 2003, the CTD became the **mandatory format for new drug applications** in the EU and Japan, and the strongly recommended format of choice for NDAs submitted to FDA, United States.

تصور کنید که یک سایت دارویی تازه تاسیس شده است و شما GMP را با یک درصد بالایی پاس کرده اید؛ یعنی درصد بالای تاییدیه GMP را گرفته اید و در این سایت دیگر اجازه تولید و پروانه تاسیس دارید. وقتی می خواهید پروانه محصول بگیرید برای هر محصولی باید یک CTD بنویسید. در همان سایتی که GMP را در ساینز Pilot گرفته اید، می توانید در ایران و در دنیا در ساینز صنعتی تولید کنید. در ایران معمولاً Pilot یک دهم (۱/۱۰) ساینز صنعتی است. که ۳ تا بچ Pilot تولید کرده و با داده های آن CTD می نویسند. در مورد هر شکل دارویی مثلاً قرص یا پماد و...، CTD را نوشته و تحویل سازمان می دهیم (همراه با خود نمونه و موارد دیگری که سازمان می خواهد بررسی کند). سپس سازمان پروانه محصول مورد نظر را در مورد آن شکل خاص دارویی می دهد. در واقع با نوشتن CTD و به یک فرمت ثابت درآوردن کل داده های یک محصول دارویی، می توان به این منظور رسید. (مثلاً یک شرکت ۱۰ تا پروانه دارد، اما شرکتی دیگر ۱۰۰ عدد)

CTD مخفف (Common technical document) است و اشاره کردیم که یکی از محصولات ICH همین CTD می باشد که یک استاندارد بین المللی است که از سال ۲۰۰۳ اجباری شده است. در واقع پرونده های دارویی که تحویل سازمان داده می شد را یکسان سازی و Harmonize

کردند تا همه به یک شکل و در یک فرمت ثابت باشند. توجه کنید که CTD، محتوای علمی پرونده را تعریف نمیکند. برای هر محصولی که از شرکت خارج میشود، یک CTD داریم. برای API و finish product هر کدام یک CTD داریم. شرکت API ساز بخش S و شرکت تولیدکننده نهایی، بخش P را در CTD مینویسند.

وقتی ICH.ORG را سرچ می کنیم صفحه اصلی باز می شود ← Quality = QSEM Safety Efficacy - Multidisciplinary. - که اگر روی M کلیک کنید، یک صفحه دیگر باز می شود که M4 مربوط به CTD است. (این فرمت از ICH می آید و برای ما

خیلی مهم است). Quality، Safety، Efficacy و Multidisciplinary از ویژگی های مهم دارو هستند که می خواهیم در CTD ثابت کنیم محصولی که می خواهیم بسازیم این ۴ ویژگی اصلی را دارد؛ یعنی هم کیفیت دارد، هم ایمن است و هم تاثیر درمانی مدنظرمان را دارد. Q مانند تست های پایداری، Validation، ناخالصی ها، GMP، Specification و ... از q1-q14 را برای ما می سازند. (می توانید کلیک کنید و گایدلاین ها را به صورت رایگان در دسترس داشته باشید).

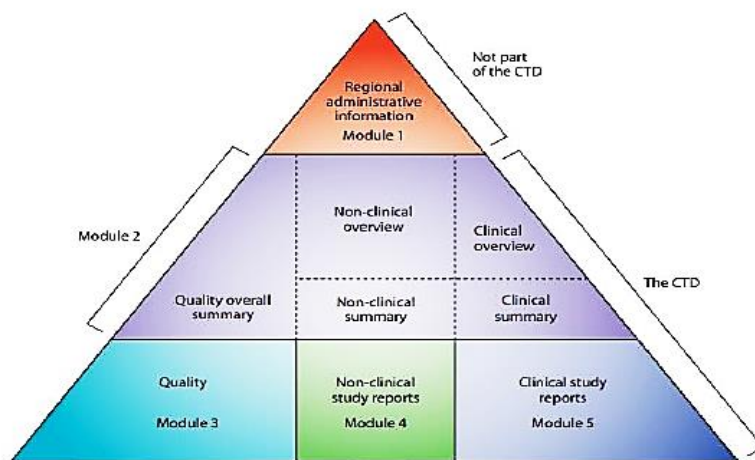
اجزای CTD: هنگامی که می خواهیم داده های QSEM را در کنار هم در CTD جمع آوری کنیم و بخش های CTD را ببینیم، در مورد اجزاء CTD از پارت استفاده نمی کنیم، بلکه ماژول به کار برده می شود (ماژول ۱ تا ۵). با حسن اینکه وقتی یک پرونده دارویی می آید، همه

Module	Information
1	Administrative and prescribing information (region specific)
2	Summaries and overview
3	Quality
4	Non-clinical study reports
5	Clinical study reports

یک ساختار بندی و فرمت مشخصی دارند، در نتیجه بررسی آن‌ها بسیار سریع تر و راحت تر انجام می شود (یک قالب مشترک به طور قابل توجهی زمان و منابع مورد نیاز برای جمع آوری درخواست ها برای ثبت نام را کاهش می دهد) و هم سازمان سریعتر میتواند پرونده را بررسی کند، هم ما سریعتر به منفعت مالی خود رسیده و دارو سریعتر وارد بازار می شود. (دو طرف از پیشروی سریع آن نفع می برند).

- **ماژول ۱:** در این ماژول اگرچه در مورد کیفیت دارو و Safety و Efficacy اشاره ی کوچیکی می شود، اما بیشتر در مورد اطلاعات اداری است. در مورد اینکه سایت کجا هست و مدارک و مستندات در کجا قرار می گیرند. این ماژول بخش اصلی CTD نیست بلکه مقدمه ای است برای مرور و ورود به CTD. قسمت های دارویی این ماژول هم کپی از رفرنس ها است.

CTD Triangle



The CTD triangle. The Common Technical Document is organized into five modules. Module 1 is region specific and modules 2, 3, 4 and 5 are intended to be common for all regions.

- **ماژول ۲: (Summaries) خلاصه ای از ۳ ماژول بعد**
از خود است (۳-۴-۵) و قسمت بنفش رنگ هرم است.
اصول بر این است که Originator بر روی دارو سال های سال تحقیق می کند، اما برای مثال ژنریک ساز همان دارو را یک ساله به صورت پاپلوت ساخته و مطالعه کرده و داده می دهد، بنابراین حجم این داده ها با داده های Originator تفاوت دارد، در نتیجه حتما لازم است که ماژول ۲ یک خلاصه ای از ماژول های ۳ تا ۵ یعنی کیفیت، مطالعات غیرکلینیکال و کلینیکال باشد. اگر شرکت originator بخواهد این بخش را بنویسد، نتایج را قرار داده و پیک ها و اطلاعات بیشتر را در ماژول ۳ توضیح می دهند و به آن رفرنس می دهند.

سوال در امتحان به این شکل است که فلان تست در کدام ماژول است.

(با توجه به اینکه تنها ماژول ۱ و ۳ در ایران نوشته میشود، انتظار می رود جواب یکی از این دو باشد!)

- **ماژول ۳: کیفیت** ← Q
 - **ماژول ۴: مطالعات غیر کلینیکال** (هر مطالعه ای قبل از بالین مثلا مطالعات سم شناسی (حاد- تحت حاد - مزمن)، سمیت جنسی و قلبی و اثرات دینامیک که روی حیوان و موارد مختلف انجام شده است). همان بخش Safety است. ← S
 - **ماژول ۵: مطالعات بالینی** (همان Efficacy است). ← E
- در ایران ما Originator نیستیم و فقط ژنریک می سازیم، بنابراین اصلا مطالعات پیش بالینی و حتی بالینی انجام نشده و نهایتا Bioequivalence انجام می شود و عملاً داده های ما خلاصه است. CTD که در ایران نوشته و تحویل داده می شود، ماژول ۱ و ۳ را شامل می شود. ماژول ۲ هم فقط خلاصه ماژول ۳ است و نوشته نمیشود؛ یعنی فقط Quality است و Safety و Efficacy انجام نگردیده و بقیه به Originator ارجاع داده می شود.

جزوه ۹۷: به عنوان مثال برای داروی استامینوفن، این Originator است که مولکول را معرفی کرده و همه مطالعات مربوط به آن را انجام داده، مولکول استامینوفن شناسایی شده و فقط در آخر مولکول ژنریک ساخته می شود. فقط در نهایت Bioequivalence باید پاس شود که بتوان از مناسب بودن سطح خونی دارو یا انحلال قرص و موارد دیگر اطمینان حاصل کرد.

❖ نکته : برای بررسی داده ها، با توجه به این که حجم داده ها بسیار زیاد است، پس نیاز به خلاصه (Summary) وجود دارد. به همین خاطر برای کلیت قضیه، ماژول ۲ مطالعه می شود و هرجایی که رفرنس یا گراف یا مستندات اصلی نیاز باشد، به ماژول مربوطه مراجعه می کنند. بیشتر ماژول ۱ و ۲ مطالعه شده و ماژول ۳ داده های تکمیلی است.

❖ نکته و جواب سوال دانشجو : برای مکمل ها اگر از اداره مکمل که شباهت هایی به اداره دارو دارد بخواهیم مجوز بگیریم، DMF مورد نیاز است؛ توجه کنید که این داده ها را نیز می توان در فرمت CTD نوشت ولی فرمت و شکل اصلی، فرمت DMF است. مثلاً اگر عصاره زرشک در فرآورده باشد، دیگر Characterization که نام گذاری ماده DS است وجود ندارد، بنابراین برای فرآورده، بسته به شکل و فرمولاسیون آن، داده های مرتبط در DMF ثبت می شوند.

آیا برای مکمل های آرایشی و بهداشتی کلینیکال ترایال انجام میشود؟ به صورت جدی خیر اما مرکز اصولی آن برای دانشگاه علوم پزشکی تهران کلینیکال ترایال های پوستی را دارد و شرکت ها می توانند برای ارزش افزوده محصول خود انجام دهند؛ یعنی اجباری نیست و برای مجوز نیاز به مطالعات ندارد اما در صورت انجام در بسته بندی ذکر می شود. (در حد استانداردهای بالا نیست اما جمع و جور است و Double blind رعایت شده، تعداد افراد خیلی کمتر است و قبل و بعد تاثیر فرآورده را مشاهده می کنند). در واقع بیشتر زمانی که درمان خاصی مد نظر باشد انجام می شود، ولی وقتی اشاره کلی می شود که مثلاً فرآورده باعث بهبود سلامت بدن میشود، نیازی نیست. همچنین اگر ادعا شود که مکملی برای بیماری خاصی مناسب است، باید بررسی شده و دستورالعمل متفاوتی دارد.

➤ ماژول ۱ : اطلاعات اداری (ICH/CTD Module 1: Administrative information and prescribing information)

بخش ۱-۱: فهرست از ماژول ۱ تا ۵ (که در ایران از اول تا آخر ماژول ۲ یا ۳)

بخش ۲-۱: اطلاعات اداری که زیر بخش های آن عبارتند از :

- فرم درخواست ثبت دارو (نمونه این فرم در ادامه جزوه آورده شده است).
 - هزینه ثبت دارو : هزینه ای که به سازمان برای بررسی پرداخت می شود و فیش آن این جا گذاشته می شود.
 - فرم تعهد صحت مدارک : که توسط مسئول فنی، مدیر عامل و (در بعضی بخش ها مدیر آزمایشگاه) باید امضا گردد که داده ها همه درست اند و اگر اشتباهی رخ دهد هر سه مسئول اند. (قبلاً مدیر عامل نبود و همه مسئولیت ها برعهده مسئول فنی بود اما الان هر دو در کیفیت مسئولیت برابر دارند و در صورت جریمه، هر سه مسئول جریمه می گردند. روز به روز در گایدلاین ها بیشتر می بینیم که مدیرعامل نقش کلیدی دارد). ← پیوست ۱-۱۵
 - IRC number: قبلاً در اول کار و قبل از پروانه محصول ارائه می شد، اما امروزه آخر سر، بعد از ارائه CTD و انجام بررسی ها، موقع دادن پروانه محصول صادر می شود. بنابراین در ابتدا این قسمت خالی می ماند.
 - پروانه تاسیس کارخانه سازنده : که محصول قرار است در آن جا تولید شود.
 - گواهی GMP :
- شرکت های قدیمی که طبق اصول GMP را پاس نمیکنند، طبق نظر سازمان به آن ها موافقت اصولی داده میشود. چون در صورت تعطیل کردن تمام این شرکت ها کمبود شدیدی دارویی ایجاد میشود. البته شرط این موافقت این است که شرکت تا سال آینده بخشی از مشکلات را حل کند. تنها در این صورت است که به شرکت موافقت اصولی و نه GMP داده میشود. در شرکت های تازه تاسیس موافقت اصولی نمیدهیم.

- وضعیت ثبت دارو در کشورهای دیگر: طبق دستورالعمل‌های ایران، محصول باید در ۵ نهاد اصلی دارویی که معتبرترین نهادهای دارویی جهان هستند، تایید شده باشد؛ یعنی در بازارشان موجود بوده و استفاده شده باشد. حتی اگر فقط در یکی از این ها هم باشد کافیت و لازم نیست که همه باشند. این ۵ نهاد دارویی عبارتند از ← اروپا، آمریکا، استرالیا، ژاپن و کانادا
- فرم مسیربندی و هر چیز دیگری که جا مانده است از جمله فرم ثبت ماده اولیه، فرم تعهد مدیرعامل و مسئول فنی قبل از ثبت. در فرم مسیربندی براساس اینکه دارو به چه میزانی برای کشور حیاتی است وارد نوبت میشود.

بخش ۱-۳) Product labeling یا اطلاعات تجویز و مصرف دارو: که بیشتر در مورد اطلاعات درمانی دارو می‌باشد. آن چیزی که ما در مورد یک دارو در Up ToDate می‌خوانیم و یا در دارودرمانی یاد می‌گیریم، در این بخش است؛ به خصوص بخش SPC (Summary of product characteristics) یا همان خلاصه مشخصات محصول که البته خیلی گسترده است (۱.۳.۱) و در ادامه به صورت مجزا به توضیح آن خواهیم پرداخت. بنابراین Product labeling عبارت است از :

SPC، مونوگراف و Instruction for medical use؛ که مورد آخر همان بروشوری است که داخل بسته دارویی گذاشته می‌شود و تنها بخشی است که باید به فارسی باشد. مونوگراف نیز رفرنسی است که برای نوشتن بروشور از آن استفاده می‌گردد.

اطلاعات روی بسته‌بندی اولیه و ثانویه را که روی بسته بندی چاپ شده، به صورت fold نشده (اگر مقواییست باید به همان جنس باشد که حتی کیفیت بسته‌بندی هم مشخص گردد.) و شکل نهایی که محصول قرار است وارد بازار شود به همراه نمونه اصلی از بخش پایلوت (یعنی ماده دارویی که ساخته شده است)، در کنار CTD تحویل سازمان داده می‌شود. اگر تا کنون CTD را دیده باشید، مشاهده کرده‌اید که کنار آن یک پلاستیک منگنه می‌کنند و نمونه دارویی را هم داخلش می‌گذارند و تحویل سازمان می‌دهند، سازمان بررسی می‌کند و اگر مشکلی وجود نداشته باشد. ابتدا نمونه را آنالیز و Specification های ادعا شده را بررسی کرده و سپس به آزمایشگاه می‌دهند تا تست شود. نهایتاً در صورت تایید تمام مراحل، سازمان تاییدیه را تحویل می‌دهد.

نمونه اصلی از بخش پایلوت در حقیقت این همان نمونه ای است که در آزمایشگاه آنالیز میشود. میتوان گفت تنها نمونه ای است که در آزمایشگاه آنالیز میشود همان نمونه ای است که داخل CTD قرار میدهند. بعد تنها در صورتی محصول بررسی میشود که شکایتی آمده باشد، بازرس مشکلی را در شرکت تشخیص داده باشد یا ...

CTD الان در ایران hard copy است. طبق قانون هیچ چیزی نباید از سازمان مخفی شود و محرم شرکت است.

بخش ۱-۴) مطالعات Bioequivalence: این مطالعات در کشور ما اجباری است. مدارک این مطالعات را از همان ابتدا نمی‌خواهند، بلکه تا یک سال بعد از صدور پروانه، وظیفه داریم که نتایج این مطالعات را ارائه دهیم. اما اگر تا یک سال پس از صدور پروانه ارائه ندهیم، پروانه تمدید نمی‌شود، زیرا پروانه‌ها یک ساله هستند.

بخش ۱-۵) اطلاعات در مورد متخصصین دخیل :

QUALITY EXPERT

- Name اسم
- Experience رزومه باشه بهتره وگرنه سوابق
- Education تحصیلات
- Position held پست
- Signature نمونه امضا

در هر کدام از ماژول های ۳، ۴ و ۵، سه سری از افراد متخصص هستند که در سه حوزه کیفیت، کلینیکال تریال و غیر کلینیکال تریال فعالیت می‌کنند. همه‌ی افراد دخیل در فرایند آنالیز دارو باید اطلاعاتشان در این قسمت وارد شود. (اطلاعات همه Quality expert ها از جمله سوابق کاری و تحصیلات و ...). در ایران برای داروهای ژنریک قسمت های حیوانی و بالینی نداریم، اما در مورد افراد کلیدی شرکت مثل مدیر آزمایشگاه، مسئول فنی و مدیر عامل و افرادی که می‌توانند در کیفیت محصول دخیل باشند، باید این اطلاعات را در CTD قرار دهیم.

بخش ۱-۶) ارزیابی ریسک دارو بر محیط زیست : اطلاعاتی در مورد حفاظت از محیط زیست و برنامه ها و مستندات محیط زیستی است؛ برای مثال آیا سیستم تخلیه فاضلاب داریم؟ ایزو (ISO) را رعایت می کنیم یا خیر؟ به طور کلی همه مستندات در رابطه با ضایعات، کنترل های سیستم آب و فاضلاب و حفاظت از محیط زیست اطراف کارخانه دارویی موجود، اطلاعاتش باید در این قسمت آورده شود.

I. Module I: ADMINISTRATIVE AND PRESCRIBING INFORMATION
I.1 Table of contents. فهرست از مآزول یک تا پنج
I.2. Administrative information اطلاعات اداری
I.2.1. Drug submission application ★ فرم درخواست ثبت دارو
I.2.2. Drug submission fee application هزینه ثبت دارو
I.2.3. Submission certification فرم تعهد صحت مدارک توسط مسئول فنی مدیر عامل و مدیر آزمایشگاه
پیوست 1-15
I.2.4. IRC Number کاربرد ندارد و در آخر صادر می شود
I.2.5. Establishment licensing information پروانه تأسیس کارخانه ای که در آن تولید انجام می شود.
I.2.6. GMP certification گواهی GMP یا فرم 1.26 می گذاریم.
I.2.7. International registration status وضعیت بین المللی ثبت این دارو در سایر کشورها
I.2.8. Other application information فرم مسیر بندی و فرم ثبت ماده اولیه یا تعهد مدیر عامل و مسئول
فنی قبل از ثبت
I.3. product labeling اطلاعات تجویز و مصرف دارو
I.3.1. Summary of product characteristics خلاصه مشخصات محصول
I.3.2. product monograph کپی کتب مرجعی که در تهیه بروشور از آن استفاده شده است
I.3.3. Instruction for medical use همون بروشور دارو تنها بخشی که فارسی اش اجباری است و رفرنس
ها هم باید گفته شود

I. Module I: ADMINISTRATIVE AND PRESCRIBING INFORMATION
I.3.4. Draft for all inner and outer labels اطلاعات روی بسته بندی های محصول (خود بسته بندی چاپ شده)
I.3.5. Specimen نمونه اصلی از بچ پابلوت
I.4. Bioequivalence studies summaries خلاصه مطالعات بیواکی والانسی (تا یکسال بعد از دریافت پروانه لازم است)
I.5. Information about the expert اطلاعات راجع به متخصصین دخیل
I.5.1. Information about the independent experts: مستقل اند و در اون شرکت کار نمی کنند، مثلا در دانشگاه آنالیز شده
I.5.2. Information about the quality expert. همون پرسنل کلیدی شامل مدیر عامل و مسئول فنی و هر کسی که در کیفیت دخیل است
I.5.3. Information about the non clinical expert. ما نمی خوایم حیوانی هست
I.5.4. Information about clinical expert. ما نمی خوایم بالینی هست.
I.6. Environmental risk assessment ارزیابی ریسک دارو بر محیط زیست و برنامه ها و مستندات و کنترل های سیستم آب و فاضلاب ISO 14001 محیط زیستی پیش
Annex

فرم ها : فرم درخواست ثبت و ورود دارو :

وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
معاونت غذا و دارو
اداره کل نظارت بر امور دارو و مواد مخدر

فرم درخواست ثبت دارو در ایران

1. نام غیر اختصاصی دارو (مطابق با فهرست دارویی ایران) :

2. نام اختصاصی دارو :

3. نام تجاری دارو :

4. شکل و نوع دارویی ماده / مواد مؤثره (مطابق با فهرست دارویی ایران) :

5. شکل بسته بندی (جسم، رنگ، تعداد یا حجم) :

6. پانچاری دارو :

7. نام شرکت دارویی یا مجوز فروش در کشور مبدأ :

8. نام شرکت دارویی یا مجوز فروش در کشور مبدأ :

9. نام شرکت دارویی یا مجوز فروش در کشور مبدأ :

10. نام شرکت دارویی یا مجوز فروش در کشور مبدأ :

11. نام شرکت دارویی یا مجوز فروش در کشور مبدأ :

12. نام شرکت دارویی یا مجوز فروش در کشور مبدأ :

13. نام شرکت دارویی یا مجوز فروش در کشور مبدأ :

فرم درخواست ثبت دارو در ایران

1. نام غیر اختصاصی دارو (مطابق با فهرست دارویی ایران) :

2. نام اختصاصی دارو :

3. نام تجاری دارو :

4. شکل و نوع دارویی ماده / مواد مؤثره (مطابق با فهرست دارویی ایران) :

5. شکل بسته بندی (جسم، رنگ، تعداد یا حجم) :

6. پانچاری دارو :

7. نام شرکت دارویی یا مجوز فروش در کشور مبدأ :

8. نام شرکت دارویی یا مجوز فروش در کشور مبدأ :

9. نام شرکت دارویی یا مجوز فروش در کشور مبدأ :

10. نام شرکت دارویی یا مجوز فروش در کشور مبدأ :

11. نام شرکت دارویی یا مجوز فروش در کشور مبدأ :

12. نام شرکت دارویی یا مجوز فروش در کشور مبدأ :

13. نام شرکت دارویی یا مجوز فروش در کشور مبدأ :

فرم درخواست ثبت و ورود دارو

1. نام غیر اختصاصی دارو (مطابق با فهرست دارویی ایران) :

2. نام اختصاصی دارو :

3. نام تجاری دارو :

4. شکل و نوع دارویی ماده / مواد مؤثره (مطابق با فهرست دارویی ایران) :

5. شکل بسته بندی (جسم، رنگ، تعداد یا حجم) :

6. پانچاری دارو :

7. نام شرکت دارویی یا مجوز فروش در کشور مبدأ :

8. نام شرکت دارویی یا مجوز فروش در کشور مبدأ :

9. نام شرکت دارویی یا مجوز فروش در کشور مبدأ :

10. نام شرکت دارویی یا مجوز فروش در کشور مبدأ :

11. نام شرکت دارویی یا مجوز فروش در کشور مبدأ :

12. نام شرکت دارویی یا مجوز فروش در کشور مبدأ :

13. نام شرکت دارویی یا مجوز فروش در کشور مبدأ :

فرم تاییدیه محتویات پرونده دارویی (داروهای تولید داخل) (پیوست ۱۵-۱) : که تضمین می دهد اطلاعات درست است و مسئول فنی و مدیر عامل و مسئول آزمایشگاه باید آن را تایید کنند. چه دارو تولید داخلی باشد و چه وارداتی، فرم باید پر شود.

(پیوست ۱۵-۱) فرم تاییدیه محتویات پرونده داروهای تولید داخل

اینجانبان..... مدیر عامل و مسئول فنی
و..... مدیر آزمایشگاه کنترل کیفیت شرکت..... ضمن بررسی و
مطالعه، صحت کلیه محتویات و مندرجات تک تک صفحات پرونده دارویی..... را
تایید می نمایم.
بدیهی است در صورت ارجاز عدم تطابق مدارک با ضوابط ابلاغی آن معاونت و استانداردهای رایج داروسازی در دنیا، کلیه
تیمات آن به عهده اینجانبان خواهد بود.

نام و امضاء مسئول فنی

نام و امضاء مدیر آزمایشگاه کنترل کیفیت

نام و امضاء مدیر عامل



پیوست ۲۶-۱ - فرم اعلام نظر در مورد شرایط ساخت دارو (GMP)

نام شرکت متقاضی: _____

نام دارو، میزان ماده مؤثره، شکل دارویی: _____

توضیح در خواست:

۱- صدور موافقت اصولی تولید اولین سری ساخت	یادداشت است	مخالفت می شود
۲- تولید اولین سری ساخت و صدور پروانه ساخت دارو	یادداشت است	مخالفت می شود
۳- تمدید پروانه ساخت (با در نظر گرفتن موارد شکایتی)	یادداشت است	مخالفت می شود
۴- خطا تولید، جدیداً حادث محسوب می شود	بله	خیر
۵- ساخت قراردادی در کارخانه داروسازی	یادداشت است	مخالفت می شود
۶- تولید تحت لیسانس:		

۱-۶- مجوز بسته بندی (اگرچه) به نام شرکت: _____

محل: _____

۲-۶- مجوز تولید اولین سری ساخت و صدور پروانه ساخت به نام شرکت: _____

در محل: _____

۷- صدور پروانه تأسیس کارخانه برای خاموش: _____

(به آدرس: _____)

۸- صدور پروانه بسته بندی پالک دارویی: _____

(به آدرس: _____)

در خصوص (بسم شماره) مربوط به: _____ اعلام نظر گردید.

رئیس اداره قفس و نظارت
معاونت دارویی سازمان غذا و دارو
تاریخ: _____
امضاء: _____

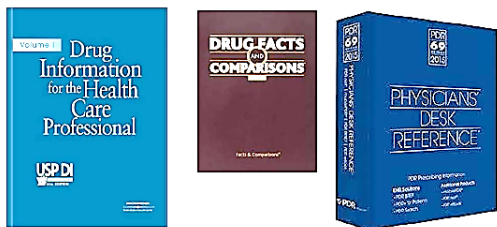
(پیوست ۱۸-۱) فرم تأییدیه محتویات پرونده داروهای وارداتی

اینجانبان: _____ مدیر عامل و _____ مسئول
فنی
شرکت: _____، ضمن بررسی و مطالعه، صحت کلیه محتویات و مندرجات تک تک صفحات پرونده دارویی، را تأیید می نمایم.
بدیهی است در صورت احراز عدم تطابق مدارک با ضوابط ابلاغی آن معاونت و استانداردهای رایج داروسازی در دنیا، کلیه تبعات آن به عهده اینجانبان خواهد بود.

نام و امضاء مسئول فنی: _____ نام و امضاء مدیر عامل: _____

SPC (خلاصه مشخصات محصول):

در ایران، SPC را نمی نویسند، بلکه از رفرنس کپی کرده یعنی از مونوگراف استفاده کرده و هر کدام را در جای خود قرار می دهند. رفرنس ها شامل Drug Facts, Up ToDate, PDR، USP DI و ... می باشند.



اجزای SPC :

در مورد هر یک از این موارد در حد دو خط نوشته میشود.

۱. نام تجاری و برند (Generic name/ Trade name)

۲. فرمولاسیون فرآورده ها از نظر مقدار آن ها (Qualitative and quantitative composition)

۳. شکل دارویی و دوزها (Pharmaceutical form and strengths)

۴. اطلاعات بالینی (Clinical particulars): شامل همه اطلاعاتی که در مونوگراف داروها می آید از جمله: اندیکاسیون، راه مصرف، موارد منع مصرف، توصیه های خاص مصرف و احتیاطات، تداخل با سایر داروها یا آزمایشات پزشکی، بارداری و شیردهی (که اگر در رده X باشد، باید روی جعبه نیز ذکر شود و در نمونه بسته بندی چک میشود)، عوارض جانبی و اوردوز دارو. برای مثال برای داروهایی که بر هوشیاری تأثیر دارند، باید خواب آور بودن آن دارو، عوارض جانبی و اوردوز ذکر گردد.

۵. اطلاعات فارماکولوژیک (Pharmacological particulars): هم فارماکودینامیک، هم فارماکوکینتیک و هم اطلاعات Preclinical safety که از رفرنس ها کپی شده است، قرار داده می شود؛ چون این مطالعات در ایران برای داروها انجام نمی شود (به علت ژنتیک بودن داروها).

۶. اطلاعات فارماسیوتیکال (Pharmaceutical particulars): لیست اکسیپیانت ها، ناسازگاری بین مواد مصرفی در فرمولاسیون (در صورت وجود و همچنین در صورت تغییر فرمولاسیون برای برطرف کردن ناسازگاری، این مورد باید ذکر شود)، زمان عمر قفسه ای، شرایط خاص نگهداری دارو و هر ملاحظه ای خاصی که وجود داشته باشد، ماهیت ظروف بسته بندی و اندازه آن ها و اقدامات احتیاطی ویژه برای دفع و دور انداختن (برای باقی مانده دارو و یا دارویی که تاریخ انقضا آن گذشته است) و سایر امور مرتبط با دارو (به ویژه برای داروهای پرخطر ساینوتوکسیک

روی جعبه نیز باید ذکر گردد.) همه این موارد در حد خلاصه است که در مازول ۳ خیلی کامل تر و دقیق تر به بخش های مختلف آن پرداخته می شود.

برای رفرنس این قسمت از کتاب های مرتبط با اکسپاینت ها استفاده میشود. در رفرنس ها برای هر اکسپاینت یک مونوگراف وجود دارد که حاوی بخش های مختلفی است. در این بخش باید در مورد هر کدام از اکسپاینت ها باز هم از روی رفرنس توضیح دهیم: ویژگی های ظاهری، تست های بررسی، assay، کنترل کیفیت، عمر قفسه ای و ...!

۷. اطلاعات شرکت تولید کننده دارای پروانه ساخت (MAH: Marketing authorization holder)

۸. شماره ثبت دارو در کشورهای دیگر (MAN: Marketing authorization numbers): وقتی قرار است تاییدیه محصولی گرفته شود، لازم است که اگر دارو در کشورهای دیگر ثبت شده است، شماره ثبت آن ذکر گردد.

۹. تاریخ اولین ثبت جهانی و بازبینی ها (Date of first authorization/Renewal of the authorization)

۱۰. تاریخ بازبینی تست ها (Date of revision of the test): اگر دارویی قبلا وارد بازار شده و Revise شده است (مثلا برای سمیت کبدی یا قلبی)، این اطلاعات به همراه تاریخ هر کدام از Revise ها باید در این بخش قرار داده شوند؛ یعنی باید مشخص شود دارو چه مدت زمانی است که در مارکت دنیا وجود دارد و در این مدت چه عوارض و نکته های خاصی داشته که باعث Revise آن شده است.

ممکن است به دلیل سمیتی دارو از کشوری جمع شود اما در کشور دیگری همچنان در بازار عرضه شود، مثلا در سه کشور از بازار جمع شود اما همچنان در بازار آمریکا عرضه شود، این اطلاعات هم باید در CTD ذکر شود.

➤ مازول ۲ (ICH/CTD Module 2: Summaries):

خلاصه ای از مازول ۳، ۴ و ۵ است که قبل تر به آن اشاره شد که ما نداریم.

مازول ۳ (ICH/CTD Module 3: Quality):

ICH/CTD MODULE 2 (SUMMARIES)
- Quality (Module 3) Overall Summary, - Non-clinical (Module 4) Overview/Summaries, and - Clinical (Module 5) Overview/Summaries.
MODULE 3 (QUALITY)
Module 3: Quality
3.1 Table of Contents 3 فهرست مازول 3
3.2 Body of Data
3.2.S Drug Substance (S1 to S7) شرکت تولید کننده
3.2.P Drug Product (P1 to P8) روش ساخت، کنترل و بسته بندی محصول
3.2.R Regional Information ای اطلاعات منطقه ای
3.2.A Appendices
3.3 Literature References

به طور کلی تمام مستندات شیمیایی و فارماسیوتیکال ماده فعال و موثره دارویی (DS یا API) و/یا محصول دارویی (DP) ارائه شده، در این مازول که گزارش کیفیت است، آورده شده است و شامل ۳ بخش: فهرست خود مازول ۳ (دقت کنید که فهرست کلی نبوده و تنها فهرست مربوط به همین مازول می باشد)، بخش اصلی که Body of data یا همان بدنه اطلاعات است. در این بخش شامل تمام اطلاعات مربوط به روش ساخت، کنترل و بسته بندی Drug substance (DS) از S1 تا S7 و/یا Drug product (DP) از P1 تا P8 آورده شده است. همچنین Regional information یا اطلاعات منطقه ای و ضمایم نیز در این بخش وجود دارند (SPRA: Substance, Product, Regional information, Appendix) بخش سوم رفرنس ها است و هر رفرنسی که به آن استناد شده است، باید در قسمت آخر که Literature است اضافه گردد. باید توجه کرد که اصل وزن CTD در همین مازول ۳ به خصوص 3.2 است.

Body of data برای شرکت API ساز، بخش S است و برای سازنده finish product، بخش P میباشد. ممکن است یک CTD کامل با یک P، سه تا S داشته باشد. توجه شود که برای تهیه مواد اولیه شرکت تولیدکننده نهایی دارو تنها حق دارد از شرکت هایی خرید کند که در CTD بخش S، از اطلاعات آن ها استفاده شده است و باید در ابتدا شرکت ها را معرفی کرده باشیم.

مقایسه S (drug substance or DS) و P (drug product or DP):

FIXED Dossier Structure	
3.2.S Drug Substance S.1 General Info S.1.1 Nomenclature S.1.2 Structure S.1.3 General Properties S.2 Manufacture S.2.1 Manufacturer(s) S.2.2 Description of Process and Controls S.2.3 Control of Materials S.2.4 Controls of Critical Steps S.2.5 Process Validation S.2.6 Manufacturing Process Development S.3 Characterization S.3.1 Elucidation of Structure S.3.2 Impurities S.4 Control of Drug Substance S.4.1 Specification S.4.2 Analytical Procedures S.4.3 Validation of Analytical Procedures S.4.4 Batch Analysis S.4.5 Justification of Specification S.5 Reference Standards or Materials S.6 Container Closure S.7 Stability S.7.1 Stability Summary and Conclusions S.7.2 Post Approval Stability Protocol S.7.3 Stability Data	3.2.P Drug Product P.1 Description & Composition P.2 Pharmaceutical Development P.3 Manufacture P.3.1 Manufacturer(s) P.3.2 Batch Formula P.3.3 Description of Process and controls P.3.4 Controls of Critical Steps P.3.5 Process Validation P.4 Control of Excipients P.4.1 Specification(s) P.4.2 Analytical Procedures P.4.3 Validation of Analytical Procedures P.4.4 Justification of Specifications P.4.5 Excipients of Human or Animal Origin P.4.6 Novel Excipients P.5 Control of Drug Product P.5.1 Specification(s) P.5.2 Analytical Procedures P.5.3 Validation of Analytical Procedures P.5.4 Batch Analyses P.5.5 Characterization of Impurities P.5.6 Justification of Specification(s) P.6 Reference Standard or Materials P.7 Container Closure System P.8 Stability P.8.1 Stability Summary and Conclusions P.8.2 Post approval Stability Protocol P.8.3 Stability Data

S از S₁ تا S₇ را شامل میشود که عبارتند از:

S₁: General information

S₂: Manufacture که در این قسمت در مورد شرایط تولید گفته می شود.

S₃: Characterization

S₄: کنترل DS

S₅: رفرنس استانداردها و Material های استفاده شده

S₆: سیستم بسته بندی ظروف

S₇: پایداری

P نیز از P₁ تا P₈ را شامل می شود، اما P₁ با S₁ فرق دارد و info General نیست، بلکه Description و Composition است زیرا محصول اجزای متفاوتی دارد. P₂ نیز Pharmaceutical development است که در مورد فرمولاسیون و اجزا آن می باشد. P₃ درباره Manufacture یا همان تولید است که قسمت مشابهی است. بخش Characterization وجود ندارد. P₄ و P₅ دو بخش مربوط به کنترل میباشد که عبارتند از Control of excipients و Control of Drug product است و فقط کنترل ماده دارویی نیست، بلکه هم کنترل اکسیپانت ها و هم کنترل محصول دارویی را شامل میشود؛ ولی زیر بخش های هر کدام از این دو قسمت شبیه به هم هستند. سه بخش P₆ (مربوط به رفرنس استانداردها و Material های استفاده شده)، P₇ (مربوط به بسته بندی و ظروف) و P₈ (مربوط به پایداری) مشابه می باشند. در ادامه به بررسی هر یک از بخش های گفته شده در S و P، با تاکید بر S میپردازیم. توجه کنید که S و P، در کل هر دو از یک فرمت پیروی میکنند.

S₁ (General information): شامل سه زیر بخش زیر است:

MODULE 3 (QUALITY) 3.2. BODY OF DATA 3.2.S. DRUG SUBSTANCE 3.2.S.1 GENERAL INFORMATION	
3.2.S.1.1 Nomenclature 3.2.S.1.2 Structure 3.2.S.1.3 General Properties	- International Non-Proprietary Name (INN). - National Approved Names. - US Adopted Name (USAN). - British Approved Names (BAN) - Laboratory Code(s). - Systematic Chemical Name(s), IUPAC - Other Names (e.g. Proprietary). - CAS registry number;

3.2.S.1.3 GENERAL PROPERTIES
☐ Appearance, physicochemical characteristics ... پودر سفید کریستالی و... ... تعلقه ذوب و ... انحلال و ... ☐ Category دسته داروهای خند... است از ☐ Absorption, toxicity, protein binding و ... متابولیسم کیتیک درجه چند دارد و نیمه عمر و ... اطلاعات کلی فارماکوکینتیک ☐ Half life, organism affected

- نام گذاری : هر نوع نام گذاری در جهان در منابع شیمیایی و دارویی از جمله , INN , cash register number IUPAC name و ... از دارو باید در این قسمت بیاید. توجه کنید که هر چه کامل تر باشد، بهتر است .

- ساختار : ساختار شیمیایی که به صورت شماتیک کشیده میشود
- ویژگی های کلی (General properties) : در حد نصف صفحه است که در مورد دارو، شکل آن، ویژگی های ظاهری، جذب، پروتئین بایندینگ، اثرات درمانی، اثرات کلینیکی و دسته دارویی و ... میباشد و در حد یک Abstract توضیح میدهد.

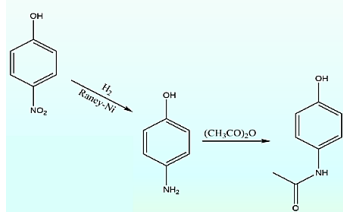
3.2.S.2 MANUFACTURE

- 3.2.S.2.1 Manufacturers [name, manufacturer] کارخانه سازنده موثره
- اسم و آدرس و ایمیل شرکت
- 3.2.S.2.2 Manufacturing Process and Process Controls
 - پروسه ساخت و کنترل به طور کامل به دوروش توصیفی و فلوچارت توضیح داده شود. نقاط بحرانی هر مرحله ذکر شود. زمان دما به شکل بازه حتما میگیریم. نتایج نمی خواهد.
- 3.2.S.2.3 Control of Materials یک آنالیز و یک برگه آنالیز می شود دو برگه آنالیز و یک برگه آنالیز می شود
- 3.2.S.2.4 Controls of Critical Steps and Intermediates در جدول نتایج بررسی نقاط بحرانی در جدول
- 3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation
 - متعهد می شویم بعداً در سه بچ صنعتی پشت سرهم بررسی می کنیم
- 3.2.S.2.6 Manufacturing Process development
 - دما و زمان و ... چرا های نقاط بحرانی یا از منابع علمی بدست آوردی؟ یا تجربه کردی؟ چرا از این حلال استفاده کردی؟ و سایر چرا ها باید به بازرس ثابت کنی میدونی داری چیکار میکنی

- کارخانه سازنده ماده موثره (Manufacturers): اولین بخش تولید است که در مورد اسم و آدرس و اطلاعات شرکت سازنده است. در صورتی که شرکت ماده را نساخته و Finished product ساز باشد، باید وقتی ماده دارویی را خریداری میکند، S مربوط به CTD را نیز از شرکت سازنده API تحویل بگیرد که این موضوع در قرارداد نیز ذکر می گردد. (در این حالت مشخص می شود که کارخانه سازنده، ماده را از کجا تهیه کرده و اطلاعات آن آورده می شود).

- Manufacturing process and process controls: وقتی یک ماده دارویی سنتز میشود، در مراحل سنتز آن نقاط بحرانی وجود دارد؛ به این صورت که برای مثال در سنتز یک محصول باید ترکیب a و b در شرایطی از جمله دما، pH، فشار، مدت زمان، نوع حلال مشخص و دیگر شرایط مشخصی ترکیب شوند و سپس آنالیز هایی مثل TLC بر روی آن انجام گرفته و نهایتاً به این نتیجه میرسیم که محصول مورد نظر سنتز شده است. به آن شرایطی که در یک سنتز باید چک شده و در محدوده مشخصی نگه داشته شوند (به عنوان مثال دمای واکنش در رنج ۸۰-۸۴ درجه و در زمان ۲ الی ۲ ساعت و ۱۰ دقیقه) تا سنتز انجام گیرد و محصول مورد نظر تولید شود، نقاط بحرانی سنتز گفته می شود. در هر مرحله از سنتز بسته به این که سنتز ماده دارویی از n منهای چند شروع شده باشد، نقاط بحرانی می تواند تغییر کند و متفاوت باشد. وقتی می خواهیم برای یک محصول از سازمان مجوز بگیریم، یکی از موضوعات بسیار مهم این است که سنتز محصول از n منهای چند شروع شده باشد؛ یعنی اگر مولکول دارویی برای مثال استامینوفن (که همان DS ای است که بعداً در محصول دارویی وارد میشود) را n بدانییم، اگر سنتز از یک مرحله قبل تر شروع شده باشد، سنتز ماده دارویی از n-۱ و اگر شروع سنتز از ۲ مرحله قبل تر باشد، سنتز از n-۲ می باشد. این موضوع به ویژه در دانش بنیان شدن شرکت اهمیت دارد، چراکه برای دانش بنیان شدن شرکت، سنتز ماده دارویی باید از n-۲ و به قبل باشد و از n-۱ به بعد، یعنی در تبدیل از n-۱ به n، دیگر مجوز دانش بنیان داده نمی شود.

ACETAMINOPHEN SYNTHESIS



مثال سنتز استامینوفن: اگر به جای پارانیتروفنول از پاراهیدروکسی آنیلین (حد واسط خریداری شده از چین) استفاده کرده و حد واسط تغییر کند، یعنی پاراهیدروکسی آنیلین را با استیک انیدرید واکنش دهیم تا به استامینوفن برسیم، گفته میشود که سنتز از n-۱ شروع شده است. در صورتی که اگر سنتز با استفاده از پارانیتروفنول باشد، سنتز از n-۲ شروع میشود؛ چراکه دو مرحله واکنش نیاز است تا بتوان به استامینوفن رسید.

پس از شناسایی نقاط بحرانی یک سنتز، باید روش سنتز را هم به صورت توصیفی و هم به صورت فلوچارتی رسم کرده و توضیحات مربوطه نوشته شود. ابتدا باید به صورت توصیفی این که چه موادی با چه شرایطی و با چه تست هایی، تبدیل به چه محصولی شده و سپس آنالیز می شوند را نوشته و سپس همه این نتایج در control of critical steps and intermediates آورده شود. باید برای سنتز محصول، نقاط بحرانی را معرفی کرده و در ستون ها رنج دما، زمان، فشار، pH و هر شرایط دیگری که جزو critical point یا همان نقاط بحرانی است، مشخص گردد (برای یک یا هر چند مرحله ای که واکنش سنتزی دارد). با توجه به این که برای تحویل CTD به سازمان، نتایج برای ۳ بچ پایلوت مورد نیاز است، به ازای هر کدام از این شرایط ذکر شده (نقاط بحرانی)، ۳ تا زیر ستون باید وجود داشته باشد؛ یعنی نتایج آنالیز شده و به دست آمده از نقاط بحرانی برای بچ شماره ۱، ۲ و ۳ از پایلوت نوشته میشود.

سوال دانشجو: آیا فقط یک مسیر سنتز مورد تأیید است؟ خیر. مسائل دیگری را نیز باید در نظر گرفت. وقتی یک شرکت می‌خواهد از دولت ارز بگیرد، باید در هنگام ارزیابی، جدولی از نیاز هایش را بداند و به سازمان ارائه دهد. شرکت لیست حدوداها را ارائه می‌دهد (موادی که چه شرکت مورد نظر و چه شرکت ماده اولیه ساز نیاز دارند تا با با وارد کردن آن مواد در واکنش‌های سنتزی، به ماده اولیه دارویی برسند و تولید کنند: برای مثال عنوان می‌کند که با ۳۰۰ از ماده a و ۲۰۰ از ماده b به ۵۰۰ از ماده C می‌رسد و یا این که با ۴۰۰ از ماده d و ۱۰۰ از ماده e به ۵۰۰ از ماده C می‌رسد. در نتیجه براساس این که کدام روش سنتزی هزینه آوری بیشتری دارد، آن روش بهتر بوده و انتخاب می‌شود.

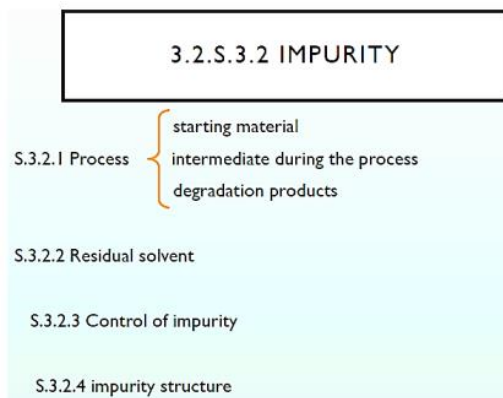
همچنین در نظر بگیرید که تعدادی از ترکیبات دارای فسفر، اوره و یا ترکیبات دیگری که برای ساخت گازهای شیمیایی استفاده میشوند و ممکن است ریسک استفاده‌های جنگی و شیمیایی داشته باشند را به هیچ عنوان به ایران نمی‌فروشند. به همین علت اگر سنتز تایید شده دارویی (در Patent های رسمی اش)، از این روش‌های سنتزی عبور کند و ایرانی‌ها خودشان بخواهند آن ماده دارویی را سنتز کنند، باید یک روش سنتزی دیگری را برای آن بیابند؛ در نتیجه چون در ایران همه ژنریک ساز هستند، در آن صورت دیگر نمیتوان بر حسب روشی که بر اساس USP گفته شد، دقیقاً با مونوگراف USP چک کرد که منطبق با آن باشد، چراکه روش سنتز و یا سورس حلال و در نتیجه میزان ناخالصی‌های حلال تغییر کرده است. به همین علت قانوناً از طرف سازمان نیز در این باره خیلی سختگیری نمیشود، ولی البته که اگر یک شرکتی بخواهد از کیفیت محصول خود مطمئن شود، باید همان بحث اصالت سنجی را انجام داده و رفرنس‌ها را چک کند تا اگر به ویژه در مواردی که مسیر سنتز را تغییر داد، مطمئن باشد و بشناسد که چه ناخالصی‌هایی در طول سنتز وارد سیستمش شده که شاید مشابه روش سنتزی که در رفرنس بوده است، نباشد.

- **Control of materials:** هر یک از حد واسط‌ها و حلال‌هایی که در تولید استفاده میشود، یک برگه آنالیز از قبل دارد (از شرکتی که از آن خریداری شده است (شرکت سازنده))، یک برگه آنالیزی دیگر را نیز خود شرکت مورد نظر پس از بررسی و آنالیز تهیه میکند و همچنین یک MSDS (Material safety data sheet) (که برای هر ماده شیمیایی وجود دارد) نیز دارد. درواقع با MSDS می‌فهمیم با هر مولکولی چه رفتاری باید داشته باشیم تا امنیت کار حفظ شود. در نتیجه برای هر کدام از Material ها، ۲ برگه آنالیزی و ۱ MSDS باید در این بخش ارائه گردد.
- **Control of critical steps and intermediates:** همان طور که بالاتر توضیح داده شد، نتایج بررسی نقاط بحرانی و کنترل آن‌ها در جدولی در این قسمت باید ارائه گردد. مثلاً اگر دما نقطه بحرانی بوده چطور کنترل میشود.
- اعتبار سنجی و ارزیابی فرآیند تولید (Process validation and/or evaluation): یعنی کلاً فرآیند تولید validate شود. در ایران هنوز اجباری نیست؛ (صرفاً validation روش‌های آنالیز برای ما اجباری است). در API روی بچ پایلوت انجام میشود اما شرکت متعهد می‌شود بعداً زمانی که بخواهد در مقیاس صنعتی تولید کند روی ۳ بچ صنعتی، این مورد نیز بررسی و انجام میشود. در P باید از ابتدا روی بچ صنعتی ارزیابی فرایند تولید انجام شود.
- **Manufacturing process development:** هر جا که بحث از Development باشد، باید چراها و علت‌های آن نیز گفته و ارائه شود. در واقع چراها و علت‌های نقاط بحرانی باید از طریق تجربیات و آزمایشات انجام شده و یا با استناد به منابع علمی، پاسخ و توضیح داده شوند. برای مثال اگر گفته شده است که دما در واکنش باید در محدوده مشخص ۸۰-۸۲ درجه (نقاط بحرانی) باشد، علت آن نیز باید گفته شود. در واقع باید بازرس بررسی کننده پرونده را قانع کرد که تسلط کافی به روش سنتزی وجود دارد؛ یعنی برای مثال واکنش سنتزی یک بار زیر ۸۰ درجه و یک بار بالای ۸۲ درجه انجام شده و مشاهده شده است که خارج از محدوده تعیین شده، به علت اتفاقاتی (از جمله عدم انحلال، ناپایداری و ...) واکنش به درستی انجام نمی‌گیرد و سپس براساس نتایج به دست آمده و آنالیز آن‌ها و یا اطلاعات موجود در رفرنس‌ها، رنج دما تعیین گردیده و Justification صورت گرفته است.

- توضیح ساختار و سایر خصوصیات (Elucidation of structure and other characterization): در این بخش باید ثابت کرد که ماده مورد نظر، با هر روش مشخصی که ادعا و ثابت شده است، ساخته شده و سپس با روش های دستگاهی مختلف شناسایی گردیده است. ارائه مستندات انجام تمام روش های شناسایی ساختار که برای آن ماده در USP ذکر شده است از جمله UV، IR، (طیف IR از مستند ترین و مطمئنترین روش های Identification است و مانند اثر انگشت مواد میباشد)، NMR، HPLC، MASS (در سنتز اهمیت دارد) و ... و کد دادن و قرار دادن و هایلایت کردن پیک های هر کدام از روش ها با ذکر مشخصات، الزامی میباشد.
- ناخالص (Impurity): USP پیک مربوط به parent compound و ناخالصی ها را مشخص کرده (درصد مجاز ناخالصی به parent هم ذکر شده است) و رفرنس استاندارد parent و ناخالصی ها را باید از خود USP خریداری شود و پیک ها چک شوند و مطابقت داده شوند. اما در کشور ما ممکن است روش سنتز ها و مواد و حلال ها متفاوت باشند و نمیتوانیم به USP اکتفا کنیم. بنابراین خیلی مهم است که در کشور ما MASS balance انجام شود یعنی یک mass که یک mass دیگر روی آن انجام شود تا ماهیت ناخالصی ها تشخیص داده شود.

✓ Process (ناخالصی در فرآیند تولید): ناخالصی هایی که در DS

وجود دارد، از منابع مختلفی می آیند و ممکن است از موارد زیر باشد (ناخالصی های آلی):



- از starting material باشد (ناخالصی هایی که از ابتدا در حد واسط وجود داشته اند و در برگه آنالیز شرکت سازنده نیز موجود است).
- یکسری ناخالصی ها نیز ممکن است در فرآیند روش سنتزی مورد نظر و برای مثال در تبدیل $n-2$ به $n-1$ به وجود آیند.

- Degradation product: در زمان صفر وجود ندارد و در طی

زمان از شکست های ماده دارویی تولید میشود.

ناخالصی های آلی بالا با HPLC قابل شناسایی اند.

- ✓ Residual solvent: یعنی ناخالصی که ممکن است در هر یک از حلال های آلی که استفاده شده و باقی مانده است، وجود داشته باشد. و با GC (مثلا با دتکتور MASS یا FID) شناسایی می شوند.
- آب: (این هم جز حلال ها است) شناسایی با روش کارل فیشر
- فلزات سنگین: که با دستگاه های حساس مثل atomic absorption یا ICP (با دتکتور MASS یا شعله) دیده می - شوند. در برگه آنالیز ناخالصی های محتمل ذکر شده است.
- در دتکتور mass ماهیت مواد نیز مشخص میشود.

✓ Control of impurity

✓ Impurity structure

- در این دو بخش نیز (کنترل ناخالصی و ساختار ناخالصی)، باید مستندات مرتبط با شرایط شناسایی و پیک های ناخالصی ها را قرار دهیم. در Q۳ ICH که درباره ناخالصی گفته شده است، آمده است که براساس اینکه RDA و ماکسیمم دوز روزانه مولکول دارویی چه قدر است، (مثال برای استامینوفن با توجه به این که ماکسیمم دوز روزانه آن ۴ گرم در روز و هر

دوز آن ۵۰۰ میلی گرم است)، برای ناخالصی ها حدی گذاشته میشود. یا مثال برای وارفارین که ۵ میلی گرم است، پروفایل ناخالصی اش باید نسبت به استامینوفن متفاوت باشد؛ چرا که ناخالصی ها را براساس درصد به Parent compound میسنجند و چون استامینوفن به مقدار بیشتری نسبت به وارفارین مصرف میشود، نسبت به ناخالصی موجود در استامینوفن سختگیرانه تر برخورد میگردد. در واقع براساس مقدار، حد قرار داده میشود که آیا ناخالصی فقط در حد Quantity و یا در حدی است که فقط گفته شود در اینجا پیک ایجاد میکند؟ یا این که مقدار و درصد آن از یک حدی بیشتر است؟ که در صورت بیشتر بودن درصد ناخالصی از حدی مشخص (که برای هر ماده متفاوت است و در Q۳ درباره آن توضیح میدهد)، باید از MASS استفاده کرد و دید که ساختار به چه صورت است؛ از یک حدی که بیشتر باشد، نه تنها ساختار، بلکه مطالعات حیوانی و حتی مطالعه کلینیکال نیز الزام است که بررسی شود سمیت به چه صورت است. یعنی با توجه به میزان مواجهه فرد با ناخالصی، دستورالعمل و سختگیری های متفاوتی وجود دارد.

S۴ (Control drug substances):

- مشخصات Specification: همان اطلاعات Q۶ است که در این بخش ارائه میگردد. لیستی از ویژگی ها و تست ها است و شناخت ما نسبت به فرایند و مولکول این ویژگی ها را تعیین میکند. در یک ستون نام تست ها و در ستون دیگر محدوده مشخص میشود. اطلاعات در این بخش براساس Specification هایی که Originator برای آن دارو معرفی کرده است، قرار داده میشود. همچنین اگر در روش سنتزی، با ماده ناخالصی دیگری مواجه شدیم نیز، حتما باید هم در برگه آنالیز دارو و هم در این بخش ذکر شوند. در برگه آنالیز ستون سومی هم وارد میشود که نتایج ما میباشد.
- Analytical procedures: در رابطه با روش های آنالیز است که باید هر کدام از روش ها و تست هایی که برای آنالیز ماده دارویی انجام میشود و اینکه به چه صورت هستند را، در این بخش قرار داد.
- Validation of analytical procedures: اعتبارسنجی روش ها و تست های آنالیز است. توجه کنید که اعتبارسنجی در این قسمت اجباری است (بر خلاف اعتبارسنجی فرآیند تولید که در ابتدای کار اجباری نمیباشد) و حتما باید ذکر شود.
- Batch analysis: مستندات آنالیز بچ و این که بچ به چه صورت مورد آنالیز قرار میگیرد، باید در این قسمت آورده شود؛ که این داده ها را می توان از بچ ریکورد به دست آورد (داده های به دست آمده در حین تولید بچ صنعتی یا بچ پابلوت، آنالیزهایی که روی آن ها صورت گرفته است، کنترل های حین فرآیند تولید و ...)
- Justification of Specification: مستندات این قسمت یا از رفرنس قرار داده میشود و یا در صورت برخوردن به ماده یا موادی دیگر در روش سنتزی و مطالعات، حتما باید اطلاعات مربوط به آن مواد (چه به تعداد مواد اضافه شده و مواد دیگری باشند و چه از تعداد مواد تولیدی کم شده باشند)، با ذکر علت و توضیحات در این قسمت قرار آورده شود. در این قسمت توضیح داده میشود که به چه علتی این تست ها انجام شده است.

S5 (Reference standards or materials):

لیست رفرنس استاندارد ها و متریال های استفاده شده، باید در این قسمت ارائه گردد. درمورد ماده دارویی و تک تک ناخالصی ها باید رفرنس استاندارد قرار داده شود. همچنین باید اطلاعات این موارد که برای هر کدام، چه نوع رفرنس استاندارد و از چه شرکتی خریداری شده است نیز ذکر گردد.

S6 (Container closure system):

اغلب شرکت ها تست های بسته بندی را خودشان انجام نداده و با شرکت دیگری قرارداد میبندند.

ظرف بسته بندی : ماده دارویی که برای مثال قرار است در یک پلاستیک ده کیلویی بسته بندی شود، این پلاستیک خودش برای DS ظرف بسته بندی محسوب می شود که این جا دیگر نه در مورد بلیستر قرص، بلکه در مورد یک بگ بزرگ صحبت می شود. تداخلی که ممکن است این ظرف بسته بندی با ماده دارویی مورد نظر داشته باشد، اهمیت دارد، چرا که قرار است مدت زمانی را در آن شرایط باقی بماند. به همین علت اطلاعات ظرف بسته بندی از جمله: نام و نوع ماده تشکیل دهنده، شرکت سازنده، تست هایی که قرار است پاس کند، کیفیت آن ماده و این که در محصول دارویی پلیمری آزاد نکند و مواردی از این قبیل باید در این بخش ارائه شود.

- Summary of primary and secondary packaging : ممکن است ماده دارویی را در یک بگ گذاشته و سپس آن بگ را داخل یک پلاستیک بزرگ دیگر قرار دهند که در مورد همه بسته بندی های دیگر نیز باید به این شکل نگاه کرد و تمام اطلاعات مربوط به این مورد که آیا این ظرف برای این ماده دارویی بسته بندی مناسبی هست یا خیر در این قسمت باید ذکر شود.

- Specification: مشخصات ظرف بسته بندی و برگه های آنالیز ظروف بسته بندی (هم از شرکت سازنده و هم از نتایج به دست آمده) در این قسمت آورده می شود.

در جنرال چپترهای USP دو Bracket که یکی در مورد پلاستیک <۶۶۱> و دیگری در مورد شیشه <۶۶۰> است، قرار داده شده است که می توانید در مونوگراف های جنرال چپترهای USP با جزئیات کامل، تست هایی که مورد نیاز است و مواردی که باید بررسی شوند را مطالعه کنید.

اجزای بسته بندی به طور کامل در این بخش توضیح داده میشود و برگه آنالیز خود را دارد. مخصوصا قسمت هایی که با دارو در تماس است. همچنین باید توضیح داده شود که چرا از این بسته بندی استفاده کردیم.

▪ Stability (S7) :

3.2.S.7 STABILITY

▪ 3 سری ساخت پایلوت، نتایج تسریع شده (6 ماهه) و ادواری (2 ساله)

- 3.2.S.7.1 Stability Summary and Conclusions
- 3.2.S.7.2 Post-approval (on going) Stability Protocol and Stability Commitment
- 3.2.S.7.3 Stability Data

در بحث پایداری یا Stability در S، تست های پایداری باید در ۳ سری ساخت پایلوت برای آن انجام گیرد (برای DS)، اما در P و برای DP، این موارد باید در ۳ سری ساخت صنعتی انجام شود. نتایج تست های پایداری تسریع شده یا Accelerated (دمای 40 درجه و رطوبت 75 درصد) که ۶ ماهه است و ادواری یا On going (که در آن پایداری در شرایط و دمایی که باید طبق نوشته روی بسته بندی رعایت شود، سنجیده می شود) (۲ ساله) را، باید در این قسمت قرار داد. این به شرطی است که در تست

6 ماهه اتفاق عجیبی پیش نیامده و در اولین زمان پس از اتمام تست ادواری باید نتایج آن ارسال شود.

Long term براساس شرایط کشورها و مناطق جغرافیایی متفاوت است که در گایدلاین ها ذکر شده است. کشور ما در zone4 قرار میگیرد.

برای تست on going از هر بچ که به بازار وارد میشود تعدادی در شرایط ذکر شده روی لیبل نگهداری میشود. ما موظف هستیم هر سال آنالیز انجام دهیم و اگر شکایتی داشت با این محصول چک میشود.

برای DP و در P نیز اکثر بخش ها مشابه هستند، اما تفاوت هایی نیز وجود دارد که به آن ها اشاره خواهد شد :

▪ Description and composition of the Drug product (P1):

3.2.P.1 DESCRIPTION AND COMPOSITION OF THE DRUG PRODUCT

■ Description of the dosage form

■ فرمولاسیون کیفی و کمی محصول

■ Composition (i.e., list of all components, amount on a per unit basis (including overages, if any) their function, and a reference (e.g., compendial monographs or manufacturer's specifications)

■ Description of accompanying reconstitution diluents

■ Type of container and closure used for the dosage form

در این بخش تنها در مورد این صحبت می‌شود که فرمولاسیون به چه صورت است؛ چرا که دیگر بحث ماده اولیه تمام شده و وارد بحث شکل دارویی شده ایم. در S گفته شد که باید نقاط بحرانی در سنتز تعیین شوند، اما در این جا نقاط بحرانی در فرمولاسیون اهمیت دارند. یعنی بحث تولید یا Manufacture را در این جا باید به این شکل دید که مثلاً اگر گرانولاسیون مرطوب داریم، به چه مقدار باید به آن حلال اضافه شود، بعد اگر در یکی از مراحل این فرآیند، فرمولاسیون باید خشک شود، باید به چه مقدار رطوبت آن کاهش پیدا کند، چه تست‌هایی باید روی آن انجام گیرد، چه قدر می‌تواند در مرحله Wet بماند و به طور کلی همه مواردی که برای آن Critical و جزو نقاط بحرانی است را باید بررسی نمود.

COMPOSITION OF LAMIVUDINE TABLETS 150 MG

Strength 150 mg				
Ingredients	Quality standard	Unit composition		Function in the Formulation
		mg	%	
Lamivudine (as API)	USP 40-NF35	150	50	Active Ingredient
Microcrystalline Cellulose	USP 40-NF35	108	36	Diluent & Disintegrant
Pregelatinized Starch	USP 40-NF35	25.5	8.5	Binder/Disintegrant
Sodium Starch Glycolate	USP 40-NF35	12	4	Disintegrant
Magnesium Stearate	USP 40-NF35	1.5	0.5	Lubricant
Sodium Lauryl Sulfate	EP 2018	3	1	Lubricant
Total	-----	300	100	-----

COMPOSITION OF LAMIVUDINE TABLETS 150 MG

Strength 150 mg				
Composition of tablet coating	Quality standard	Unit composition		Function in the Formulation
		mg	%	
HPMC (6cp)	USP 40-NF35	9.43	66.77	Film-forming Agent
Polyethylene Glycol 4000	USP 40-NF35	2.35	16.63	Film-forming Agent
Titanium Dioxide	USP 40-NF35	2.35	16.63	White Pigment & Opacifier
Isopropyl Alcohol	USP 40-NF35	0.038 mL	-----	Solvent
Purified Water	USP 40-NF35	0.1 mL	-----	Solvent & Vehicle
Total	-----	14.13	100	-----

جدول رو به رو نمونه ای از جدول کامپوزیشن است که برای مثال لامیوودین به عنوان ماده دارویی به میزان ۱۵۰ میلی گرم در آن وجود دارد. همچنین لیستی از اکسپانانت های مورد نیاز به همراه مقدار و نقششان در این فرمولاسیون مشخص آورده شده است. برای تعیین کامپوزیشن، در مورد قرص و کپسول و فرم هایی که یونیک دوز هستند، یک عدد را در نظر می گیریم که برای مثال کل یک قرص لامیوودین حدود ۳۰۰ میلی گرم است. حال باید دید قرص از چه اجزایی تشکیل شده است؛ با توجه به این که در این فرمولاسیون خود لامیوودین ۱۵۰ میلی گرم است، تک تک مواد دیگری را که در این فرمولاسیون باید وجود داشته باشند، نوشته و درصد آن ها را از ۱۰۰ کلی حساب می کنیم؛ که تعیین می کند کامپوزیشن کلی به چه صورت می باشد. در کل کامپوزیشن ترکیب با توجه به عملکردی که هر یک از مواد در ساختار دارو دارند و نیز با توجه به مقدار حلالی که به منظور مشخصی به ترکیب اضافه می گردد (حتی اگر کاملاً فرار باشد و در فرمولاسیون باقی نماند)، ساخته می شود. اگر قرص روکش دارد برای آن جدول جدایی تعریف می شود.

برای رسم جدول کامپوزیشن نیز باید به این صورت عمل کرد که مقدار هر یک از مواد در هر یک از فرم های دارویی به ازای مقدار مشخصی از فرم دارویی تعیین می شود، یعنی اگر دارو جامد و به فرم قرص یا کپسول یا بلوس باشد، به ازای هر دوز، اگر مایع غیر تزریقی خوراکی مثل محلول، سوسپانسیون و شربت باشد، به ازای هر دوز اغلب در ۵ سی سی، اگر آئروسول باشد به ازای هر یک پاف (یا به ازای هر دوز)، اگر مایع تزریقی کمتر از ۱۰۰ سی سی باشد به ازای حجم مشخصی از هر فرآورده ای که وجود دارد (برای مثال در آمپول به ازای هر ۱ یا ۲ سی سی)، و اگر بیشتر از ۱۰۰ سی سی باشد مثلاً در سرم ها، به ازای هر ۱۰۰ سی سی نوشته می شود. همچنین در مورد کرم ها، پمادها، ژل ها و خمیر ها مثل خمیر دندان درصد وزنی وزنی، در لوسیون ها درصد وزنی حجمی، در قطره های چشمی و بینی درصد وزنی حجمی و در قطره های خوراکی به ازای هر سی سی، مقدار هر یک از مواد تشکیل دهنده ذکر می گردد.

✓ Coloring materials should be identified by the EC code number if appropriate.

✓ Flavor should be certified in reference books:

- ✓ Food chemical codex
- ✓ Flavor and fragrance of materials
- ✓ Allured's flavor and fragrance of materials



قبل تر گفته شد که برای تمام مواد باید رفرنس مشخصی وجود داشته باشد، اما این که این رفرنس باید حتماً از برای مثال USP باشد، لازم نیست؛ توجه کنید اگر چه هر ماده ای می تواند از رفرنس مشخصی پیروی کند، اما اگر ماده ای از USP پیروی می کند، باید تمام تست هایش را نیز طبق همان رفرنس انجام دهد نمیتوان برای بخشی از تست های آن ماده از USP و برای بخشی دیگر از EP استفاده کرد. پس برای هر یک از مواد، مونوگراف آن از روی رفرنس مشخصی نوشته شده و تحویل سازمان داده می شود.

❖ نکته: فقط در مورد رنگ ها و Flavor ها که در مونوگراف USP ممکن است وجود نداشته باشند و برای آن ها این رفرنس را از ما طلب نکنند، رفرنس های دیگری از جمله FCC و FFM وجود دارند که مورد تایید سازمان می باشند. لیست رنگ های مورد تایید سازمان 7 عدد است.

- **Overage:** زمانی که دارو به فرآیند ساخت حساس است و تخریب می شود (چه در حین فرآیند سنتز تخریب شود و چه بعد از سنتز و در زمان نگه داری **potency** آن کاهش یابد و چه در هر دو حالت)، در این شرایط اجازه **Overage** وجود دارد. در این حالت مقدار اولیه بالاتر گرفته میشود تا بعد از دو سال همچنان در رینج باشد. اما باید در جدول ذکر شود که محصول دارویی **Overage** شده و همچنین علت آن نیز باید توضیح داده شود و همچنین اطلاعاتی درباره فرآورده های مشابه آن دارو که **Overage** شده اند (در صورت وجود)، ذکر گردد.

- با توجه به این که به گفته مدرس، بقیه مطالب، تقریباً همان میاخذ مشابهی است که گفته شد، بقیه اسلاید ها تدریس نشد، اما خود اسلایدها در ادامه آورده شده اند.

Most Used General Chapters

1. <11> USP Reference standards
2. <621> Chromatography
3. <197> Spectrophotometric Identification Tests
4. <791> pH
5. <731> Loss on drying
6. <905> Uniformity of dosage units
7. <232&233> Elemental Impurities: Limits & Procedure
8. <191> Identification tests—General
9. <467> Residual solvent
10. <921> Water determination

General Chapters: QMS & GMP

- <1121> Nomenclature
- <1078> Principles of GMP for Bulk Pharmaceutical & Excipients
- <1029> Good Documentation Guidelines
- <724> Drug Release
- <1010> Analytical Data Interpretation & Treatment
- <1225> **Validation of Compendial Methods**
- <1058> Analytical Instrument Qualification
- <1226> Verification of compendial procedures.
- <1224> Transfer of Analytical procedures.
- (1467) Residual Solvents— Verification of Compendial Procedures and Validation of Alternative Procedures

General Chapters: GxP & MB

- <1177> Good Packaging Practices
- <1079> Good Storage & Distribution Practices for Drug Products
- <1080> Bulk Pharmaceutical Excipients— Certificate of Analysis
- <1117> **Microbiological Best Laboratory Practices**
- <1111> Microbiological Examination of Nonsterile Products
- <1072> Disinfectant & Antiseptic
- <85> Bacterial Endotoxins Test
- <71> Sterility Tests
- <61&61> Microbiological Examination

General Chapters:

- <1644> Theory and Practice of Electrical Conductivity
- <1231> Water for Pharmaceutical purposes
- <1195> Significant Change Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients
- <671> Containers— Performance Testing
- <1210> Statistical Tools for Procedure Validation
- <1051> Cleaning Glass Apparatus
- <1097> Bulk Powder Sampling Procedure

Frequently Referred General Chapters

- <201> TLC identification test
- <541> Titrimetry (assay test)
- <851> Spectrophotometry & light scattering (assay & id)
- <466> Ordinary impurities
- <781> Optical rotation
- <281> Residue on ignition
- <741> Melting range or temperature
- <786> Particle size distribution by sieving
- <1251> Weighing & analytical balance
- <645> Water conductivity

MODULE 3 (QUALITY)

3.2. BODY OF DATA

3.2.P DRUG PRODUCT

3.2.P.2 PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT

- Information on the development studies conducted to establish that the dosage form, the formulation, manufacturing process, container closure system, microbiological attributes.
- Process attributes (critical parameters) that can influence batch reproducibility, product performance, and drug product quality.

MODULE 3 (QUALITY)

3.2. BODY OF DATA

3.2.P DRUG PRODUCT

3.2.P.2 PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT

- The compatibility of the drug substance with the excipients.
- Additionally, key physicochemical characteristics (e.g., water content, solubility, particle size distribution, polymorphic or solid state form) of the drug substance that can influence the performance of the drug product should be discussed.

MODULE 3 (QUALITY)

3.2. BODY OF DATA

3.2.P DRUG PRODUCT

3.2.P.2 PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT

- 3.2.P.2.1 Components of the Drug Product
- 3.2.P.2.1.1 Drug Substance
- For a drug product supplied with reconstitution diluents, information on the diluents should be provided in a separate part P.
- For combination products, the compatibility of drug substances with each other should be discussed.

MODULE 3 (QUALITY)

3.2. BODY OF DATA

3.2.P DRUG PRODUCT

3.2.P.2 PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT

- 3.2.P.2.1.2 Excipients
- The choice of excipients listed in 3.2.P.1, their concentration, and the characteristics that can influence the drug product performance should be discussed relative to their respective functions.
- Handbook of pharmaceutical developments



MODULE 3 (QUALITY)
3.2. BODY OF DATA
3.2.P DRUG PRODUCT
3.2.P.2 PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT

- 3.2.P.2.2 Drug Product
 - 3.2.P.2.2.1 Formulation Development
 - 3.2.P.2.2.2 Overages [name, dosage form]
 - 3.2.P.2.2.3 Physicochemical and Biological Properties
- 3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development
- 3.2.P.2.4 Container Closure System
- 3.2.P.2.5 Microbiological Attributes

MODULE 3 (QUALITY)
3.2. BODY OF DATA
3.2.P DRUG PRODUCT
3.2.P.3 MANUFACTURE

- 3.2.P.3.1 Manufacturers
- 3.2.P.3.2 Batch Formula
- 3.2.P.3.3 Description of Manufacturing Process and Process Controls
- 3.2.P.3.4 Controls of Critical Steps
- 3.2.P.3.5 Process Validation and/or Evaluation

BATCH FORMULA (CORE)

Strength		150 mg	
Batch Size		450,000 tablets	
Ingredients	Quality standard	Batch quantities	
		kg	%
Lamivudine (as API)	USP 40-NF35	67.5	50
Microcrystalline Cellulose	USP 40-NF35	48.6	36
Pregelatinized Strach	USP 40-NF35	11.475	8.5
Sodium Strach Glycolate	USP 40-NF35	5.4	4
Magnesium Stearate	USP 40-NF35	0.675	0.5
Sodium Lauryl Sulfate	EP 2018	1.35	1
Total	-----	135	100

BATCH FORMULA (COAT)

Strength		150 mg	
Composition of tablet coating	Quality standard	Batch quantities	
		kg	%
HPMC (6cp)	USP 40-NF35	4.2435	66.77
Polyethylene Glycol 4000	USP 40-NF35	1.0575	16.63
Titanium Dioxide	USP 40-NF35	1.0575	16.63
Isopropyl Alcohol	USP 40-NF35	17.1 L	-----
Purified Water	USP 40-NF35	45 L	-----
Total	-----	6.3575	100

MODULE 3 (QUALITY)
3.2. BODY OF DATA
3.2.P DRUG PRODUCT
3.2.P.4 CONTROL OF EXCIPIENTS

- 3.2.P.4.1 Specifications
- 3.2.P.4.2 Analytical Procedures
- 3.2.P.4.3 Validation of Analytical Procedures
- 3.2.P.4.4 Justification of Specifications
- 3.2.P.4.5 Excipients of Human or Animal Origin
- 3.2.P.4.6 Novel Excipients

MODULE 3 (QUALITY)
3.2. BODY OF DATA
3.2.P DRUG PRODUCT
3.2.P.5 CONTROL OF DRUG PRODUCT

- 3.2.P.5.1 Specifications
- 3.2.P.5.2 Analytical Procedures
- 3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures
- 3.2.P.5.4 Batch Analyses
- 3.2.P.5.5 Characterization of Impurities
- 3.2.P.5.6 Justification of Specifications

MODULE 3 (QUALITY)
3.2. BODY OF DATA
3.2.P DRUG PRODUCT
3.2.P.6 REFERENCE STANDARDS

3.2.P.6 Reference Standards or Materials

MODULE 3 (QUALITY)
3.2. BODY OF DATA
3.2.P DRUG PRODUCT
3.2.P.7 CONTAINERS

- 3.2.P.7 Container Closure System
 - Containers <661> , <660>
 - Permeation <671>
 - Biological reactivity test, in vitro <87>
 - Biological reactivity test, in vivo <88>

Module 3 (Quality)
3.2. Body of data
3.2.P Drug Product
3.2.P.7 Containers

- A brief description of the containers to be used should be given.
- It is also helpful if any outer packages to be used are also mentioned in appropriate cases e.g. cardboard cartons to provide light protection for photosensitive material packed in clear glass ampoules.

MODULE 3 (QUALITY)
3.2. BODY OF DATA
3.2.P DRUG PRODUCT
3.2.P.8 STABILITY

- 3.2.P.8.1 Stability Summary and Conclusion
- 3.2.P.8.2 Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment
- 3.2.P.8.3 Stability Data

MODULE 3 (QUALITY)
3.3. LITERATURES

- 3.2.R. REGIONAL INFORMATION
- 3.2.A. APPENDICES
 - A1 Facilities and Equipment
 - A2 Adventitious Agents Safety Evaluation
 - A3 Novel Excipients
- 3.3 LITERATURE REFERENCES



- قسمت 1 در مورد سند فنی مشترک (CTD) صحبت می کند که یک فرمت استاندارد برای ارسال پرونده های ثبت دارو به مقامات نظارتی است.
- CTD یکی از محصولات ICH، یک سازمان بین المللی است که الزامات ثبت دارو را در بین مناطق مختلف هماهنگ می کند.
- CTD از پنج ماژول تشکیل شده است:
 - (1) ماژول 1: اطلاعات اداری و اطلاعات تجویز
 - (2) ماژول 2: خلاصه ماژول های 3 تا 5
 - (3) ماژول 3: Quality
 - (4) ماژول 4: مطالعات غیر بالینی
 - (5) ماژول 5: مطالعات بالینی
- هدف CTD تسهیل بررسی و تایید فرآورده های دارویی با ارائه ساختار و قالب مشترک برای تمامی داده ها و اطلاعات مربوط به یک محصول دارویی است.
- در ایران فقط داروهای ژنریک تولید می شود بنابراین فقط ماژول های 1 و 3 مورد نیاز است و بقیه به مبدأ ارجاع داده می شود.
- قسمت 2 در مورد فرآیند تولید و کنترل فرآیند ماده دارویی (DS) صحبت می کند.
- مفهوم نقاط بحرانی در سنتز DS را توضیح می دهد که شرایطی هستند که باید در محدوده خاصی بررسی و حفظ شوند تا واکنش به درستی انجام شود.
- همچنین اهمیت نقطه شروع سنتز را مورد بحث قرار می دهد که بر قابلیت ثبت اختراع و مشخصات ناخالصی DS تأثیر می گذارد.
- مستندات مورد نیاز برای هر مرحله از سنتز را شرح می دهد، مانند نمودار جریان، توضیحات، توجیه و نتایج تحلیلی.
- موضوعات کنترل ناخالصی، خصوصیات، مشخصات، روش های تحلیلی، تجزیه و تحلیل دسته ای و پایداری DS را پوشش می دهد.
- منابع مرجع: در صفحه بیان می شود که هر مطلبی باید منبع مرجع خاصی داشته باشد، اما لزومی ندارد که USP باشد. با این حال، اگر یک ماده از USP پیروی کند، باید تمام آزمایش ها را نیز طبق همان مرجع انجام دهد. نمی تواند از USP برای برخی از تست ها و EP برای برخی دیگر استفاده کند. برای هر مطلب، تک نگاری بر اساس یک مرجع خاص نوشته شده و به سازمان تحویل داده می شود.
- بیش از حد: در صفحه توضیح داده شده است که مصرف بیش از حد مجاز زمانی است که دارو به فرآیند تولید حساس باشد و تجزیه شود. دلیل افزایش بیش از حد باید در جدول ذکر شود و همچنین اطلاعات داروهای مشابه که دارای اضافه وزن هستند نیز ارائه شود. بیش از حد در جلسه بعدی بیشتر مورد بحث قرار خواهد گرفت.



نکات تکمیلی

- توجه شود که تمام تست های مورد نیاز برای specification و quality control توسط شرکت سازنده تعیین شده و سپس در گایدلاین ها قرار داده می شود.
- توجه شود که طبق گفته های استاد سر کلاس، بروشور هم میتونه فارسی باشه هم انگلیسی.
- در مورد قرص آکسار که دو رنگ می باشد؛ در واقع بعلت تداخل بین اکسپیان ها می باشد که در دو لایه مجزا با دو رنگ مختلف قرار گرفته اند که در واقع راهکاریست برای حل مشکل این تداخل.
- دقت شود که در صورتی که شرکت سازنده finish product، API خود را از شرکت دیگری تهیه کند، بایستی در مازول ۳ بخش هایی از اطلاعات مربوط به API را در همان بخش S پر کند.
- در سطح دنیا CTD بصورت e-CTD هست که کاملاً الکترونیکی هست اما در ایران بصورت کاغذی هست. اما از لحاظ محتوایی تفاوتی ندارند.
- برای شناسایی میزان آب در محصول بعنوان residual solvent، می توان از دو روش کارل فیشر و loss on drying استفاده کرد. (کلاً این بخش شناسایی حلال ها رو استاد بنظر میومد خیلی دوست داره و با اشتیاق توضیح داد و مهمه براش)

هبنای کنترل و تضمین کیفیت در داروسازی

دکتر صمدی (تدریس دکتر شیخ)

سرگروه: آیدین موسوی

اعضای گروه: فاطمه متین فرید

جلسه ۶

۱۴۰۴/۰۸/۰۴



PATERA

مدیریت ریسک کیفیت (QRM)

عدم قطعیت در اتفاقات باعث می‌شود اتفاقی که می‌افتد با اتفاق مورد انتظار ما فاصله داشته باشد. هرچه این فاصله بیشتر باشد ریسک بیشتر است. بحث مدیریت ریسک کیفیت در گاید لاین ICH Q9 مطرح شده است.

❖ مدیریت ریسک کیفیت

مدیریت ریسک کیفیت یک رویکرد نظام‌مند برای شناسایی، ارزیابی، کنترل، ارتباط و بازنگری ریسک‌هایی است که می‌توانند بر کیفیت محصول دارویی و ایمنی بیمار در طول چرخه عمر دارو تأثیر بگذارند. اجرای درست QRM باعث می‌شود تصمیم‌گیری‌ها مبتنی بر اولویت‌های واقعی باشند، منابع به صورت مؤثر تخصیص یابند و شفافیت در مستندسازی و ارتباط با تنظیم‌کننده‌ها افزایش یابد.

گرچه نمونه‌هایی از کاربرد مدیریت ریسک کیفیت در صنعت داروسازی وجود دارد، این نمونه‌ها محدود هستند و هنوز تمام ظرفیت‌های QRM را نشان نمی‌دهند. اهمیت سیستم‌های کیفیت در صنعت داروسازی شناخته شده و مشخص شده که مدیریت ریسک کیفیت یک جزء ارزشمند از یک سیستم کیفیت مؤثر است.

- ریسک: احتمال اتفاق افتادن یک خطر و شدت صدمه آن می‌باشد.
- ضرر: آسیب به سلامت، شامل آسیب احتمالی در نتیجه کیفیت نامناسب محصول یا عدم دسترسی به آن
- خطر یا Hazard: منبع خطر و آسیب

در ارتباط با داروسازی، اگرچه ذی‌نفعان متعددی stakeholders وجود دارند، از جمله بیماران، پزشکان، دولت و صنعت، حفاظت از بیمار با مدیریت ریسک کیفیت باید در اولویت قرار گیرد. تولید و مصرف یک دارو (محصول دارویی)، از جمله اجزای آن، همیشه با مقداری ریسک همراه است. ریسک کیفیت تنها یکی از اجزای ریسک کلی است.

مهم است که درک شود کیفیت محصول باید در طول چرخه عمر دارو حفظ شود، به گونه‌ای که ویژگی‌های مهمی که کیفیت دارو را تعیین می‌کنند، با ویژگی‌هایی که در مطالعات بالینی استفاده شده‌اند، همخوانی داشته باشند.

یک رویکرد مؤثر در مدیریت ریسک کیفیت می‌تواند با ارائه راهکاری پیشگیرانه برای شناسایی و کنترل مشکلات احتمالی کیفیت در طول توسعه و تولید دارو (محصول دارویی)، کیفیت بالای محصول را برای بیمار تضمین کند. علاوه بر این، استفاده از مدیریت ریسک کیفیت می‌تواند تصمیم‌گیری‌ها را در صورت بروز مشکل کیفیت بهبود بخشد.

مدیریت ریسک کیفیت در جنبه‌های مختلف کیفیت دارویی کاربرد دارد، از جمله؛ توسعه محصول، تولید، توزیع، فرآیندهای بازرسی، ارائه مدارک و بازبینی در طول چرخه عمر:

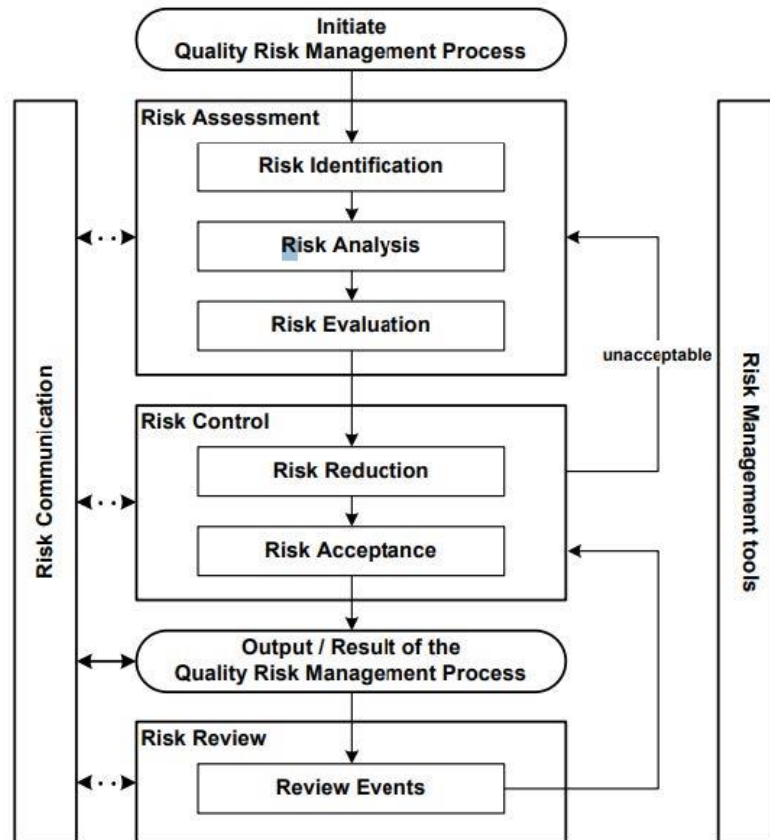
- مواد دارویی (Drug Substances)
- محصولات دارویی (Drug/ Medicinal Products)
- محصولات بیولوژیکی (Biological Products)

این شامل استفاده از مواد اولیه، حلال‌ها، اجزای جانبی Excipients، بسته‌بندی و مواد برجسب‌گذاری در محصولات دارویی و محصولات بیولوژیکی و بیوتکنولوژیک نیز می‌شود.

♦ دو اصل اساسی مدیریت ریسک کیفیت:

۱. ارزیابی ریسک کیفیت باید بر پایه دانش علمی باشد و در نهایت با هدف حفاظت از بیمار مرتبط شود.
۲. سطح تلاش، رسمیت و مستندسازی فرآیند مدیریت ریسک کیفیت باید متناسب با سطح ریسک باشد.

ریسک‌های متعددی مثل آلودگی ویال تزریقی یا اتفاقات مختلف در بسته بندی ثانویه مثل تخریب یا خراش و... وجود دارند. سطح تلاش و مستندسازی وابسته به سطح ریسک متفاوت است.



پروسه مدیریت ریسک یک فرآیند سیستماتیک هست که می‌تواند شامل ارزیابی، کنترل، ارتباط و بازیابی ریسک‌های مرتبط با کیفیت دارو یا محصول در بازه عمر محصول باشد. این پروسه یک کار تیمی و بین رشته‌ای می‌باشد.

♦ Initiating a quality risk management process

مدیریت ریسک کیفیت باید شامل فرآیندهای سیستماتیک باشد که برای هماهنگی، تسهیل و بهبود تصمیم گیری علمی مبتنی بر ریسک طراحی شده‌اند. مراحل ممکن برای شروع و برنامه ریزی فرآیند مدیریت ریسک کیفیت ممکن است شامل موارد زیر باشد:

۱. تعریف مسئله و/یا سؤال ریسک: شامل مفروضات مرتبط و شناسایی پتانسیل ریسک.
۲. جمع آوری اطلاعات و داده‌های زمینه ای: اطلاعات مربوط به خطر احتمالی، آسیب یا تأثیر بر سلامت انسان که برای ارزیابی ریسک مرتبط است.
۳. شناسایی رهبر و منابع لازم: تعیین فرد مسئول و منابع مورد نیاز برای اجرای فرآیند.
۴. تعیین جدول زمانی، خروجی‌ها و سطح مناسب تصمیم‌گیری: مشخص کردن زمان بندی، نتایج مورد انتظار و سطح تصمیم گیری مناسب برای فرآیند مدیریت ریسک.

♦ ارزیابی ریسک (Risk assessment)

شامل ۳ مرحله شناسایی، تحلیل و آنالیز و ارزیابی

وقتی ریسک مورد نظر به خوبی تعریف شده باشد، ابزار مناسب مدیریت ریسک و نوع اطلاعات لازم برای پاسخ به سوال ریسک راحت تر قابل شناسایی خواهد بود. ارزیابی ریسک کیفی با تعریف دقیق یک مسئله یا سوال ریسک آغاز می شود. سه سوال بنیادی برای ارزیابی ریسک عبارت است از:

۱. چه چیزی ممکن است اشتباه پیش برود؟
۲. احتمال وقوع آن چقدر است؟
۳. پیامدهای آن چه خواهند بود؟

← شناسایی ریسک، استفاده سیستماتیک از اطلاعات برای شناسایی خطرات مربوط به سوال ریسک یا شرح مشکل است. شناسایی ریسک به سوال "چه چیزی ممکن است اشتباه پیش برود می پردازد؟"

← تحلیل ریسک یعنی تخمین ریسک های مرتبط با خطرات شناسایی شده، با توجه به احتمال وقوع و شدت پیامدها.

← ارزیابی ریسک یعنی مقایسه ریسک های شناسایی و تحلیل شده با معیارهای قابل قبول.

در ارزیابی ریسک موثر، استحکام داده ها (Data robustness) مهم است، زیرا کیفیت داده ها کیفیت خروجی ارزیابی را تعیین می کنند. و منابع عدم قطعیت نیز تعیین می شوند و از آن داده های لازم را استخراج می کنیم.

خروجی ارزیابی ریسک می تواند عددی (کمی) به صورت risk score یا توصیفی (کیفی) باشند و از واژه هایی مثل زیاد، کم یا متوسط استفاده می شود.

♦ مدیریت ریسک (Risk control)

کنترل ریسک شامل تصمیم گیری برای کاهش و/ یا پذیرش ریسک ها است. هدف کنترل ریسک کاهش ریسک تا سطح قابل قبول است. میزان تلاش برای کنترل ریسک باید متناسب با اهمیت ریسک باشد. تصمیم گیرندگان ممکن است از فرآیندهای مختلف، از جمله تحلیل هزینه-فایده، برای تعیین سطح بهینه کنترل ریسک استفاده کنند.

کنترل ریسک ممکن است بر سؤالات زیر تمرکز کند:

۱. آیا ریسک بالاتر از سطح قابل قبول است؟
۲. چه اقداماتی برای کاهش یا حذف ریسک می توان انجام داد؟
۳. تعادل مناسب بین منافع، ریسک ها و منابع چیست؟
۴. آیا کنترل ریسک، ریسک های جدیدی ایجاد می کند؟

کاهش ریسک بر فرآیندهایی تمرکز دارد که برای کاهش یا اجتناب از ریسک کیفیت هنگامی که بالاتر از سطح قابل قبول باشد، انجام می شوند. این اقدامات می توانند شامل کاهش شدت پیامدها، کاهش احتمال وقوع و افزایش قابلیت شناسایی خطرات باشند. پذیرش ریسک یعنی تصمیم برای پذیرفتن یک ریسک. در این مرحله تصمیم گرفته می شود که ریسکی خاص، در سطح فعلی اش، قابل قبول است و نیازی به اقدام بیشتر نیست.

← Residual risk: ریسکی است که پس از انجام اقدامات کنترل و کاهش، هنوز باقی می ماند.

نتایج فرآیند مدیریت ریسک باید به طور مناسب مستندسازی و اطلاع رسانی شود. خروجی یا نتیجه ی فرآیند مدیریت ریسک کیفیت، شامل مستندات، تصمیمات و اقدامات حاصل از ارزیابی، کنترل، پذیرش و ارتباط ریسک است.

♦ ارتباطات ریسک (Risk Communication)

ارتباط ریسک عبارت است از به اشتراک گذاری اطلاعات مربوط به ریسک و مدیریت آن بین تصمیم گیرندگان و سایر افراد یا گروه ها. در هر مرحله از فرآیند مدیریت ریسک ارتباطات ممکن است بین طرف های مختلف اتفاق بیفتد و لازم نیست برای هر پذیرش ریسک، ارتباط رسمی برقرار شود. بین صنعت و نهادهای نظارتی، ارتباط در مورد تصمیمات مدیریت ریسک کیفیت معمولاً از طریق کانال های موجود و مطابق با قوانین و راهنماهای رسمی انجام می شود.

♦ Risk review

مدیریت ریسک باید بخشی مستمر و همیشگی از فرایند مدیریت کیفیت باشد. باید سازوکاری برای بازبینی و پایش رویدادها or Review Mechanism Monitoring در سیستم ایجاد شود. خروجی ها و نتایج حاصل از فرآیند مدیریت ریسک باید در فواصل زمانی مشخص و در صورت کسب دانش یا تجربه جدید بازنگری شوند تا اطمینان حاصل شود تصمیمات قبلی همچنان معتبر هستند.

تناوب بازبینی ریسک باید بر اساس سطح ریسک تعیین گردد. همچنین در طی بازبینی ریسک ممکن است لازم باشد تصمیمات مربوط به پذیرش ریسک Acceptance Risk مجدداً مورد ارزیابی قرار گیرند.

♦ Risk management methodology

مدیریت ریسک کیفی از یک رویکرد علمی و عملی در تصمیم گیری پشتیبانی می کند. یعنی تصمیم ها نباید بر اساس حدس یا تجربه شخصی باشند؛ بلکه باید با تکیه بر داده ها، تحلیل منطقی و روش های علمی گرفته شوند. این فرآیند، روش هایی مستند، شفاف و قابل تکرار برای انجام مراحل مدیریت ریسک کیفیت ارائه می دهد، بر اساس دانش روز درباره ی احتمال وقوع Probability، شدت پیامد Severity و در برخی موارد قابلیت شناسایی Detectability انجام شود. استفاده از فرم های استاندارد Template Assessment Risk در سیستم کیفیت شرکت باید انجام شود.

مثال: در کنترل آلودگی محیطی اتاق تمیز - احتمال آلودگی: زیاد/ اگر فیلترها قدیمی باشند، شدت پیامد: بالا (چون باعث آلودگی محصول تزریقی می شود)./ قابلیت شناسایی: متوسط (ممکن است در آزمایش میکروبی دیده شود ولی نه فوراً) این داده ها در فرم مستند می شوند و همه می توانند تصمیم نهایی را دنبال کنند.

به طور سنتی، ریسک های مربوط به کیفیت معمولاً به صورت غیررسمی ارزیابی و مدیریت می شدند (بر اساس تجربیات، مشاهدات یا رویه های داخلی).

ابزارهای مدیریت ریسک باید متناسب با نوع فرآیند یا محصول دارویی تنظیم شوند. استفاده ی ترکیبی از ابزارها انعطاف پذیری ایجاد می کند و به کاربرد مؤثرتر اصول مدیریت ریسک کیفیت کمک می کند. میزان دقت و رسمیت در اجرای مدیریت ریسک کیفیت باید متناسب با سطح دانش موجود و میزان پیچیدگی و/یا بحرانی بودن مسئله ای باشد که باید به آن پرداخته شود.

مثال: در ارزیابی ریسک برای محصول استریل، تمرکز روی آلودگی میکروبی است، اما برای قرص خوراکی ممکن است تمرکز روی یکنواختی وزن و مقدار ماده مؤثره باشد. بنابراین ابزارهایی مثل HACCP برای فرآیندهای استریل مفیدترند، در حالی که FMEA برای کنترل فرآیندهای مکانیکی مناسب تر است.

استفاده ی مناسب از مدیریت ریسک کیفیت، جایگزین تعهد صنایع به رعایت قوانین و مقررات نمی شود. با این حال، مدیریت ریسک کیفیت مؤثر می تواند به تصمیم گیری بهتر و آگاهانه تر کمک کند، به نهادهای نظارتی Regulators اطمینان بیشتری بدهد که شرکت توانایی کنترل ریسک ها را دارد، و حتی ممکن است بر میزان و شدت نظارت مستقیم سازمان های نظارتی تأثیر بگذارد.

آموزش کارکنان صنعت و سازمان های نظارتی در زمینه ی فرایندهای مدیریت ریسک کیفیت باعث افزایش درک مشترک، شفافیت در تصمیم گیری و بالا رفتن اعتماد به نتایج مدیریت ریسک می شود. مدیریت ریسک کیفیت باید در عملیات موجود ادغام شود و به شکل مناسب ثبت و نگهداری گردد.

Risk management methodology ❖

- Basic risk management facilitation methods
- Flowcharts;
- Check Sheets;
- Process Mapping;
- Cause and Effect Diagrams (also called an Ishikawa diagram or fish bone diagram)

Flowcharts ♦

نمایش گام به گام یک فرآیند تولید، کنترل کیفیت، یا توزیع دارو. نمودار جریان از فرایند، مواد، پرسنل باهم در یک فلوچارت در واقع توضیح گرافیکی آنچه اتفاق می افتد. کمک به شناسایی نقاط بحرانی و مراحل حساس.

هدف: فهم کامل فرآیند قبل از تحلیل ریسک-یافتن گلوگاهها، نقاط بالقوه خطا و وابستگیها.

کیفی، ولی پایه ای برای تحلیل های بعدی مانند FMEA یا HAZOP.

ساده و بصری، کمک به آموزش و ارتباط تیمی.

Check Sheets ♦

ثبت و جمع آوری داده ها به شکل سازمان یافته-عوامل و پارامترهای مرتبط با یک فرایند در نظر گرفته می شود.

مشاهده الگوها و شناسایی مشکلات تکرار شونده.

کیفی (ثبت نوع خطا) یا کمی (تعداد رخدادها)

می توان از چک لیست های بازرسی بهره برد. کمک به درک زمینه ریسک، شناسایی و گروه بندی ریسک تخصص بالایی جهت درک مشترک در بین ذی نفعان نیاز ندارد.

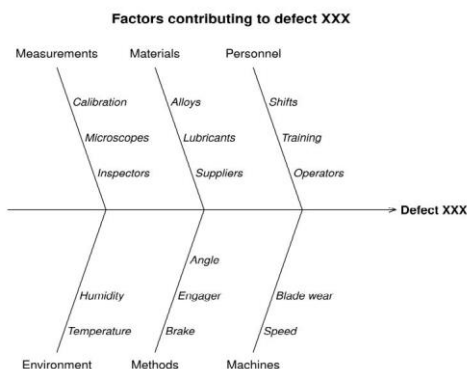
Cause and Effect Diagrams (Ishikawa / Fishbone Diagram) ♦

شناسایی و دسته بندی علل احتمالی یک مشکل یا ریسک خاص / کمک به تحلیل ریشه ای مشکلات / Analysis Cause Root / مشخص کردن تمام عوامل مؤثر بر یک مشکل و جلوگیری از تکرار آن

نمودار گرافیکی کیفی می باشد.

نمودار یک ستون اصلی دارد که به مشکل Effect اشاره می کند، و استخوان های فرعی که دسته های علت ها هستند.

۶ عامل تاثیر گذار را بررسی میکند شامل: عوامل محیطی - تجهیزات و دستگاه ها - نیروی انسانی - روش ها و فرایندها - مواد و معرف ها- اندازه گیری/آزمون



♦ Failure Mode Effects Analysis (FMEA)

FMEA (آنالیز حالت شکست و اثر آن) بر اساس استاندارد روشی است برای شناسایی حالت های بالقوه خرابی در یک فرآیند یا محصول و بررسی اینکه این خرابی ها چه اثری روی نتیجه نهایی یا عملکرد محصول خواهند داشت. این روش نیاز دارد که فهم خوبی از فرآیند و محصول وجود داشته باشد و به صورت تیمی انجام می شود، ساختارمند و قابلیت مستند سازی جهت ارائه به سازمان را دارد.

FMEA باعث می شود یک فرآیند پیچیده را به بخش های قابل مدیریت تقسیم کنیم.

کاربردهای اصلی: کمک به اولویت بندی ریسک ها- پایش اثربخشی اقدامات کنترلی- مناسب برای اجرای CAPA- قابل استفاده برای: تجهیزات، تأسیسات، عملیات تولید، روش ها و دستورالعمل های کاری (سوال امتحانی احتمالی)

نیمه کمی Quantitative-Sem

Failure Mode Effects Analysis (FMEA)

RPN = Risk Priority Number

$RPN = S \times O \times D$

Severity (S) - Occurrence (O) - Detection (D)

Failure Mode چه چیزی ممکن است خراب شود؟	Effect اثر - روی محصول/بیمار	Cause - علت	S	O	D	RPN
عدم کالیبراسیون صحیح دستگاه پرکن	دوز کمتر یا بیشتر ← اثربخشی کم یا سمیت	نداشتن برنامه کالیبراسیون	8	5	6	240
آلودگی ویال ها قبل از درب گذاری	عفونت برای بیمار	نقص در سیستم HVAC	10	3	4	120

♦ Fault Tree Analysis (FTA)

FTA آنالیز درختی خطا یک ابزار تحلیلی و تصویری برای بررسی اینکه چرا یک خطا رخ داده است. در این روش، ما از نتیجه (مشکل/خرابی) شروع می کنیم و به عقب برمی گردیم تا تمام دلایل احتمالی آن را پیدا کنیم. بعد از رخداد برای یافتن روابط علت و معلولی

تحلیل از بالا به پایین Analysis Down-Top

کاربرد: شناسایی ریشه اصلی خرابی- جلوگیری از تکرار خطا مخصوص CAPA و Investigation Deviation - بررسی اثر همزمان چند علت خروجی FTA یک نمودار درختی؛ خرابی اصلی Event Top در باعای نمودار قرار می گیرد. دالایل مستقیم زیر آن رسم می شوند. دلایل فرعی تر در سطوح پایین تر اضافه می شوند.

ارتباطها با گیت های منطقی نشان داده می شوند: AND یا OR

♦ Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP)

HACCP (آنالیز هزارد و کنترل نقاط بحرانی) یک ابزار سیستماتیک، فعال Proactive و پیشگیرانه برای تضمین کیفیت، قابلیت اطمینان و ایمنی محصول است. کاربرد در کنترل ایمنی و کیفیت در محصول

این روش با استفاده از اصول علمی و فنی، خطرات بالقوه در طراحی و توسعه، تولید و استفاده از محصول را شناسایی، ارزیابی و کنترل می کند. HACCP برای شناسایی و مدیریت خطرات مرتبط با خطرات فیزیکی، شیمیایی و بیولوژیکی (از جمله آلودگی میکروبیولوژیکی) مورد استفاده قرار گیرد. HACCP زمانی بیشترین کاربرد را دارد که درک محصول و فرآیند به اندازه کافی جامع باشد تا از شناسایی نقاط کنترل بحرانی پشتیبانی کند.

HACCP شامل ۷ مرحله اصلی است:

۱. انجام تحلیل خطر و شناسایی اقدامات پیشگیرانه در هر مرحله از فرآیند
۲. تعیین نقاط کنترل بحرانی CCP (ها)
۳. تعیین حدهای بحرانی Critical Limits
۴. ایجاد سیستم پایش نقاط کنترل بحرانی
۵. تعیین اقدامات اصلاحی برای زمانی که شرایط بحرانی رعایت نشود.
۶. ایجاد سیستم صحت گذاری Verification برای اطمینان از اثربخشی HACCP
۷. ایجاد سیستم ثبت و مستندسازی کامل

مرحله	توضیح	مثال
۱. Hazard Analysis	خطرات بالقوه هر مرحله بررسی می شود	احتمال آلودگی میکروبی هنگام فیلتر استریل
۲. تعیین CCP	نقطه ای که کنترلش حیاتی است	فیلتر ۰.۲۲ μm در محلول تزریقی
۳. تعیین Critical Limits	مقدار یا شرایطی که باید رعایت شود	فشار فیلتر، سلامت ممبران، ΔP قابل قبول
۴. پایش CCP	تعیین چگونه و چند بار کنترل شود	تست یکپارچگی فیلتر قبل و بعد
۵. اقدامات اصلاحی	اگر حد بحرانی نقض شود چه کنیم	توقف بیج، بررسی خط، تکرار فیلتراسیون
۶. صحت گذاری	اثبات اینکه HACCP مؤثر است	ممیزی، چک لیست، Trending نتایج میکروبی
۷. مستندسازی	ثبت دقیق برای اثبات کنترل	فرم های HACCP Trend، Batch Record

♦ Hazard and Operability Analysis (HAZOP)

Hazard and Operability Analysis (آنالیز عملکرد خطا) بر این نظریه استوار است که رویدادهای خطرناک نتیجه انحراف از شرایط طراحی یا عملکرد مورد نظر هستند. این روش یک تکنیک سیستماتیک و گروه محور با تکنیک بارش فکری است که با استفاده از کلمات راهنما (Guide Words) به شناسایی خطرات و انحرافات می پردازد. معمولاً توسط یک تیم چند تخصصی انجام می شود. در فرآیندهای تولید، از جمله تولید و فرمولاسیون برون سپاری شده و همچنین تأمین کنندگان بالادستی، تجهیزات و امکانات مواد اولیه و محصول نهایی اعمال شود. کیفی Qualitative بر روی پارامترهای فرآیندی مثل: دما، فشار، جریان، pH، آلودگی، غلظت اعمال می شوند تا انحرافات احتمالی از طراحی یا شرایط نرمال شناسایی شوند.

خروجی لیست خطرات + پیشنهادهای کنترل

فرآیند را به بخش های کوچک (Nodes) تقسیم می کنیم. در این روش، کلمات راهنما مانند: NO عدم، More بیشتر، Less کمتر، Other Than غیر از، Part of بخشی از

مثال HAZOP حل کردن پودر ماده مؤثره API در مخزن اختلاط

اقدام کنترلی	پیامد	علت احتمالی	انحراف	Guide-word	پارامتر
نصب Alarm و Interlock کالیبراسیون سنسورها	تخریب ماده مؤثره، تشکیل ناخالصی	خرابی سنسور یا هیتر	دما بیش از حد بالا می رود	More	دما
دوره ای روی PM همزن	عدم یکنواختی محصول ← حل نشدن کامل	روتور قفل شده	هم زدن کافی انجام نمی شود	Less	اختلاط

ماده افزودنی	Other Than	افزودن نمک اشتباه	خطای اپراتور	تغییر pH ← ناپایداری محصول	بررسی ۲ اپراتور + بارکد خوانی مواد
حجم حلال	No	حلال اضافه نشده	خطای توالی دستور کار	عدم حل شدن ← غلظت بسیار بالا	چک لیست پیش از شروع فرآیند

Supporting Statistical Tools ♦

ابزارهای آماری می‌توانند از مدیریت ریسک کیفیت پشتیبانی کرده و آن را تسهیل کنند. این ابزارها به ارزیابی مؤثر داده‌ها، تعیین اهمیت و معناداری نتایج و تصمیم‌گیری دقیق‌تر کمک می‌کنند.

- Control Charts
- Design of Experiments (DOE)
- Histograms
- Pareto Charts

• حوزه‌های کاربرد QRM در سیستم کیفیت دارویی

۱. تعیین نیاز به مستندسازی (SOP, Guidelines)
۲. برنامه ریزی و ارزیابی اثربخشی آموزش
۳. تحلیل و تصمیم‌گیری در موارد انحراف، شکایت، CAPA و OOS
۴. تعیین فراوانی و دامنه ممیزی‌ها داخلی و تأمین‌کنندگان
۵. بازنگری دوره‌ای محصول (PQR)
۶. Change Control و ارزیابی تأثیر تغییرات
۷. پشتیبانی از بهبود مستمر در کل چرخه عمر محصول

• کاربرد در عملیات نظارتی و بازرسی Regulatory Operations & Inspection Activities

۱. برنامه ریزی تعداد و شدت بازرسی‌ها
۲. ارزیابی اهمیت نقص‌های کیفیت و احتمال Recall
۳. تصمیم‌گیری در مورد پیگیری‌های پس‌بازرسی
۴. بررسی اطلاعات ارائه شده توسط شرکت‌ها development files
۵. ارزیابی تأثیر تغییرات و Variation
۶. تسهیل ارتباط ریسک بین ارزیابان و بازرسان مثل Parametric Release

• کاربرد در توسعه محصول و فرآیند Pharmaceutical Development

۱. طراحی محصول و فرآیند با قابلیت عملکرد ثابت و قابل اعتماد ICH Q8
۲. شناسایی Critical Quality Attributes (CQAs) و Critical Process Parameters (CPPs)
۳. انتخاب و ارزیابی ویژگی‌های مواد اولیه و بسته‌بندی
۴. تعیین Specification ها و حدود کنترلی
۵. کاهش و کنترل واریانس کیفیت
۶. بررسی نیاز به مطالعات Bioequivalence, Stability, Scale up

۷. تعریف و استفاده از Design Space

• کاربرد در تأسیسات، تجهیزات و سیستم های پشتیبان Facilities, Equipment Utilities

۱. طراحی Layout جهت جریان مناسب مواد و افراد
۲. انتخاب سیستم های HVAC, آب، گازها، هوای فشرده
۳. تصمیم گیری بین تجهیزات باز یا بسته / اتاق تمیز یا ایزولاتور
۴. تعیین نیاز به Dedicated Equipment برای محصولات پرخطر
۵. برنامه ریزی Preventive Maintenance و Calibration
۶. Cleaning Validation و تعیین حدود باقی مانده مجاز
۷. ارزیابی و Computer System Validation (CSV)

• تولید Manufacturing

۱. کنترل نقاط بحرانی فرآیند CPPs & CQAs
۲. استفاده از HACCP, HAZOP, FMEA در خطوط تولید
۳. تعیین فرکانس نمونه برداری و بازرسی در حین تولید
۴. کنترل و کاهش Cross contamination
۵. الزامات In process controls (IPQC) و برنامه های پایش
۶. شناسایی و مدیریت انحرافات و CAPA

• آزمایشگاه و کنترل کیفیت Quality Control

۱. انتخاب روش های آزمون و حدود پذیرش
۲. Frequency تست های تأیید و Verification
۳. مدیریت OOS, OOT, Trending
۴. ارزیابی اعتبار روش های تحلیلی Validation



WHO، FDA، EMA، ICH، PIC/S و ... همه منتشر کننده گایدلاین های بین المللی برای بهبود و حفظ کیفیت فرآورده های دارویی هستند، این گایدلاین ها در کلیات شباهت قابل توجهی به هم داشته و غالب تفاوتشان مرتبط با جزئیات و مقدار توضیح دادن در رابطه با هر موضوع است. (مثلا تو یکی کامل تر توضیح داده یه مساله رو و تو اون یکی صرفا یه اشاره کلی کرده. اما اصل موضوع خیلی متفاوت نیست).

سازمان رگولاتوری هر کشور از یک سری از این گایدلاین های بین المللی برای برقراری استاندارد در محصولات دارویی استفاده میکند. سازمان غذا و دارو ایران عضو PICS است و از گایدلاین های GMP منتشر شده در آن پیروی میکند علاوه بر آن ، در مواردی ممکن است از گایدلاین های دیگر نیز استفاده کنیم.

!! (این پاراگراف به صورت کامل پاسخ کوئیز کلاسی بود.) هر شرکت دارویی یک واحد تحت عنوان Quality Assurance (QA) یا تضمین کیفیت دارد که Head اون واحد معمولا مدیر عامل (senior management) یا مسئول فنی شرکت است که مسئولیت اصلی را برای کیفیت فرآورده بر عهده دارد. (البته که فعالیت و آموزش درست تمامی پرسنل برای ایجاد کیفیت لازمه) . واحد QA سیستمی تحت عنوان Pharmaceutical Quality System (PQS) را طراحی و اجرا میکند تا کیفیت لازم برقرار شود.

تعریف کیفیت: فرآورده با کیفیت فرآورده ایست که ۱- برای intended use ای که برایش تعریف شده مناسب است.

۲- بر اساس الزامات تعریف شده در CTD و پروانه تولیدش ساخته شده است. (میدونیم که کیفیت باید در تمامی مراحل تولید و انبارش و توزیع و ... وجود داشته باشه). پس مهمه که ما با چه توزیع کننده ها و چه تامین کننده هایی قرارداد میبندیم.

۳- ما کیفیت را برقرار میکنیم که مطمئن باشیم آسیبی از محصول به افراد نمیرسد و Safe است.

برای برقراری کیفیت باید به دو پارت مهم توجه کنیم:

(۱) استاندارد های GMP (Good Manufacturing Practices)

(۲) کنترل کیفیت QC (Quality Control)

♦ در یک کارخانه دارویی همه چیز باید Documented باشد (مهمه که بدونیم در تولید هر بچ دقیقا چه اتفاقی افتاده). و هر چند وقت یک بار باید Effectiveness فرایند ها بررسی و monitor شود. (میخوایم مطمئن شیم که در طول زمان و علی رغم تغییرات اتفاق افتاده کیفیت همچنان حفظ شده و همواره برقراره).

۴ جزء اصلی quality management: (اینم سوال کوئیز بود.)

GMP – QC – PQR (Product Quality Review) – QRM (Quality Risk Management)



گفتیم که GMP های متفاوتی تو دنیا منتشر میشه (مهم تر هاش تو تصویر هست). و ما چون عضو PICS هستیم در ادامه این جلسه به بررسی و آشنایی با PICS میپردازیم.

: GMP PIC/S

در این جلسه و جلسات آینده به فصل‌های مربوط به (پرسنل، ساختمان و دستگاه‌ها و تولید) پرداخته خواهد شد.

Basic requirements of GMP : (از این جا به بعد رسماً ترجمه متن GMP تو کلاس انجام شد)

۱- تمام پروسه های تولید باید به صورت دقیق مشخص باشن تا نشان بدهد که محصولات تولیدی همواره و به صورت دائم دارای کیفیت لازم است.

۲- Critical step ها و عوامل اساسی تاثیر گذار بر کیفیت فراورده نهایی (مثل کیفیت آب و هوا و...) باید مشخص باشند و اگر تغییری در آن‌ها صورت گرفت (مثلاً هواسازها عوض شدن)، بررسی و معتبر سازی مجدد برای اثبات حفظ کیفیت ضروری است.

۳- تمام امکانات لازم برای برقراری GMP باید فراهم باشند، شامل:

- پرسنل واجد شرایط و آموزش دیده.
- فضا و ساختمان‌های کافی و مناسب برای تولید و انبارش.
- تجهیزات و دستگاه‌های مناسب و کالیبر شده.
- مواد اولیه و متریال مناسب برای هر کار (مانند ظروف بسته بندی و لیبل مناسب و ...)
- پروسه‌ها همه باید مشخص و تایید شده باشن و باید برای همه چیز دستورالعمل SOP وجود داشته باشد.
- انبارش و حمل و نقل درست و مناسب.

۴- instruction ها و دستورالعمل تمام پروسه‌ها باید به صورت شفاف، واضح و دقیق نوشته شده باشند.

۵-۶ تمام کارهایی که اپراتور حین تولید انجام میده باید با تاریخ و جزئیات ثبت شود تا در صورت وجود مشکل بتوان پیگیری درست انجام داد.

۷- هر تغییر یا انحراف قابل توجهی باید تشخیص داده شده و ثبت شود و در ادامه نیز لازم است اقدامات اصلاحی و پیشگیرانه انجام شود تا نقص برطرف شده و مجدد رخ ندهد.

۸- حتی record های توزیع نیز باید ثبت شود تا در صورت نیاز بتوان پیگیری انجام داد.

۹- سیستم عودت و recall محصول باید فراهم باشد.

۱۰- در صورت recall محصول شکایات باید به دقت بررسی شوند و علت افت کیفیت شناسایی شود و اقدامات برای جلوگیری از بروز مشکل در آینده انجام شود.

:Personnel

اصل:

تولید درست محصول فقط و فقط با تکیه بر تعداد کافی از پرسنل آموزش دیده و با تجربه که به وظایف خود آگاهان اتفاق می‌فته. (این که هر فرد وظیفه هاشو بدون با GMP مورد نیاز برای کاری که بر عهده‌اش آشنا باشه و آموزش ببینه بر عهده head تولید هستش).

نکات کلی:

۲-۱ تعداد کافی از پرسنل کاربلد برای هر بخش لازم است.

مسئولیت های هر فرد نباید به قدری زیاد باشد که ریسک به خطر افتادن کیفیت وجود داشته باشد.

۲-۲ تولید کننده باید چارت سازمانی که در آن روابط بین رؤسای تولید، کنترل کیفیت، تضمین کیفیت و مسئول فنی و ... مشخص شده، داشته باشد.

۲-۳ افراد باید وظایف مشخصی (به صورت نوشته شده) داشته باشند و باید authority لازم برای انجام آزادانه مسئولیت ها بهشان داده شود. همچنین نباید بین مسئولیت های افراد overlap به وجود بیاید .

۲-۴ دوباره راجب مسئولیت های senior management گفته که تکرار مکرراته.

Key personnel

۲-۵ مدیر تولید و مدیر کنترل کیفیت دو شخص کلیدی اند که توسط senior management منصوب میشوند. پرسنل کلیدی معمولاً به صورت full-time کار میکنند و حتماً باید از یکدیگر مجزا باشند.

درسته که این افراد همه جز افراد کلیدی هستند ولی در نهایت Qualified person(s) مسئول تأیید نهایی ریلیز دارو به بازار است (معمولاً مسئول فنی) + یکی از دو فرد کلیدی نامبرده نباید جز Qualified person(s) باشد. (در حقیقت داره میگه همیشه مدیر تولید و مدیر کنترل کیفیت دوتایی با هم مسئول ریلیز از نظر قانونی باشن، درسته که هر دو باید تأیید کنن اما از نظر قانونی یکی مسئوله)

۲-۶ وظایف مسئول فنی Qualified person:

- باید مطمئن بشه که تولید و چک و آزمایشات هر بچ بر اساس استاندارد های مورد قبول کارخانه است.
- وقتی محصولی در جایی دیگه برای شرکت ما تولید شده مسئول فنی باید مطمئن شود که تمام آنالیز های کیفی و کمی مورد نیاز برای محصول انجام شده و بر اساس استاندارد های شرکت ما مورد تأیید است.

۲-۷ وظایف مسئول تولید:

- باید با documentation مناسب اطمینان بده که محصولات بر اساس SOP موجود ساخته و نگهداری شدن و کیفیت لازم حاصل شده.
- تمام دستورالعمل‌ها باید به تأیید مسئول تولید برسن و همچنین از اجرای صحیح اون‌ها اطمینان ایجاد کنه.
- باید از record شدن همه چیز و امضا شدن اون‌ها توسط authorized person اطمینان بده.
- باید از نگهداری، شستشو، تعمیرات و چک کردن دستگاه‌ها، فضا و پرسنل مطمئن شود.
- باید از Validation صحیح پروسه‌ها، دستگاه‌ها و ... اطمینان حاصل کند.
- باید از آموزش اولیه و مستمر و دوره ای پرسنل اطمینان حاصل کند.

۲-۸ وظایف مسئول کنترل کیفیت:

- مسئول تأیید یا رد کردن مواد اولیه، مواد بسته بندی، بالک‌های دارویی، محصولات نهایی و ... است.
- اطمینان از انجام تمام آزمایش‌های لازم و ارزیابی سوابق مرتبط
- تأیید مشخصات، دستورالعمل‌های نمونه‌برداری، روش‌های آزمایش و سایر رویه‌های کنترل کیفیت
- تأیید و نظارت بر هرگونه قرارداد
- اطمینان از صلاحیت و نگهداری بخش، محل و تجهیزات خود؛
- اطمینان حاصل کردن از انجام اعتبارسنجی‌های مناسب
- اطمینان حاصل کردن از اینکه آموزش‌های اولیه و مداوم مورد نیاز پرسنل بخش انجام شده .

۲-۹ مسئول تولید و کنترل کیفیت و در صورت لزوم، رئیس تضمین کیفیت یا رئیس واحد کیفیت، عموماً مسئولیت‌های مشترکی در رابطه با کیفیت، از جمله طراحی، اجرای مؤثر، نظارت و نگهداری سیستم مدیریت کیفیت، دارند. این مسئولیت‌های مشترک ممکن است شامل موارد زیر باشد که با توجه به مقررات ملی تعیین میشود:

- مجوز رویه‌های کتبی و سایر اسناد، از جمله اصلاحات
- نظارت و کنترل محیط تولید
- بهداشت کارخانه
- اعتبارسنجی فرآیند
- آموزش
- تأیید و نظارت بر تأمین‌کنندگان مواد
- تأیید و نظارت بر تولیدکنندگان و طرف قرارداد سایر فعالیت‌های برون‌سپاری شده مرتبط با GMP
- تعیین و نظارت بر شرایط نگهداری مواد و محصولات
- نگهداری سوابق (معمولاً ۳ تا ۵ سال)
- نظارت بر رعایت الزامات رویه‌های GMP
- بازرسی، تحقیق و نمونه‌برداری، به منظور نظارت بر عواملی که ممکن است بر کیفیت محصول تأثیر بگذارند
- مشارکت در بازرسی‌های مدیریتی عملکرد فرآیند، کیفیت محصول و سیستم مدیریت کیفیت و حمایت از بهبود مستمر
- اطمینان از وجود یک فرآیند ارتباطی و ارجاع به موقع و مؤثر برای مطرح کردن مسائل مربوط به کیفیت به سطوح مدیریتی.

Training

آموزش یکی از بخش‌های بسیار مهم در GMP بوده و مسئولیت نهایی آن با Senior management است.

۲-۱۰ تولیدکننده باید برای تمام پرسنلی که وظایفشان به مناطق تولید، انبار یا آزمایشگاه‌های کنترل مربوط است (از جمله پرسنل فنی، تعمیر و نگهداری و نظافت) و برای سایر پرسنلی که فعالیت‌هایشان می‌تواند بر کیفیت محصول تأثیر بگذارد، آموزش ارائه دهد.

۲-۱۱ علاوه بر آموزش‌های اولیه در مورد تئوری و عمل سیستم مدیریت کیفیت و GMP، پرسنل تازه استخدام شده باید آموزش‌های متناسب با وظایف محوله را دریافت کنند.

آموزش‌های مداوم نیز باید ارائه شود و اثربخشی عملی آن باید به صورت دوره‌ای ارزیابی شود.

برنامه‌های آموزشی باید در دسترس باشند و توسط رئیس تولید یا رئیس کنترل کیفیت، حسب مورد، تأیید شوند. سوابق آموزشی باید نگهداری شوند.

۲-۱۲ پرسنلی که در مناطقی کار می‌کنند که آلودگی یک خطر است، مانند clean room ها یا مناطقی که با مواد بسیار فعال، سمی، عفونی یا حساسیت‌زا سروکار دارند، باید آموزش‌های ویژه دریافت کنند.

۲-۱۳ بازدیدکنندگان یا پرسنل آموزش ندیده، ترجیحاً نباید به مناطق تولید و کنترل کیفیت برده شوند. در صورت اجتناب‌ناپذیر بودن این امر، باید از قبل به آنها اطلاعات داده شود، به ویژه در مورد بهداشت شخصی و لباس‌های محافظ تجویز شده. آنها باید از نزدیک تحت نظارت باشند.

۲-۱۴ سیستم کیفیت دارویی (PQS) و تمام اقداماتی که می‌توانند اجرای آن را بهبود بخشند، باید در طول جلسات آموزشی به طور کامل مورد بحث قرار گیرند.

Personal Hygiene

۲-۱۵ برنامه‌های بهداشتی دقیقی باید تدوین و با نیازهای مختلف درون کارخانه تطبیق داده شوند. این برنامه‌ها باید شامل رویه‌های مربوط به سلامت، شیوه‌های بهداشتی و پوشش پرسنل باشند.

این رویه‌ها باید توسط هر فردی که وظایفش او را به فضاهای تولید و کنترل می‌برد، به طور دقیق درک و رعایت شوند.

برنامه‌های بهداشتی باید توسط مدیریت ترویج و در جلسات آموزشی به طور گسترده مورد بحث قرار گیرند.

۲-۱۶ همه پرسنل باید پس از استخدام تحت معاینه پزشکی قرار گیرند. مسئولیت تولیدکننده این است که دستورالعمل‌هایی وجود داشته باشد که تضمین کند شرایط بهداشتی مرتبط با کیفیت محصولات به اطلاع تولیدکننده می‌رسد.

پس از اولین معاینه پزشکی، در صورت لزوم برای کار و سلامت شخصی، معاینات دوره ای نیز باید انجام شود.

۲-۱۷ باید اقداماتی انجام شود تا حتی‌المقدور اطمینان حاصل شود که هیچ فرد مبتلا به بیماری عفونی یا دارای زخم باز در سطح بدن، در تولید محصولات دارویی مشارکت نداشته باشد.

۲-۱۸ هر فردی که وارد مناطق تولید می‌شود باید لباس‌های محافظ مناسب با عملیاتی که انجام می‌شود، بپوشد.

۲-۱۹ خوردن، آشامیدن، جویدن یا سیگار کشیدن، یا نگهداری غذا، نوشیدنی، مواد دخانی یا داروهای شخصی در مناطق تولید و انبار باید ممنوع باشد.

به طور کلی، هرگونه عمل غیربهداشتی در مناطق تولید یا هر منطقه دیگری که ممکن است محصول را تحت تأثیر منفی قرار دهد، باید ممنوع شود. (برای این دسته از امور مکان‌های مخصوصی در کارخانه‌ها در نظر گرفته می‌شود).

۲-۲۰ باید از تماس مستقیم دست‌های اپراتور با محصول در معرض تماس و همچنین با هر بخشی از تجهیزات که با محصولات در تماس است، اجتناب شود.

۲-۲۱ به پرسنل باید آموزش داده شود که از امکانات شستشوی دست درست استفاده کنند.

۲-۲۲ هرگونه الزامات خاص برای تولید گروه‌های خاصی از محصولات، به عنوان مثال فرآورده‌های استریل، در پیوست‌ها آمده است.

(این بخش از GMP-WHO آورده شده است.) Personal Hygiene (Additional items)

- همه پرسنل، قبل و در حین استخدام، در صورت لزوم، باید تحت معاینات پزشکی قرار گیرند. پرسنلی که بازرسی چشمی انجام می‌دهند نیز باید معاینات دوره‌ای چشم انجام دهند و مستندات معاینات موجود باشد.
- همه پرسنل باید در مورد شیوه‌های بهداشت شخصی آموزش ببینند. همه افراد مرتبط با فرآیندهای تولید باید سطح بالایی از بهداشت شخصی را رعایت کنند.
- باید به پرسنل دستور داده شود که قبل از ورود به مناطق تولید، دست‌های خود را بشویند.
- علائم مربوط به شستشو دست و ... باید در مکان مناسب نصب و دستورالعمل‌ها رعایت شوند.
- باید از تماس مستقیم دست‌های اپراتور با مواد اولیه، مواد بسته‌بندی اولیه و محصول واسطه‌ای یا فله‌ای جلوگیری شود.
- برای اطمینان از محافظت محصول در برابر آلودگی، پرسنل باید از پوشش‌های تمیز بدن متناسب با وظایفی که انجام می‌دهند، از جمله پوشش مناسب مو، استفاده کنند.
- لباس‌های استفاده شده، در صورت قابل استفاده مجدد بودن، باید در ظروف دربسته جداگانه نگهداری شوند تا به درستی شسته و در صورت لزوم ضدعفونی یا استریل شوند.
- رویه‌های بهداشت شخصی، از جمله پوشیدن لباس‌های محافظ، باید برای همه افرادی که وارد مناطق تولید می‌شوند، چه کارمندان موقت یا تمام وقت یا غیر کارمندان، مانند پیمانکاران، بازدیدکنندگان، مدیران ارشد و بازرسان، اعمال شود.

پوشش کلاس A/B :



- پوشش سر باید کاملاً مو، ریش و سبیل را بپوشاند.
- گردن باید پوشانده شود.
- استفاده از ماسک صورت برای جلوگیری از ریزش قطرات دهانی ضروری است.
- دستکش استریل عاری از پودر استفاده شود.
- پاپوش استریل یا کاملاً ضدعفونی شده استفاده شود.
- پاچه شلوار و سر آستین‌ها باید در پاپوش و دستکش قرار گیرد.
- لباس‌ها نباید از جنسی باشد که فیبر یا ذره ایجاد کند و همچنین باید ذرات به وجود آمده از بدن فرد را نیز نگه دارد.
- محل تعویض لباس باید مجزا از بخش تولید باشد.

Premises & Equipment

در مرحله اول برای تاسیس کارخانه داروسازی محل تاسیس باید از لحاظ الاینده های محیطی safe باشد. فضا های موجود در کارخانه باید وسعت متناسب با فعالیت مد نظر داشته باشند. نکته بعدی این است که بخش های مختلف باید به صورت دوره ای تعمیر و نگهداری شوند و این تعمیر نباید باعث تغییر quality فرآورده ما شود همچنین نور، حرارت، تهویه و رطوبت فضا ها از اصول مهمی هستند که نیاز به مانیتورینگ دائم دارند.

- طراحی ساختمان:

طراحی به گونه ای که مانع ورود حشرات و حیوانات شود

یکی از نکات مورد توجه در طراحی ساختمان دسترسی به فضای تولید و انبار و آزمایشگاه است. در واقع طراحی باید به گونه ای باشد که دسترسی به این فضاها محدود باشد و توسط مسیر هایی از بخش هایی که عبور و مرور زیاد دارند جدا شده باشند.

- انواع فضاهای موجود در کارخانه داروسازی: فضای تولید – آزمایشگاه – انبار – استراحت پرسنل

- فضای تولید:

در این فضا cross-contamination حائز اهمیت است. برای برخی از محصولات (مثل آنتی بیوتیک، فرآورده های بیولوژیک، داروهای potent و هورمونی، داروهای سایتوتوکسیک و حساست زا) ها برای جلوگیری از الودگی فضای تولید یا حتی ساختمان کاملاً جدا در نظر گرفته میشود و خطوط تولید مشترکاً برای فرآورده های مختلف استفاده نمیشوند. برای برخی دیگر از فرآورده ها ممکن است بعد از کلینینگ مناسب محصول b بعد از a توسط دستگاه های مشترک تولید شوند. Risk assessment اینجا برای تصمیمگیری به ما کمک میکند. اگر قرار به تولید فرآورده های مختلف در یک فضا باشد باید cleaning validation انجام شود. طبیعتاً از خطوط دارویی برای تولید فرآورده ارایشی یا حتی مکمل (در برخی از اصول سختگیرانه) استفاده نمیشود.

در فضای تولید اتاق های مختلفی وجود دارند که ترتیب آنها مهم است. (برای مثال ۱- توزین ۲- میکسینگ ۳- فیلینگ ۴- پرس) این ترتیب مطابق مراحل کار و سطوح تمیزی اتاق هاست (class d در خارجی ترین بخش قرار میگیرد)

اتاق ها و فضا ها باید وسعت کافی داشته باشند همچنین مهم است که برای آزمایش های in process و برای نگهداری و قرنطینه مواد فضای مناسب در نظر گرفته شود.

- ویژگی های سقف و دیوار:

تمام سطوح باید فاقد درز و گوشه و تیزی باشند و محل اتصال سطوح به صورت منحنی باشد. جنس این سطوح باید از اپوکسی و موادی باشد که راحت تمیز شوند، مقاوم در برابر مواد شوینده باشند و ایجاد پارتیکل نکنند.

airlock باید در اتاق ها هم برای متریال و هم برای پرسنل در نظر گرفته شود.

نور اتاق ها باید کافی باشد و توسط لامپ با اتصال یک سره به سقف تامین شود تا خود عامل الودگی نشود.

دسترسی برای تعمیر و نگهداری و مانیتورینگ دوره ای لامپ، فیلتر ها و دریچه ها باید در بیرون اتاق ممکن باشد بنابراین مهم است که این موارد از فضای خارج اتاق accessible باشند.

پنجره های موجود برای تامین نور باید بدون لبه و فاقد درب کشویی باشند و باز نیز نمیشود طبیعتاً! کلید برق نیز ممکن است داخل یک جعبه مجزا قرار گیرد و پریز و کلید معمول در این فضا ها دیده نمیشود. لوله ها باید در فضاهای پایین باشد تا راحت تمیز شود. چاه تخلیه فاضلاب در فضای c و d باید با تعداد محدود با شیب مناسب بدون لبه و برآمدگی باشد . (این مورد در محیط a و b دیده نمی‌شود)



نمایش سطوح صاف و همسطح بودن دیوار با پنجره، با روشنایی و با درب

*چندتا از سوالات امتحان حتما از cross-contamination است.

• ویژگی های اتاق توزین:

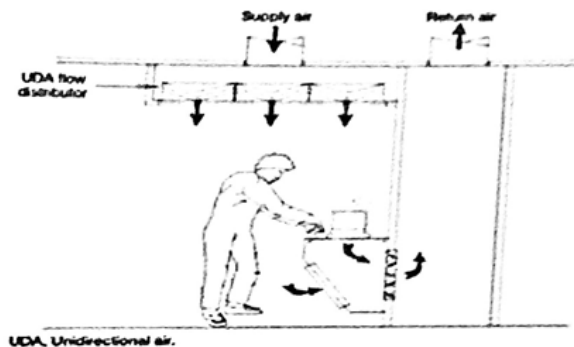
محل قرار گیری ممکن است در انبار یا بخش تولید باشد.

رطوبت، دما، نور و ونتیلیشن در این اتاق مهم است زیرا از دلایل cross-contamination تولید dust در اتاق توزین است.

هود: جریان هوا یک طرفه باشد (از بالا وارد و از سمت دیگر خارج شود و به سمت صورت اپراتور نباشد)

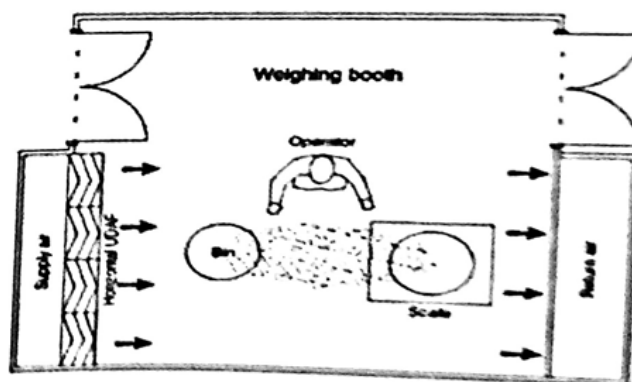
ترازو: روی میز مشبک در مسیر جریان هوای هود

- مثال: حفاظت اپراتور: گرد
بوجود آمده در محل توزین
بلافاصله از طریق سطح میز
سوراخ دار مکیده می شود لذا
اپراتور از تنفس گرد و غبار
محافظت می شود.
- اما در همان زمان محصول از
طریق جریان هوای یک جهته
حفاظت می شود.



شکل ۳-۱۴ وضعیت ترازو و میز مشبک و سوراخ دار میز ترازو و عدم سد در مقابل UDAF.

- محل ایستادن اپراتور نسبت به منبع
ایجاد گرد باید مشخص شود تا
اطمینان حاصل شود که اپراتور در
مسیر جریان هوا نبوده و سبب آلودگی
محصول نمی شود.



از لحاظ جنس این بخش نیز مانند سایر بخش هاست و ورود خروج افراد در این بخش نیز کنترل شده است ایرلاک پرسنل و مواد موجود است. سطوح این بخش باید صاف و صیقلی بدون وجود گوشه باشند تا از تجمع ذره و آلودگی جلوگیری شود و فضا قابل شستشو باشد.

در صورت توزین مواد سیتوتوکسیک ترازو زیر ایزولاتور قرار میگیرد. و پوشش فرد نیز باید متناسب با میزان سیتوتوکسیسیته مواد باشد.

گرد و غبار (dust) در مراحل مختلفی مثل میکسینگ، توزین و بسته بندی تولید میشود اما مهم ترین محل ان اتاق توزین است. طبیعتاً ترتیب اتاق ها به ترتیب مراحل تولید است.

• خطوط بسته بندی:

بعضی محصولات ممکن است فضای کاملاً جدا و مختص به خود را داشته باشند اما برخی دیگر در محیط یکسان با فاصله زمانی و بعد از پاک سازی بسته بندی میشوند. به طور کلی اینجا نیز به حداقل رساندن cross-contamination هدف ما است.

IPQC = in process quality control در فضای تولید است. اینجا هم دارای اتاق مجزا است و ورود و خروج به آن کنترل میشود.

• انبار:

دارای فضای کافی برای انواع مواد اولیه - مواد ریجکت/ریکال شده - محصولات نهایی و ... باشد.

رعایت good storage practice (همون کنترل افراد/رطوبت/نور)

فضا تمیز و خشک با رطوبت مناسب باشد و دوره ای چک شود.

بشکه ها قبل ورود به فضای انبار تمیز شوند.

مواد در قرنطینه باید با لیبل مناسب مشخص شوند که چه وضعیتی دارند (پاس/ریجکت)

فضای سمپلینگ برای مواد اولیه باید جدا باشد.

فضای ترکیبات ریجکت یا ریکال شده نیز جدا شده باشد.

مواد potent یا cytotoxic مثل مواد رادیواکتیو و مخدر ها باید در مکان امن و استاندارد و جداسازی شده نگهداری شوند.

ماده بسته بندی و لیبلینگ چاپ شده نیز باید فضای نگهداری جدا داشته باشه و میزان باقی مانده امحا شوند. طبیعتا صحیح بودن اطلاعات لیبل نیز مهم است.

Storage Areas

3.18. Storage areas should be of sufficient capacity to allow orderly storage of the various categories of materials and products: starting and packaging materials, intermediate, bulk and finished products, products in quarantine, released, rejected, returned or recalled.

3.19. Storage areas should be designed or adapted to ensure good storage conditions.

In particular, they should be **clean and dry** and maintained within acceptable **temperature limits**. Where special storage conditions are required (e.g. temperature, **humidity**) these should be **provided, checked and monitored**.

بند های بلد شده تو امتحان جای خالی میان!!

3.22. There should normally be a **separate sampling area for starting materials**. If sampling is performed in the storage area, it should be conducted in such a way as to prevent contamination or cross-contamination.

3.23. Segregated areas should be provided for the storage of rejected, recalled or returned materials or products.

3.24. Highly active materials or products should be stored in safe and secure areas.

WHO: 12.20 Highly active and radioactive materials, narcotics, other dangerous medicines, and substances presenting special risks of abuse, fire or explosion should be stored in safe and secure areas

3.25. Printed packaging materials are considered critical to the conformity of the medicinal product and special attention should be paid to the safe and secure storage of these materials

• فضای QC:

ازمایشگاه‌ها باید از فضای تولید جدا باشند (به خصوص در مورد مواد رادیواکتیو، بیولوژیک و میکروبی) سمپل‌های خاصی را هم که جدا نگه داریم

Quality Control Areas

3.26. Normally, Quality Control laboratories should be separated from production areas. This is **particularly important for laboratories for the control of biologicals, microbiologicals and radioisotopes**, which should also be separated from each other.

3.27. Control laboratories should be designed to suit the operations to be carried out in them.

Sufficient space should be given to avoid mix-ups and cross-contamination. There should be adequate suitable storage space for samples and records

3.28. Separate rooms may be necessary to protect sensitive instruments from vibration, electrical interference, humidity, etc.

3.29. Special requirements are needed in laboratories handling particular substances, such as biological or radioactive samples

• فضاهای جانبی:

باید فضایی جداگانه برای استراحت در نظر گرفته شود.

سرویش بهداشتی قطعاً باید جدا از سایر فضاها باشد فضاها متناسب با تعداد پرسنل باشد

کارگاه‌های تعمیر و فضاهای فنی نیز باید جدا از فضای تولید باشد بدون هر گونه ارتباط مستقیم با فضای تولید

حیوان‌خانه باید دارای سیستم تهویه کاملاً جدا از فضای تولید باشد.

Ancillary areas

3.30. Rest and refreshment rooms should be separate from other areas.

3.31. Facilities for changing clothes and for washing and toilet purposes should be easily accessible and appropriate for the number of users. Toilets should not directly communicate with production or storage areas.

3.32. Maintenance workshops should as far as possible be separated from production areas. Whenever parts and tools are stored in the production area, they should be kept in rooms or lockers reserved for that use.

3.33. Animal houses should be well isolated from other areas, with separate entrance (animal access) and air handling facilities

تجهیزات :

- ۱- اندازه و چیدمان مناسب دستگاه‌ها با در نظر گیری فضا کافی برای cleaning دستگاه‌ها
- ۲- تعمیرات باید با سنجش میزان ریسک انجام شود و در صورت لزوم در محیطی خارج از فضای تولید انجام شود.
- ۳- جنس مناسب (استیل)، قابل تمیز کردن، فاقد فضای مرده منبع الودگی
- ۴- دستگاه بلافاصله بعد تولید باید تمیز و خشک شود (این تمیزکاری طبق SOP مخصوص دستگاهست)
- ۵- تجهیزات طبیعتاً نباید با مواد واکنش دهد یا موادی را جذب کند و باید کاملاً inactive باشد
- ۶- ترازو و سایر ابزارها باید دقت در رنج مناسب داشته باشند و باید در فواصل مناسب طبق توصیه سازنده کالیبره شوند و اطلاعات کالیبراسیون ثبت شوند
- ۷- لوله‌های آب و بخار لیبیل (محتوا و جهت flow) دارند و دارای رنگ‌های متفاوت هستند
- ۸- دستگاه‌های خراب یا در محیط جداگانه و یا در همان محیط همراه لیبیل مناسب نگهداری میشوند.

EQUIPMENT

3.34. Manufacturing equipment should be designed, located and maintained to suit its intended purpose.

3.35. Repair and maintenance operations should not present any hazard to the quality of the products.

3.36. Manufacturing equipment should be designed so that it can be easily and thoroughly cleaned. It should be cleaned according to detailed and written procedures and **stored only in a clean and dry condition.**

3.37. Washing and cleaning equipment should be chosen and used in order not to be a source of contamination

3.38. Equipment should be installed in such a way as to prevent any risk of error or of contamination.

3.39. Production equipment should not present any hazard to products. Parts of production equipment that come into contact with the product must not be reactive, additive or absorptive to such an extent that it will affect the quality of the product and thus present any hazard.

3.40. Balances and measuring equipment of an appropriate range and precision should be available for production and control operations

3.41. Measuring, weighing, recording and control equipment should be **calibrated** and **checked at defined intervals** by appropriate methods. Adequate records of such tests should be maintained.

3.42. Fixed pipework should be clearly labelled to indicate the contents and, where applicable, the direction of flow.

3.43. Distilled, deionised and, where appropriate, other water pipes should be sanitised according to written procedures that detail the action limits for microbiological contamination and the measures to be taken.

3.44. Defective equipment should, if possible, be removed from production and quality control areas, or at least be clearly labelled as defective



گایدلاینی از WHO داریم که Validation را تعریف کرده و کاربردهای آن را نام می‌برد. Validation در جاهای مختلفی مثل Cleaning Validation کاربرد دارد. قسمت ۱، ۴، ۵، ۷ و Appendix 3 مرتبط با cleaning validation مربوط به این جلسه می‌باشند که فایل گایدلاین در کانال ویس و اسلاید موجود است. در این جزوه، بخش‌های مهم‌تر این گایدلاین که هنگام تدریس به آن‌ها اشاره شد، آمده‌اند. (قسمت ۱۰ گایدلاین نیز اهمیت دارد که در جلسه بعد توضیح داده خواهد شد)

بخش ۱: مقدمه

Validation، از الزامات اصلی GMP و یکی از اجزاء Pharmaceutical Quality System یا همان PQS است. Validation می‌تواند شامل اعتبارسنجی محصول، پروسه‌ها، وسایل و ابزار، روش‌های آنالیز و ... شود.

بخش ۴: ارتباط Validation با Qualification

اصطلاحی دیگر که در کنار Validation کاربرد زیادی دارد، **Qualification** می‌باشد. اصول این دو یکی هستند؛ ولی Qualification بیش‌تر برای تجهیزات و امکانات استفاده می‌شود. درحالی‌که Validation بیش‌تر برای سیستم‌ها، فرآیندها و روش‌های آنالیز کاربرد دارد.

بخش ۵: Validation

رویکردهای مورد نیاز برای validation و qualification

۱. تولیدکننده‌ها باید validation و qualification را به گونه‌ای سامان‌دهی و برنامه‌ریزی کنند که کیفیت، ایمنی و اثربخشی محصول را در تمام طول چرخه عمر آن تضمین نمایند. مثلاً SOPهایی را بنویسند تا مطمئن باشند که به کیفیت و ایمنی لازم می‌رسند.

۲. در صورت لزوم باید از ارزیابی آماری استفاده شود تا شواهد علمی معتبری ارائه گردد که نشان دهند فرآیند، سیستم یا سایر جنبه‌های مرتبط به طور مناسب مورد validation و qualification قرار گرفته‌اند.

۳. validation و qualification باید بر اساس پروتکل‌های از پیش تعیین شده انجام شوند و نتایج آن‌ها باید به طور مناسبی در گزارشات ثبت گردند. تأیید این پروتکل‌ها معمولاً با واحد تضمین کیفیت است.

۴. Pharmaceutical Quality System باید در کارخانه به درستی توسط senior management انجام شود تا مطمئن باشیم که validation و qualification به درستی در همه قسمت‌های کارخانه اجرا می‌گردد.

۵. به طور کلی باید منابع کافی و مناسبی مثل پرسنل، تجهیزات و دستگاه‌ها، فضاها، منابع مالی و پروتکل‌ها در اختیار senior management در زمان مناسب قرار گیرند. مدیر و افراد مسئول QA باید به طور فعالی در فرآیند تأیید پروتکل‌ها و مستندات گزارش‌ها مشارکت داشته باشند.

۶. پرسنلی که به خوبی آموزش دیده‌اند و تجربه دارند، باید مسئولیت validation و qualification را برعهده گیرند.

۷. باید برنامه یا جدول زمانی مشخصی برای پشتیبانی از برنامه‌ریزی و اجرای فعالیت‌های validation و qualification وجود داشته باشد.

۸. Validation و qualification باید به صورت ساختاریافته و براساس پروتکل‌ها و رویه‌های مستند انجام گردد.

۹. Qualification و validation باید برای موارد زیر انجام شوند؛ (ممکن است سؤال امتحانی باشد)

- a. برای فضاها، تجهیزات و ابزارآلات جدید
 - b. برای سیستم‌ها، روش‌ها، فرآیندها و شیوه‌های جدید
 - c. وقتی تغییراتی در روند کار انجام شده (بسته به نتایج ارزیابی ریسک)؛ مثلاً تغییری در سیستم آب‌ساز یا هواساز، که نیازمند آنالیز ریسک است.
 - d. در صورت لزوم یا براساس نتایج بازنگری دوره‌ای ممکن است qualification و validation مجدداً تکرار شوند.
۱۰. دامنه و گستره qualification و validation باید بر پایه دانش، تجربه و نتایج به کارگیری اصول مدیریت ریسک کیفیت (طبق راهنمای WHO در این زمینه) تعیین گردد.
۱۱. در صورت لزوم، باید شرایط بدترین حالت (worst-case situations) یا آزمون‌های challenge خاص، در فعالیت‌های qualification و validation در نظر گرفته شوند.

بخش ۷: Validation Master Plan (VMP)

هر تولیدکننده‌ای باید حتماً یک VMP داشته باشد که عناصر اصلی validation را شامل گردد. این سند باید مختصر و شفاف بوده و حداقل شامل توصیف کوتاه یا اشاره‌ای به موارد ذیل باشد؛

- صفحه عنوان و authorization (امضاها و تاریخ‌های تأیید)
- فهرست مطالب
- اختصارات و واژه‌نامه
- سیاست validation
- فلسفه، اهداف و رویکرد کلی نسبت به validation
- نقش‌ها و مسئولیت‌های افراد مرتبط
- منابع لازم برای اطمینان از انجام validation و qualification
- خدمات برون‌سپاری‌شده (مثل انتخاب، qualification و مدیریت طی طول life-cycle محصول)
- دامنه اهداف validation و qualification
- مستندات مورد نیاز در validation و qualification (مثل شیوه‌ها، گواهی‌ها، پروتکل‌ها و گزارشات)
- Qualification فضاها (مثل تأیید کردن کلین روم‌ها در صورت لزوم)
- Qualification تأسیسات (utilities)
- Qualification تجهیزات و ابزارها
- Process Validation (تمام روش‌های ساخت باید valid باشند و همواره محصولی را ایجاد کنند که کیفیت و ایمنی لازم را دارا است)
- Cleaning Validation
- Qualification پرسنل (مثل افراد مسئول آنالیز)
- Validation روش‌های آنالیز
- Validation سیستم‌های کامپیوتری

- تعیین معیارهای پذیرش (Acceptance Criteria)
 - مدیریت life-cycle دستگاه‌ها و سیستم‌ها (شامل سیاست‌های از کار افتادگی و کنار گذاشتن ابزارها)
 - Requalification & Revalidation
 - ارتباط با سایر عناصر مدیریت کیفیت
 - Validation Matrix (مثلا جدولی که تاریخچه و وضعیت فعلی validation و requalification را در محل (on-site) نشان می‌دهد).
 - نگهداری مستندات validation و requalification
 - مدیریت انحرافات (deviation)
 - کنترل تغییرات؛ اگر تغییر یا انحرافی رخ دهد، باید با مدیریت ریسک بینیم که چه تأثیری روی کیفیت و ایمنی دارد.
 - اصول مدیریت ریسک (risk management)
 - آموزش و training
 - منابع و رفرنس‌ها
- VMP باید بر اساس cGMP، در فواصل منظم بازنگری شده و به روز نگه داشته شود.

حال به ضمیمه شماره ۳ این گایدلاین یعنی Cleaning Validation می‌رسیم؛

بخش ۱: اصول

هدف GMP، پیشگیری از آلودگی و cross-contamination در مواد اولیه و محصولات دارویی می‌باشد.

محصولات دارویی ممکن است به وسیله انواع مختلفی از مواد، آلوده گردند؛ از جمله آلاینده‌های مرتبط با میکروب‌ها، بقایای اکسپایان‌ها و API‌ها از بچ قبلی، بقایای مواد تمیزکننده، مواد airborne (مثل گرد و غبار ناشی از مواد پودری و خشک)، لوپریکانت‌ها، مواد کمکی در تماس با فرمولاسیون (مثل ضدعفونی‌کننده‌ها) و مواد حاصل از تجزیه (decomposition residue). منشأ این مواد حاصل از تجزیه، می‌تواند از موارد زیر باشد؛

- تجزیه مواد فرمولاسیون (مثلا به علت استفاده از اسیدها و بازهای قوی در فرآیند تمیز کردن)
- تجزیه شوینده‌ها، اسیدها و بازهایی که در فرآیند تمیز کردن استفاده شده‌اند.

فرآیندهای تمیزکاری و cleaning باید به مقدار کافی انجام شوند تا در پیشگیری از contamination و cross-contamination مؤثر واقع گردند. برای این کار، باید حتما validation روی این روش‌ها انجام شده و مدارک مستندی برای صحت آن ارائه گردند.

هدف cleaning validation، اثبات این امر است که تجهیزات به طور مداوم از باقی‌مانده‌های محصول، مواد شوینده و میکروبی تا سطح قابل قبولی تمیز می‌شوند تا از contamination و cross-contamination جلوگیری گردد.

انجام cleaning validation برای non-critical cleaning الزامی نیست. به عنوان مثال می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

- بخش‌هایی که در تماس مستقیم با ماده دارویی نیستند؛ مثل کف، سقف، دیوارها و سطوح خارجی مخازن
- وقتی بین batch‌های مختلف یک محصول ثابت در بازه زمانی کوتاه، تمیزکاری انجام می‌شود.

Cleaning validation در بخش‌هایی که چند محصول تولید می‌کنند از اهمیت ویژه‌ای برخوردار بوده و باید حداقل برای تجهیزات، فرآیندهای sanitization و شست‌وشوی لباس‌ها انجام شود.

درضمن، حتماً باید به بقایای شوینده‌ها و ضدعفونی‌کننده‌ها نیز توجه ویژه‌ای داشته باشیم.

بخش ۳؛ کلیات

برای فرآیند cleaning باید SOP‌هایی نوشته شود و توسط مسئول تولید valid و تأیید گردد.

تولیدکننده باید یک خط مشی cleaning و روش مناسب برای cleaning validation داشته باشد که موارد زیر را دربرگیرد:

- سطوحی که در تماس مستقیم با محصول هستند
 - تمیز کردن بعد از تعویض محصول (یعنی تولید یک فرمولاسیون متوقف و تولید فرمولاسیونی دیگر شروع شود)
 - تمیز کردن بین batch‌های یک دارو در campaign‌های مختلف (یعنی یک فرمولاسیون ثابت طی زمان و در روزهای متفاوت در حال تولید است)
 - دسته‌بندی و bracketing محصولات برای cleaning validation
 - برای اوقاتی که مواد متفاوت با ویژگی‌های مشابه (similar properties)، مخصوصاً خلالت مشابه، داریم.
 - برای قدرت‌های مختلف یک دارو (در این شرایط پیشنهاد می‌شود که از رقیق‌ترین فرمولاسیون شروع کرده و سپس رقت‌های بالاتر را تولید کنیم)
 - ارزیابی‌های دوره‌ای و revalidation تعداد batch‌هایی که بین دو بار cleaning validation، تولید می‌کنیم.
- برای اثبات اینکه روش تمیزکاری validate شده، باید حداقل سه بار فرآیند تمیزکاری تکرار و موفقیت‌آمیز بودن آن اثبات گردد.

بخش ۴ قسمت اول؛ پروتکل‌های Cleaning Validation

Cleaning validation باید در پروتکل‌هایی که به طور رسمی (توسط QC یا QA) تأیید شده‌اند، به طور کامل و دقیق شرح داده شود.

در تهیه پروتکل cleaning validation باید موارد زیر در نظر گرفته شوند (ممکن است سؤال امتحانی باشد):

- بازکردن و جداسازی اجزای سیستم (disassembly of the system)
- Precleaning (مثل خیساندن اولیه)
- نوع ماده تمیزکننده و غلظت، حجم و کیفیت آب آن
- مدت زمان و دما
- سرعت جریان (flow rate)، فشار و آب‌کشی
- پیچیدگی و شکل طراحی تجهیزات (ممکن است dead-space داشته باشند که مواد در آن‌ها به دام بیفتند)
- آموزش و training اپراتورها
- حجم و اندازه سیستم

پروتکل cleaning validation باید شامل موارد ذیل باشد؛

- اهداف فرآیند validation
- افراد مسئول در اجرا و تأیید کردن مطالعه validation
- مشخصات لوازم مورد استفاده؛ شامل فهرست تجهیزات همراه با نام سازنده، مدل، شماره سریال یا کد شناسایی منحصر به فرد دیگر
- فاصله زمانی بین پایان تولید و شروع فرآیند تمیز کردن (این فاصله زمانی ممکن است خود بخشی از مطالعه validation challenge باشد)؛ در واقع حداکثر مدت زمانی که تجهیزات می‌توانند کثیف باقی بمانند و همچنین تعیین مدت زمانی که پس از تمیزکاری و پیش از استفاده مجدد باید بگذرد. البته توصیه این است که as soon as possible تمیزکاری صورت گیرد.
- مقادیر قابل قبول برای میکروارگانیسم‌ها (bioburden)
- روش‌های تمیز کردن (مستند شده در SOPهای موجود؛ شامل تعریف هر فرآیند اتومات مثلاً Clean-In-Place یا CIP با بخار آب داغ) که برای هر محصول، هر سیستم ساخت و یا هر یک از تجهیزات استفاده می‌شود.
- تمام لوازم استفاده شده برای مانیتورینگ روتین (مثل هدایت‌سنج‌ها، pH مترها و آنالیزورهای کربن آلی تام یا Total Organic Carbons)
- تعداد سیکل‌های تمیز کردن که باید به طور متوالی انجام گردد
- روش‌های نمونه‌برداری مورد استفاده (نمونه‌برداری مستقیم از سطح، نمونه‌برداری از آبکشی، in-process monitoring و محل‌های مناسب نمونه‌گیری) و علت انتخاب آن‌ها
- داده‌های مطالعات بازیابی (data on recovery studies)؛ یعنی کارایی تکنیک نمونه‌برداری باید تعیین شده باشد.
- روش‌های آنالیز (مخصوصاً sensitivity و specificity آن‌ها)؛ شامل Limit of Detection (LOD) و Limit of Quantification (LOQ)
- معیارهای پذیرش (acceptance criteria) (شامل حاشیه خطا و کارایی نمونه‌برداری) به همراه علت انتخاب این حدود خاص
- مستندسازی انتخاب ماده شوینده و تأیید آن توسط واحد کیفیت که باید بر مبنای علمی و بر پایه مواردی باشد؛ مثل (ممکن است سؤال امتحانی باشد)
 - حلالیت موادی که باید حذف شوند
 - طراحی و ساخت تجهیزات و جنس سطوحی که تمیز می‌شوند
 - ایمنی ماده شوینده
 - سهولت حذف و تشخیص آن
 - ویژگی‌های محصول و مواد اولیه
 - حداقل دما و حجم ماده شوینده و محلول آبکشی
 - توصیه‌های شرکت سازنده
- الزامات revalidation

برای محصولات و فرآیندهایی که بسیار شباهت دارند، نیازی به validation جداگانه برای هر یک نیست. انجام مطالعه validation برای بدترین حالت (worst-case) می‌تواند قابل قبول باشد. برای این رویکرد باید برنامه validation مستدل و معتبری وجود داشته باشد که به آن **Bracketing** گفته می‌شود و مسائل حیاتی مربوط به محصول، تجهیزات یا فرآیند انتخاب شده را پوشش می‌دهد.

در bracketing محصولات، باید به نوع محصول و تجهیزات توجه شود.

Bracketing بر مبنای محصول، تنها زمانی انجام می‌گردد که محصولات مورد نظر از نظر ماهیت یا ویژگی‌ها مشابه باشند و با استفاده از تجهیزات و روش‌های تمیز کردن یکسان تمیز شوند.

هنگام انتخاب یک محصول به عنوان نماینده، باید محصولی را انتخاب کرد که سخت‌ترین فرآیند تمیزکاری را دارد.

Bracketing بر مبنای تجهیزات تنها زمانی انجام می‌گردد که تجهیزات مشابه باشند و یا همان تجهیزات صرفاً با اندازه‌های متفاوت استفاده شوند (مثلاً مخازن ۳۰۰، ۵۰۰ و ۱۰۰۰ لیتری). یک روش جایگزین می‌تواند validation جداگانه کوچک‌ترین و بزرگ‌ترین اندازه باشد.

بخش ۴ قسمت دوم؛ گزارش‌های Cleaning Validation

سوابق مربوط به تمیزکاری (امضا شده توسط اپراتور، بررسی شده توسط تولید و بازرینی شده توسط QA) و داده‌های منبع (نتایج اصلی) باید نگهداری شوند. نتایج cleaning validation باید در گزارش‌های cleaning validation ارائه شوند که این گزارش‌ها باید شامل نتیجه آزمایش و جمع‌بندی باشند.

بخش ۵؛ پرسنل

پرسنل یا اپراتورهایی که به طور روتین عملیات cleaning را انجام می‌دهند، باید آموزش کافی دیده و به طور مؤثر نظارت شوند.

بخش ۶؛ لوازم و تجهیزات (ممکن است سؤال امتحانی باشد)

به طور معمول، تنها روش‌های تمیزکاری سطوح تجهیزاتی که با محصول تماس مستقیم دارند، نیازمند validation می‌باشد. توجه به بخش‌های غیرتماسی تجهیزات (non-contact parts) که ممکن است محصول یا هر ماده فرآیندی به داخل آن‌ها نفوذ کند، نیز ضروری است. نواحی critical به ویژه در سیستم‌های بزرگ که از سیستم‌های نیمه خودکار یا تمام خودکار شست‌وشو در محل (CIP یا Clean-In-Place) استفاده می‌کنند، باید به طور مستقل (صرف نظر از روش تمیز کردن) شناسایی گردند.

برای محصولات یا تجهیزاتی که تمیز کردن آن‌ها دشوار است و یا محصولاتی که ریسک ایمنی بالایی دارند و با روش‌های validate شده نمی‌توان به حدود پذیرش مورد نیاز دست یافت، باید از تجهیزات اختصاصی (dedicated equipment) استفاده شود.

در حالت ایده‌آل، برای هر قطعه تجهیزات یا سیستم باید تنها یک فرآیند تمیزکاری وجود داشته باشد. این موضوع وابسته به شروطی است؛

۱- نوع محصولاتی که تولید می‌شوند

۲- آیا تمیزکاری بین batch‌های یک محصول ثابت انجام می‌شود یا بین batch‌های محصولات متفاوت

طراحی تجهیزات می‌تواند بر اثربخشی فرآیند cleaning تأثیر بگذارد. بنابراین، هنگام تهیه پروتکل cleaning validation باید به طراحی تجهیزات نیز توجه شود. (مثل مخلوط‌کن‌های V شکل (V-Blenders)، پمپ‌های انتقال یا خطوط پرکن)

بخش ۷: شوینده‌ها (Detergents)

مواد شوینده باید به فرآیند cleaning کمک کنند و به راحتی قابل حذف باشند. از موادی که باقی‌مانده‌های پایدار دارند (مانند مواد شوینده کاتیونی که به شدت به شیشه می‌چسبند و حذف آن‌ها دشوار است) تا حد امکان باید اجتناب کرد.

ترکیب شیمیایی شوینده باید برای تولیدکننده شناخته شده باشد و حذف آن در مرحله آبکشی به طور مستند اثبات شده باشد. حدود قابل قبول برای باقی‌مانده‌های مواد شوینده پس از تمیز کردن باید تعیین گردد. احتمال تجزیه شوینده نیز هنگام validation روش‌های تمیزکاری باید در نظر گرفته شود.

مواد شوینده باید توسط واحد QC آزادسازی (release) شوند و حتی الامکان با استانداردهای غذایی یا مقررات محلی مطابقت داشته باشند.

بخش ۸: میکروبیولوژی

باید اقداماتی جهت پیشگیری از رشد میکروبی و حذف آلودگی‌های میکروبی در جایی که رخ داده‌اند، در نظر گرفته شود. باید شواهد مستندی وجود داشته باشند تا نشان دهند؛ تمیزکاری و نگهداری روتین تجهیزات، امکان تکثیر میکروبی را فراهم نمی‌کند. مدت زمان و شرایط نگهداری تجهیزات کثیف پیش از تمیزکاری و همچنین فواصل زمانی بین تمیزکاری و استفاده مجدد از تجهیزات، باید بخشی از validation روش‌های تمیزکاری را تشکیل دهند.

پس از تمیز کردن، تجهیزات باید در شرایط خشک نگهداری شوند. نباید اجازه داد آب راکد در تجهیزات پس از تمیزکاری باقی بماند. کنترل بار میکروبی (bioburden) از طریق تمیزکاری مناسب و نگهداری صحیح تجهیزات، برای اطمینان از دستیابی فرآیندهای استریلیزاسیون یا sanitization بعدی به سطح لازم از استریلیته و همچنین کنترل pyrogenها در فرآیندهای استریل، اهمیت دارد. فرآیندهای استریلیزاسیون تجهیزات ممکن است به تنهایی برای غیرفعال‌سازی یا حذف قابل توجه پیروزن‌ها کافی نباشند.

بخش ۹: نمونه‌برداری (Sampling)

تجهیزات باید معمولاً در اسرع وقت (as soon as possible) پس از استفاده تمیز گردند. این موضوع به ویژه برای کار با محصولات موضعی، سوسپانسیون‌ها و مواد دارویی بالک و یا در جایی که خشک کردن بقایا باعث تأثیر مستقیم روی کارایی فرآیند تمیزکاری می‌شود، تأثیر به سزایی دارد.

دو روش نمونه‌برداری به عنوان روش‌های قابل قبول شناخته می‌شوند؛ روش **rinse samples** و **direct surface sampling**. ترکیبی از این دو روش معمولاً مطلوب‌ترین حالت است.

عمل نمونه‌برداری مجدد (resampling) نباید پیش یا حین عملیات cleaning انجام شود و تنها در موارد بسیار نادر قابل قبول است. انجام مکرر retest و resampling می‌تواند نشان‌دهنده عدم validation فرآیند cleaning باشد؛ زیرا این اقدامات، درواقع وجود باقی‌مانده و آلاینده‌های غیرقابل قبول ناشی از ناکارآمدی فرآیند تمیزکاری را مستند می‌کنند.

Direct Surface Sampling (Direct Method)

این روش، رایج‌ترین روش نمونه‌برداری مورد استفاده است و شامل استفاده از یک مادهٔ خنثی (مانند پنبه) در انتهای یک پروب (که **swab** نامیده می‌شود) و مالش منظم آن روی سطح می‌باشد. نوع مادهٔ نمونه‌برداری و تأثیر احتمالی آن بر داده‌های آزمون اهمیت دارد؛ زیرا ممکن است مادهٔ نمونه‌برداری با آزمون تداخل کند. (مثلاً چسب مورد استفاده در سوآب‌ها می‌تواند با آنالیز نمونه تداخل ایجاد کند).

مواردی که باید در نظر گرفته شوند، عبارتند از؛

- تأمین‌کنندهٔ سوآب
- مساحت سوآب شده
- تعداد سوآب استفاده شده
- خشک یا مرطوب بودن سوآب‌ها
- نحوهٔ handling سوآب‌ها
- تکنیک استفاده از سوآب‌ها

محل نمونه‌برداری باید با توجه به جنس تجهیزات (مثلاً شیشه یا فولاد) و محل (مثلاً تیغه‌ها، دیواره‌های مخزن یا اتصالات) انتخاب شود. بدترین نقاط (worst-case locations) باید در نظر گرفته شوند. پروتکل باید محل‌های نمونه‌برداری را مشخص کند.

نواحی critical (یعنی نقاطی که سخت‌ترین تمیز کردن را دارند) به ویژه در سیستم‌های بزرگ مجهز به سیستم‌های شست‌وشوی در محل (Clean-In-Place) نیمه‌خودکار یا تمام خودکار، باید شناسایی گردند.

مادهٔ نمونه‌برداری و حلال مورد استفاده باید برای هدف، مناسب باشند. (منظور حلالی است که کمک می‌کند تا مواد جذب شده به سوآب، جدا شده و در حلال حل شوند).

Rinse Samples (Indirect Method)

این روش امکان نمونه‌برداری از سطوح وسیع، نواحی غیرقابل دسترس یا غیرقابل جداسازی را فراهم کرده و یک تصویر کلی ارائه می‌دهد. نمونه‌های آبکشی می‌توانند شواهد کافی از تمیزکاری مناسب را ارائه دهند، به ویژه زمانی که دسترسی مستقیم به اجزای تجهیزات ممکن نباشد. درضمن، این روش برای بررسی باقی‌مانده‌های مواد شوینده نیز مفید است.

بهتر است که این روش همراه با سایر روش‌های نمونه‌برداری مثل روش نمونه‌برداری مستقیم از سطح استفاده شود.

باید شواهدی وجود داشته باشد که نشان دهد؛ نمونه‌ها به طور دقیق بازیابی و recover می‌شوند. به عنوان مثال، ریکاوری بیش از ۸۰٪ خوب، بیش از ۵۰٪ قابل قبول و کمتر از ۵۰٪ مشکوک تلقی می‌شود.

روش Batch Placebo

این روش مبتنی بر تولید یک placebo batch یا دارونما است که سپس برای بررسی carry-over محصول قبلی آزمایش می‌شود. این روش بر هزینه و زمان بر می‌باشد. درضمن، تضمین یکنواخت جدا شدن آلاینده از سطح تجهیزات دشوار است. همچنین اگر ذرات آلاینده یا باقی‌مانده بزرگ باشند، ممکن است به صورت یکنواخت در batch دارونما پخش نشوند.

روش batch placebo باید همراه روش‌های نمونه‌برداری از آبکشی و یا نمونه‌برداری از سطح استفاده شود.

نمونه‌برداری باید در طول فرآیند تولید انجام شود و همچنین باید به دنبال آثار محصولات قبلی در این نمونه‌ها نیز بود. (توجه شود که حساسیت آزمون ممکن است به دلیل رقیق‌سازی آلاینده به شدت کاهش یابد).

بخش ۱۰: روش‌های آنالیز

روش‌های آنالیز باید پیش از انجام cleaning validation، خود validate شوند.

روش‌های انتخاب شده باید قادر به تشخیص باقی‌مانده‌ها یا آلاینده‌های اختصاصی مربوط به ماده یا مواد مورد آزمون باشند و level تمیزی مناسب ایجاد کنند (sensitivity کافی).

Validation روش آنالیز بهتر است که شامل موارد زیر باشد:

- دقت (precision)، linearity و selectivity (مورد آخر برای تست‌هایی است که آنالیت‌های خاصی مورد هدف باشند)
- Limit Of Detection (LOD)
- Limit Of Quantification (LOQ)
- بازیابی (recovery)؛ از طریق اسپایک کردن آنالیت
- تکرارپذیری (reproducibility)

حد تشخیص (LOD) برای هر روش آنالیز باید حساسیت (sensitivity) کافی داشته باشد تا بتواند سطوح قابل قبول تعیین شده برای باقی‌مانده‌ها یا آلاینده‌ها را تشخیص دهد.

در صورت امکان باید از روش‌های مناسب، حساس (sensitive) و اختصاصی (specific) استفاده شود. این روش‌ها می‌توانند شامل موارد زیر باشند:

- روش‌های کروماتوگرافی؛ مانند HPLC، GC و HPTLC
- سایر روش‌ها (که به تنهایی یا به صورت ترکیبی استفاده می‌شوند):
 - اندازه‌گیری کربن آلی تام (TOC یا Total Organic Carbon)
 - pH
 - هدایت الکتریکی
 - طیف‌سنجی UV
 - ELISA

بخش ۱۱: تعیین حدود قابل قبول (Establishing Acceptable Limits)

توجه شود که توزیع یکنواخت آلاینده‌ها تضمین شده نیست.

معیارهای پذیرش (acceptance criteria) تعیین شده برای سطوح آلاینده‌ها در نمونه باید عملی، قابل دستیابی و قابل تأیید باشند. علت تعیین حدود باقی‌مانده باید منطقی و براساس دانش دربارهٔ مواد دخیل باشد.

هر موقعیتی باید به صورت جداگانه ارزیابی گردد. نحوهٔ تعیین حدود باید با دقت بررسی شود. در تعیین حدود باقی‌مانده، تمرکز صرفاً بر واکنش‌دهندهٔ اصلی کافی نیست؛ زیرا ممکن است حذف برخی محصولات جانبی شیمیایی دیگر دشوارتر باشد.

در صورت لزوم، علاوه بر آنالیزهای شیمیایی، باید غربالگری با TLC نیز صورت گیرد.

نباید هیچ باقی‌مانده‌ای از batch محصولات قبلی، محصولات جانبی واکنش، محصولات تجزیه شده و یا از خود فرآیند cleaning (مثل شوینده یا حلال‌ها) برجای بماند.

رویکرد تعیین حدود می‌تواند بر اساس یکی از موارد زیر باشد:

- اختصاصی برای هر محصول
 - گروه‌بندی محصولات و انتخاب بدترین محصول (worst-case product) به عنوان نماینده (مثلا محصولی که بدترین solubility را دارد)
 - گروه‌بندی محصولات براساس ریسک (به طور مثال، محصولات بسیار محلول، محصولات با قدرت مشابه، محصولات به شدت سمی یا محصولاتی که تشخیص آن‌ها دشوار است)
 - استفاده از ضرایب ایمنی (safety factor) مختلف برای اشکال دارویی متفاوت، براساس پاسخ فیزیولوژیک (این روش برای مواد potent ضروری است)
- حدود می‌توانند به صورت غلظت در محصول ساخته شده بعدی (ppm)، مقدار در واحد سطح ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) یا مقدار در مایع آبکشی (ppm) بیان گردند.

حساسیت روش‌های آنالیز باید مشخص شود تا امکان تعیین منطقی حدود، امکان‌پذیر گردد.

علت انتخاب حدود برای مقدار carry-over باقی‌مانده محصول باید معیارهای مشخصی را برآورده کند که ۳ معیار رایج عبارتند از:

- Visually clean: یعنی هیچ باقی‌مانده‌ای با چشم غیر مسلح بعد از تمیز کردن قابل مشاهده نباشد. مطالعات spiking باید غلظتی که اکثر API‌ها در آن قابل دیدن هستند را تعیین کنند. این معیار ممکن است برای داروهایی که high-potency و low-dosage دارند، مناسب نباشد.
- حداکثر ۱۰ ppm از یک محصول می‌تواند در محصول بعدی دیده شود. (مبنای تعیین حد برای فلزات سنگین در مواد اولیه نیز همین است)
- حداکثر ۰/۱٪ از دوز درمانی معمول یک محصول در ماکسیمم دوز روزانه محصول بعدی می‌تواند مشاهده شود.

سخت‌گیرانه‌ترین گزینه از میان این سه معیار استفاده خواهد شد. (ممکن است سؤال امتحانی باشد)

مواد آلرژن خاص (مانند پنی‌سیلین‌ها و سفالوسپورین‌ها) و مواد highly potent (مثل استروئیدهای ضدبارداری، استروئیدهای potent و مواد سایتوتوکسیک) باید با بهترین روش‌های آنالیز موجود، کاملاً غیرقابل تشخیص باشند. (البته در عمل، ممکن است به معنای استفاده از تأسیسات تولیدی کاملاً جدا و اختصاصی برای تولید و فرآوری این گونه محصولات باشد تا نیازی به cleaning نداشته باشیم).

احراز صلاحیت (Qualification)

رویکردهای متفاوتی برای Qualification وجود دارد. تولیدکننده باید رویکرد مناسب را برای انجام Qualification انتخاب کند. تمام رویه‌های استاندارد اجرایی (SOP) مرتبط با بهره‌برداری، نگهداری و کالیبراسیون باید در طول انجام Qualification تهیه شوند.

آموزش باید به اپراتورها ارائه شود و سوابق آموزش باید نگهداری شوند.

معمولاً Qualification باید پیش از انجام اعتبارسنجی فرایند تکمیل شود.

فرایند احراز صلاحیت باید فرایندی منطقی و سیستماتیک بوده و از یک جریان منطقی پیروی کند؛ از ساختمان و تأسیسات آغاز شده، سپس تأسیسات زیربنایی (utilities)، تجهیزات و در نهایت رویه‌ها و فرایندها را در بر گیرد.

مراحل Qualification معمولاً باید با تهیه User Requirement specification (URS) آغاز شود. بسته به نقش و نحوه عملکرد و بهره‌برداری، تجهیزات یا سیستم، این مرحله به‌طور مناسب با مراحل مختلفی در احراز صلاحیت دنبال می‌شود، مانند:

- Design Qualification (DQ)
- آزمون پذیرش در کارخانه (Factory acceptance test (FAT)
- آزمون پذیرش در محل (Site acceptance test (SAT)
- احراز صلاحیت نصب (Installation qualification (IQ)
- احراز صلاحیت عملکرد (Operation qualification (OQ)
- احراز صلاحیت کارایی/عملکرد نهایی (Performance Qualification (PQ)

هر مرحله از Qualification باید با موفقیت به پایان برسد تا مرحله بعدی آغاز شود. برای مثال، OQ معمولاً پس از IQ انجام می‌شود، اما بسته به پیچیدگی تجهیزات، می‌توان آن را به صورت Qualification ترکیبی نصب/عملکرد (IOQ) انجام داد. در شرایطی که برخی معیارهای پذیرش یا انحراف‌ها به‌طور کامل رفع نشده‌اند، در صورت وجود ارزیابی مستند مبنی بر این که تأثیر قابل توجهی بر فعالیت بعدی وجود ندارد، می‌توان تأیید مشروط برای ورود به مرحله بعدی Qualification صادر کرد.

در برخی موارد، تنها IQ و OQ مورد نیاز است، زیرا عملکرد صحیح تجهیزات، utility یا سیستم می‌تواند به عنوان شاخص کافی عملکرد آن تلقی شود.

با این حال، تجهیزات عمده و utility ها و سیستم‌های حیاتی ممکن است به URS، DQ، IQ، OQ و PQ نیاز داشته باشند.

سیستم‌های کامپیوتری، شامل تجهیزاتی که دارای مؤلفه نرم‌افزاری هستند، باید به‌طور مناسب احراز صلاحیت و اعتبارسنجی شوند

مشخصات نیازمندی‌های کاربر (User Requirement Specifications – URS)

تولیدکنندگان (سازنده دستگاه) باید مدرکی را تهیه کنند که نیازمندی‌ها برای مورد موردنظر (مانند سیستم‌های مرتبط با یک utility تجهیزات) را که قرار است تأمین شود، توصیف کند.

این نیازمندی‌ها می‌توانند شامل مشخصات بوده و باید اطمینان دهند که ریسک‌های بالقوه مربوط به اصول GMP پوشش داده شده، نیازمندی‌های فنی را دربر گرفته و به مستندات مرتبط ارجاع دهند.

این URS باید در هنگام انتخاب مورد موردنیاز از یک تأمین‌کننده تأییدشده و همچنین برای تأیید تناسب آن در طول مراحل بعدی Qualification مورد استفاده قرار گیرد.

احراز صلاحیت طراحی (Design Qualification – DQ)

DQ باید شواهد مستند ارائه دهد که مشخصات طراحی برآورده شده و با URS مطابقت دارد.

به عبارت ساده‌تر مدارکی رو ارائه بده که بگه دستگاه طوری طراحی شده که همون نیازمندی‌های مارو برطرف می‌کنه.

آزمون پذیرش در کارخانه و آزمون پذیرش در محل (SAT و FAT)

در صورت لزوم، SAT و FAT باید برای تأیید مناسب بودن سیستم در محل، پیش از مراحل بعدی Qualification انجام شوند. این فعالیت‌ها باید به‌طور مناسب مستندسازی شوند.

احراز صلاحیت نصب (Installation Qualification – IQ)

IQ باید شواهد مستند ارائه دهد که نصب، کامل و رضایت‌بخش است، شامل utility های پشتیبان (در صورت لزوم).

مشخصات طراحی، شامل مشخصات خرید، نقشه‌ها، دفترچه‌ها، فهرست قطعات یدکی و جزئیات فروشنده، باید طی IQ مورد تأیید قرار گیرند؛ همچنین مشخصات پیکربندی برای محیط عملیاتی موردنظر نیز باید بررسی شوند.

اجزای نصب‌شده باید مورد تأیید قرار گیرند و شواهد مستند ارائه شود که این اجزا با مشخصات منطبق بوده، قابل ردیابی هستند و از جنس مواد مناسب ساخته شده‌اند.

دستگاه‌ها و ابزارهای کنترل و اندازه‌گیری قابل اعمال، که از طریق ارزیابی اثر یا ریسک شناسایی شده‌اند، باید کالیبره شوند.

احراز صلاحیت عملکرد (Operational Qualification – OQ)

OQ باید شواهد مستند ارائه دهد که utility ها، سیستم‌ها یا تجهیزات مطابق با مشخصات عملکردی خود کار می‌کنند.

آزمایش‌ها باید به گونه‌ای طراحی شوند که عملکرد رضایت‌بخش را در محدوده عادی کارکرد و همچنین در حدود شرایط عملیاتی نشان دهند. شرایط بدترین حالت نیز می‌تواند در آزمون‌ها گنجانده شود.

کنترل‌های عملکردی، آلام‌ها، کلیدها، نمایشگرها و سایر اجزای عملیاتی باید آزمون شوند. اندازه‌گیری‌هایی که بر اساس یک رویکرد آماری انجام می‌شوند باید به‌طور کامل توصیف شوند.

احراز صلاحیت کارایی/عملکرد نهایی (Performance Qualification – PQ)

معمولاً PQ باید پیش از آزادسازی utility ها، سیستم‌ها یا تجهیزات انجام شود. PQ باید تحت شرایطی که شبیه شرایط استفاده موردنظر است انجام شود تا شواهد مستند فراهم کند که این موارد می‌توانند به‌طور مستمر و مطابق با مشخصات، تحت شرایط روتین، عمل کنند.

احراز صلاحیت مجدد (Requalification)

utility ها، سیستم‌ها و تجهیزات باید در وضعیت Qualified نگه‌داشته شوند. هرگونه تغییری که در آن‌ها اعمال می‌شود باید از طریق رویه کنترل تغییر مدیریت شود. میزان Qualification یا Requalification ناشی از چنین تغییری باید بر اساس اصول آنالیز ریسک تعیین شود.

Requalification باید بر اساس نیاز شناسایی شده و اصول آنالیز ریسک انجام شود. عواملی مانند دفعات استفاده، خرابی‌ها

نتایج عملکرد، بحرانی بودن، نگهداری پیشگیرانه، تعمیرات، کالیبراسیون و راستی‌آزمایی می‌تواند در نظر گرفته شود.

Requalification همچنین باید پس از تغییرات تجمعی/چندگانه مدنظر قرار گیرد.

دامنه و وسعت Requalification باید زمانی تعیین شود که اجزا یا قطعات تعویض می‌شوند.

در مواردی که یک سیستم یا utility یا تجهیز برای مدت زمان طولانی مورد استفاده قرار نگرفته است، ممکن است نیاز به در نظر گرفتن Requalification وجود داشته باشد.

در صورت لزوم، Requalification دوره‌ای نیز می‌تواند انجام شود.

اعتبارسنجی مجدد (Revalidation)

سیستم‌هایی باید برقرار باشند تا اطمینان حاصل شود که رویه‌ها، فرایندها و... به درستی کار می‌کنند

بررسی کیفیت محصول (PQR)

تعریف و اهداف

بررسی کیفیت به صورت منظم و دوره‌ای (معمولاً سالیانه) از تمامی محصولات داروی مجاز، شامل محصولات صرفاً صادراتی، باید انجام شود. هدف این بررسی تأیید تداوم کیفیت فراورده نهایی با فرایندهای تولید موجود، مناسب بودن مشخصات فعلی برای مواد اولیه و محصول نهایی، شناسایی روندها و شناسایی بهبودهای ممکن برای محصول و فرایندها است.

معمولاً این بررسی‌ها باید سالیانه انجام و مستند شوند، با در نظر گرفتن بررسی‌های سال‌های قبل، باید حداقل شامل موارد زیر باشند: (مهمه)

لـ بررسی مواد اولیه

- مرور و بررسی مواد بسته‌بندی مورد استفاده در محصول

- توجه خاص به منابع جدید

- بررسی قابلیت‌رديابی زنجیره تأمین API

لـ بررسی In process control و نتایج محصول نهایی

لـ بررسی تمامی دسته‌های محصولی که نتوانستند مشخصات تعیین‌شده را برآورده کنند (Failed)

لـ بررسی تمامی انحرافات یا عدم انطباق‌های قابل توجه

-تحقیقات مرتبط

-اثر بخشی اقدامات اصلاحی و پیشگیری‌ای انجام‌شده

لـ بررسی تمامی تغییراتی که در فرایندها یا روش‌های آنالیز انجام شده است

لـ بررسی تغییرات مجوز بازار (review of marketing)

-تغییرات ارائه‌شده در پروانه تولید و این داستانا، تأییدشده یا ردشده

-شامل پرونده‌های کشورهای ثالث (صرفاً صادراتی)

لـ بررسی نتایج تست‌های پایداری و هرگونه روند نامطلوب

لـ بررسی تمامی بازگرداندن‌ها، شکایات و فراخوان‌های مرتبط با کیفیت

-شامل تحقیقات انجام‌شده

لـ بررسی کفایت هرگونه اقدام اصلاحی قبلی برای فرایند یا تجهیزات محصول

لـ برای مجوزهای بازار جدید و تغییرات مجوزهای بازار (پروانه تولید و الزاماتی که باید پاس کنه)

-بررسی تعهدات پس از بازار

لـ وضعیت qualification تجهیزات و سیستم‌های مرتبط

-مثلاً: تهویه‌ی هوای کنترل‌شده (HVAC)، آب، گازهای فشرده و غیره

لـ بررسی هرگونه تولید قراردادی

-تضمین به‌روز بودن آن‌ها

مدیریت ریسک کیفیت

مدیریت ریسک کیفیت یک فرایند سیستماتیک برای ارزیابی، کنترل، ارتباط و بررسی ریسک‌های مرتبط با کیفیت محصول داروی است. این می‌تواند هم به صورت فعال (پیش‌رو) و هم به صورت واکنشی (بازنگری) اعمال شود.

اصول مدیریت ریسک کیفیت

۱- ارزیابی ریسک برای کیفیت

-مبتنی بر دانش علمی

-مبتنی بر تجربه با فرایند

-نهایتاً مرتبط با حفاظت بیمار

۲- سطح تلاش، صورت‌بندی و مستندسازی

-فرایند مدیریت ریسک کیفیت متناسب با سطح ریسک است

Good Storage & Distribution Practices (GSP & GDP) For Medical Products

این مبحث بیشتر معطوف به شرکت‌های پخش دارویی است که کارشان توزیع مویرگی داروها از کارخانه‌های تولیدکننده به مصرف‌کننده (مراکز درمانی یا داروخانه‌ها) می‌باشد.

مقدمه: سابقاً که حکومت‌ها به شکل پادشاهی بود، وظیفه‌ای در قبال سلامتی مردم نداشتند، پس از تبدیل این حکومت‌ها به شکل دولت-ملت یا دولت‌های ملی یکی از مهمترین وظایف آنها حفظ و رعایت سلامتی افراد جامعه است. برای حفظ سلامتی افراد جامعه محصولات مرتبط با سلامتی باید به صورت کنترل شده به دست مردم برسند و یا مصرف آنها ممنوع شود (مانند مواد مخدر، اعتیادآور، سلاح و ...). یکی از مهمترین این محصولات داروها هستند. برای حفظ کیفیت داروها تمهیدات زیادی وجود دارد که مرحله آخر روند حفظ کیفیت، مربوط به زنجیره توزیع، تامین و یا پخش دارو است.

رفرنس این مباحث، **Annex 5** با عنوان **GDP** و **Annex 9** با عنوان **GSP** هستند، که به تازگی از ادغام این دو، **Annex 7** با عنوان **GSDP** ایجاد شده است.

تعریف: زنجیره تامین مجموعه‌ای از بازیگران، فرآیندها، اطلاعات و منابع است که مواد اولیه و اجزای سازنده را به محصولات یا خدمات نهایی تبدیل کرده و پس از انتقال بین سطوح مختلف به مشتریان نهایی تحویل می‌دهد. یعنی زنجیره تامین از جایی که مواد اولیه وارد کشور می‌شود تا جایی که به دست مصرف‌کننده می‌رسد، وجود دارد و اصول مورد استفاده در آن باید رعایت شود؛ در کارخانه‌ها اصول **GMP**، در پخش، **GDP** و **GSP**، در داروخانه‌ها **GTP** و ... زنجیره تامین در کشور ما، داروی تولیدشده توسط کارخانه‌ها را با حفظ کیفیت مناسب به داروخانه‌ها و یا بیمارستان‌ها می‌رساند. این سیستم موجب کاهش قاچاق دارو می‌شود. هر دارویی که خارج از زنجیره تامین در داروخانه موجود باشد، قاچاق محسوب می‌شود. گاهی وقت‌ها نیاز است دارویی از بازار جمع‌آوری شده و یا نیاز به دارویی در بازار افزایش می‌یابد (مثل اوسلتامیویر در دوران کووید). پخش این داروها توسط شرکت‌های پخش و گاهی دادن سفارش توسط داروخانه به ویزیتورها انجام می‌شود.

اصول انبارداری و اصول توزیع مناسب داروها

سیستم توزیع باید حاوی اصول یکپارچه‌ای باشد که همه دستورالعمل‌هایش توسط مدیر کل اداره دارو در سازمان غذا و دارو ایجاد می‌شود. مثلاً هر دستور **recall** یا تغییر قیمتی از طرف سازمان به شرکت‌های پخش ابلاغ می‌شود.

اگر کشوری زنجیره تامین مناسبی نداشته باشد مشکلاتی بوجود خواهد آمد:

- در دسترس نبودن یا کمبود دارو، عرضه داروهای نزدیک به تاریخ انقضا، عرضه داروهای تقلبی، فعالیت بازار سیاه و قاچاق دارویی، قیمت بالا و نوسانات شدید قیمتی، عملکرد پایین شبکه توزیع در تحویل‌های اضطراری (نیاز بالا و وقت کم برای دارویی خاص)
- الزامات مربوط به **GSP** و **GDP** مشابهت‌های زیادی با الزامات موجود در **GMP** دارد؛ مثل الزاماتی در خصوص پرسنل، تجهیزات و ساختمان، پروسه‌ها، **maintenance** دستگاه‌ها و تمیزکاری.

الزامات انبارهای شرکت توزیع

- انبار دارویی فضاهای محصور با دیوار که بهتر است ارتفاع آن حداقل ۶ و حداکثر ۱۲ متر باشد.
- سقف با عایق بندی مناسب کف و دیوارها بتونی قفسه بندی شده
- عدم وجود هرگونه درز روزنه و منفذ در سقف دیوارها و زیر درب انبار
- سیستم ایمنی مناسب (مثل سیستم اطفای حریق)، محافظت در برابر نور مستقیم (پنجره‌ای که نور مستقیم وارد شود نداشته باشد)
- هوای کنترل شده از نظر درجه حرارت و رطوبت (بسته به نوع محصول)

انواع انبار در شرکت‌های توزیع

- (۱) انبار محصولات انسانی
 - داروهای زیستی، داروهای مخدر و تحت کنترل، داروهای سمی و خطرناک، رادیو داروها و سایر داروها برای هر کدام از دسته های بالا باید انبار مجزا در نظر گرفته شود.
 - (۲) انبار لوازم آرایشی و بهداشتی
 - (۳) انبار مواد آتش گیر یا منفجره
 - (۴) انبار محصولات ضایعاتی (Waste): محصولاتی که به گونه‌ای آسیب دیده‌اند که دیگر قابل مصرف نیستند و طبق دستورالعمل وزارت بهداشت باید امحا شوند.
 - (۵) انبار محصولات مرجوعی (Returned): توسط خریدار دارو (بیمارستان یا داروخانه) برگشت داده شده‌اند.
 - (۶) انبار داروهای بازخوانی (Recalled)
 - (۷) انبار لوازم فنی و مهندسی و لوازم یدکی مانند لیفتراک‌ها یا سیستم‌های قفسه‌بندی یا پیچ و مهره و ...
 - (۸) شرکت های واردات دارو باید انباری را جهت نگهداری از هر سری ساخت داروی وارداتی در نظر بگیرند.
- Recall دارو** مسئله رایجی است. دو نمونه از recallهای آذر ۱۴۰۲ که معاونت دارو ارسال کرده به شرح زیر است:
- شماره ساخت پودر هیدروکورتیزون هندی ذکر شده، تست‌هایی که توسط آزمایشگاه‌های مرجع غذا و دارو انجام شده را پاس نکرده و دستور برگشت داروها از بازار داده شده است.

مدیرعامل محترم شرکت توسعه امین دارو آزاد

موضوع: ریکال محلول تزریقی هیدروکورتیزون اتوسعه امین دارو آزاد

با سلام و احترام:

با توجه به جوابیه مرکز آزمایشگاه های مرجع کنترل غذا و دارو به شماره پیگیری ۱۳۰۰۰۹۰ مورخ ۱۴۰۲/۰۹/۱۸، داروی

HYDROCORTISONE (AS SODIUM SUCCINATE) INJECTION, POWDER, FOR SOLUTION PARENTERAL 100 mg ساخت کمپانی **Chandra Bhagat Pharma** با شماره سری ساخت **MULC-10** که به صورت

فوریته توسط آن شرکت وارد شده است، به لحاظ آزمایش های انجام شده غیر قابل قبول می باشد. مقتضی است بلافاصله نسبت به جمع آوری داروی مذکور اقدام و نتیجه اولیه و نهایی ریکال را به ترتیب ظرف مدت ۲ و ۴ هفته از تاریخ این نامه به این اداره کل

ارسال نمایید. همچنین مقرر فرمایید در اسرع وقت از هر یک از سری ساخت های **MULC-07** **MULC-08** **MULC-09**

MULC-11 تعداد 20 عدد نمونه تحویل این اداره کل گردد.

مقتضی است هزینه آزمایشگاه مرجع از طریق سامانه تی تک پرداخت گردد.

- ریکال داوطلبانه زمانی انجام می شود که شرکت تولیدکننده دارو پس از ورود دارو به بازار، توسط شکایاتی که انجام می شود، متوجه وجود مشکل و یا عدم کیفیت لازم در محصول می شود. سیستم رسیدگی به شکایات جزو الزامات GMP همه شرکت های دارویی است.

معاون محترم غذا و دارو دانشگاه/دانشکده های علوم پزشکی، خدمات بهداشتی و درمانی سراسر کشور

موضوع: ریکال داوطلبانه قرص آنتی هیستامین دکونژستان داروسازی جالینوس با سری ساخت ۰۳۴

با سلام و احترام:

عطف به نامه شماره ۵۰/۷۵۳۶۷ به تاریخ ۱۴۰۲/۰۸/۲۹ مدیرعامل محترم داروسازی جالینوس مبنی بر "پودر شدن در حین خروج

قرص از بلیستر آنتی هیستامین دکونژستان" با سری ساخت ۰۳۴ ضروریست دستور فرمایید به همه داروخانه های تحت پوشش اعلام

نموده تا در اسرع وقت نسبت به عودت دارو به پخش های سراسری توزیع کننده این دارو اقدام نمایند.

تقسیم بندی انبارهای دارویی از نظر درجه حرارت

- فریزر (Freezer): درجه حرارت ۱۰- - ۲۰- درجه سانتی گراد تا برای بعضی از داروهای خاص مانند داروهای بیولوژیک و واکسن ها
 - سردخانه (Cold Place): درجه حرارت ۸ - ۲ درجه سانتی گراد
 - انبار خنک (Cool place): درجه حرارت ۱۵ - ۸ درجه سانتی گراد
 - انبار معمولی (Temperature room): درجه حرارت ۲۵ - ۲۰ درجه سانتی گراد (نوسان بین ۱۵- ۳۰ درجه سلسیوس)
- نوعی از واکسن های کووید نیازمند دمای ۷۰- درجه بود که به دلیل نبود این شرایط در شرکت های پخش وارد ایران نشد.

الزامات مربوط به نیروی انسانی

- چارت سازمانی همراه با تعریف وظایف
- یک نفر مسئول سیستم تضمین کیفیت (عموما مسئول فنی می باشد) با وظایفی مشابه سیستم تضمین کیفیت شرکت های تولیدکننده دارو

- آموزش کارکنان به صورت دوره ای، بخصوص افراد درگیر با رادیوداروها و داروهای سایتوتوکسیک
- انباردار و کارگر: حداقل مدرک دیپلم
- مسئول فنی:

✓ داروساز (شعبه مرکزی و شعبه استانی)

✓ مسلط به زبان انگلیسی

✓ آشنا با اصول GDP و GSP

✓ عدم عضویت در هیئت مدیره و یا به عنوان سهامدار

وظایف مسئول فنی (مهم): نظارت بر اجرای اصول GDP و GSP، نقشه کشی انبار، رعایت سیستم FEFO (first expired first out)، شرایط نگه داری داروها، پیگیری امور فنی و علمی، بازدیدهای دوره ای از انبار، گزارش دوره ای از نواقص، و ارائه پیشنهادات.

سیستم FEFO: در ترتیب قرارگیری محصولات در انبار دارویی، چند استاندارد موجود است.

(۱) First In, First Out: FIFO

محصولی که در ابتدا وارد انبار شده، اول از همه نیز خارج میشود.

(۲) First Expired, First Out: FEFO

محصولی که تاریخ انقضای آن در حال رسیدن است زودتر خارج میشود.

(۳) Last In, First Out: LIFO

محصولی که آخر از همه تولید شده، زودتر خارج میشود.

تا سال ۱۹۹۲، سیستم FIFO مورد قبول گایدلاین‌های GSD و GDP در WHO بود و پس از آن سال، سیستم FEFO جایگزین این سیستم شد. نوع سیستم بسیار بستگی به میزان نزدیکی تاریخ انقضای دارو دارد. FIFO برای هنگامی است که دارو کمتر تولید می‌شود و کمتر در دسترس است و نگرانی از بابت تاریخ انقضا وجود ندارد. وقتی می‌بینند داروهای زیادی به علت کم شدن مصرف دارو یا تامین شدن بازار از دارو و حتی رقابتی شدن بازار، تاریخشان در حال گذشتن است، به سیستم FEFO روی می‌آورند. همچنین سیستم FEFO باعث میشود که احتمال و انگیزه دستکاری تاریخ انقضا کمتر شود و احتمال تقلب کمتر شود. سیستم LIFO یا برای زمانی است که نیاز دارویی خیلی حادی وجود داشته باشد و کمیاب باشد و درحالی که آخرین دارویی است که وارد انبار شده، باید اول فروخته شود. دارویی که با توجه به سیستم LIFO از انبار خارج می‌شود را طوری در طبقه ها چینش می‌کنند که جلوتر و در دسترس‌تر باشد و زودتر بتوانند دارو را بردارند و بفروشند. سیستم LIFO یک کاربرد دیگر هم دارد که جلوتر درباره آن صحبت می‌شود.

وظایف مسئول فنی

(۱) نظارت بر اطلاع رسانی دقیق و صحیح به داروخانه و بیمارستانها

- ۲) ارائه اطلاعات جامع و صحیح به اداره کل نظارت بر امور دارو در رابطه با میزان مصرف و کمبودهای دارویی
- ۳) اعلام کتبی کلی شکایت‌های دریافتی در رابطه با مشکلات کمی (مثلاً داروخانه ۳۰ عدد دیفن هیدرامین سفارش داده ولی ۲۰ عدد بیشتر برایش نگذاشته اند)، کیفی (ممکن است یکسری از بسته بندی‌ها خراب باشند و یکسری شکسته باشند، مثلاً شربت‌هایی که از ظروف آنها شربت خارج شده و کنار ظرف شکرک زده است را به بیماران تحویل ندهیم و به داروخانه بگوییم که آنها را مرجوع کند) و ظاهری داروها به شرکت‌های تولید کننده یا شرکت‌های واردکننده و اداره کل نظارت بر امور دارو (اگر داروهای وارداتی هم مشکلی داشت، باید مسئول فنی شرکت پخش، این مشکل را به شرکت واردکننده و اداره کل نظارت بر امور دارو گزارش دهد)
- ۴) نظارت بر ایجاد تورهای اختصاصی بازخوانی (Recall) و آموزش کارکنان برای اجرای عملیات و گزارش دهی مناسب منطبق بر دستورالعمل‌های اداره دارو به شرکت‌های تولیدکننده، واردکننده و اداره کل امور دارو (خیلی چیز پیچیده ای نیست و هر recall یک دستورالعمل دارد)
- ۵) نظارت بر انبارگردانی و انطباق موجودی واقعی با مدارک و مستندات موجود و پیگیری تفاوتها و انحرافات (این کار را انجام می‌دهند تا همیشه موجودی انبار با تعداد داروی وارد شده منهای تعداد داروی فروخته شده، مطابق باشد و دارویی از زنجیره توزیع خارج نشود)
- ۶) نظارت بر عدم نگهداری داروهای دامی در انبار داروهای انسانی (خیلی اوقات شرکت‌های پخش هم توزیع کننده داروهای دامی و هم انسانی هستند)
- ۷) نظارت بر کنترل، ارزیابی و کالیبراسیون دوره ای دستگاه‌های موجود در انبار (ترازوها، دما سنج، رطوبت سنج، کپسولهای آتش نشانی، سیستم اعلام و اطفاء حریق)
- یک درجه پایین تر از مسئول فنی انباردار یا سرپرست کارگران است و یک درجه پایین تر نیز کارگران هستند.

وظایف انباردار یا سرپرست کارگران انبار

- ۱) کنترل محموله ها از لحاظ آسیب دیدگی یا مخدوش بودن برچسب آنها و جداسازی داروهای مشکل دار و سپس کسب تکلیف از مسؤول فنی (حال مسئول فنی می‌تواند این را به سازمان یا کارخانه تولیدی گزارش بدهد و به کارخانه تولیدی مرجوع کند)
- ۲) وارد کردن نام و مقدار کالا در دفتر موجودی یا در کارت مخصوص هر محصول یا کالا
- ۳) ثبت هر محموله یا کالای وارد شده به انبار در دفتر انبار و دادن شماره به آنها و درج نمودن شماره انبار و کد محصول روی هر پالت
- ۴) رعایت شرایط نگهداری دارو که مطابق با اطلاعات درج شده بر روی برچسب محموله یا دستورالعمل شرکت وارد کننده یا تولید کننده باشد
- ۵) نظارت بر رعایت نظافت و جلوگیری از تردد افراد متفرقه
- ۶) ثبت حرارت و رطوبت در فرم‌های مخصوص و مقایسه آن با شرایط استاندارد و در صورت مشاهده عدم انطباق، گزارش به مسئول فنی.

- ۷) نظارت بر عملکرد صحیح ماشین آلات و کنترل دستگاه های موجود در انبار (دماسنج، رطوبت سنج، سیستم تهویه، سیستم ایمنی، لیفتراک، کولر یا چیلر)
- ۸) اعلام هرگونه نقص در انبار به مسئول فنی
- ۹) دقت در رعایت سیستم FEFO
- ۱۰) نظارت بر عملکرد صحیح کارگران در انبار از قبیل جابجایی محموله ها، بارگیری تخلیه بار، و سایر موارد به طور مداوم و مستمر
- ۱۱) نظارت بر جداسازی صحیح داروها و محموله های آسیب دیده و مخدوش توسط کارگران انبار
- ۱۲) نظارت دقیق به محل نگهداری داروهای مرجوعی، ضایعات و بازخوانی (Recall) (باید مراقب این باشد که محل نگهداری داروهای ضایعاتی و recall جدا باشد)
- ۱۳) شرکت در انبار گردانی سالیانه

ساختمان محل انبار

- ۱) در نقشه کلی انبارها، محل قرارگیری قفسه ها، پالت ها، پارکینگ وسایل حمل و نقل (منظور از وسایل حمل و نقل همین تریلی ها و کامیونها و وانت هایی است که شرکتهای پخش دارو را توسط اینها به داروخانه ها می رسانند) ، سیستم اطفای حریق و ... مشخص باشد
- ۲) ارتفاع حداکثر ۱۲ و حداقل ۶ متر باشد
- ۳) کف، سقف و دیوارها باید فاقد منفذ باشد تا جلوی ورود حشرات گرفته شود
- ۴) کف و دیوارها بتونی باشد تا در اثر حرکت تجهیزات و کارگرها گرد و خاک ایجاد نشود
- ۵) قفسه بندی باید به صورت پالت راک باشد (مثل تصویر زیر باید همه داروها در پالت گذاشته شوند. پالتها، تجهیزات آبی رنگی است که در تصویر دیده می شود. حتی داروهایی که در پایین ترین قفسه نیز گذاشته می شوند باید روی پالت باشند. با تجهیزات مخصوص مثل لیفتراک اینها را جابجا می کنند)
- ۶) محل تخلیه و بارگیری باید مسقف باشد
- ۷) باراندازها (جایی که محصول را وارد کامیونها و تریلی ها می کنند) باید در درون انبار باشند (ولی جدا از فضای انبار باشد) تا از گزند باد، باران و برف در امان باشند.

- ۸) محل نگه داری داروهای Recall شده (دو مدل recall داریم. یکی داوطلبانه و دیگری توسط سازمان دستور داده می شود)، Return شده (دارویی که به بیمارستان یا داروخانه تحویل داده شده و به هردلیلی خریدار توانایی تقبل هزینه آنرا نداشته و دارو بازپس فرستاده شده است) این داروها نیز باید جدا باشند تا سالم بودن آنها بررسی شود. گاهی اوقات نیز دلیل برگشت یا return محصول این است که بسته بندی آن مشکل

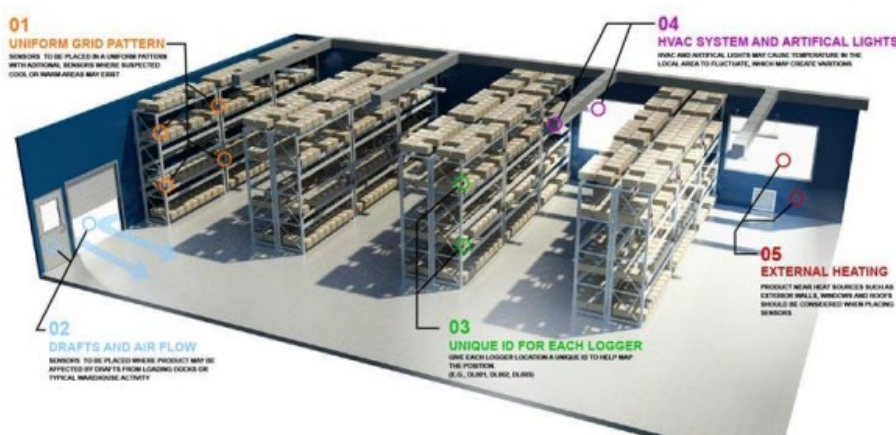


داشته یا ضربه خوردگی داشته و اینها باید چک شود و مستند شود و به مسئول فنی گزارش شود) و همچنین ضایعاتی مجزا باشد و افراد مشخصی به آن ها دسترسی داشته باشند

۹) انبار مجزا با ایمنی (سیستم اعلام و اطفاء حریق، لامپ های ضد جرقه، کلید برق خارج از محوطه انبار و تهویه هوا) مناسب برای محصولات خطرناک و مشتعل (مثل الکلهها)

۱۰) انبار جداگانه برای نگه داری داروهای سمی و همچنین داروهای تحت کنترل (مثل کدئین) وجود داشته باشد

۱۱) نشانگرهای دمایی (دماسنجهای الکترونیک = دیتالاگر) در نقاطی که احتمال نوسان بیشتری دارند نصب شوند و نقشه دمایی تهیه شود. به صورت روزانه هم باید دماها چک شوند تا در محدوده باشند. خیلی از آنها سیستم هشدار خودکار دارند. اولین جایی که دیتالاگرها یا ثبت کننده های دما باید قرار داشته باشند، بین قفسه ها و در فواصل مشخص قرار داشته باشد. بعد از آن باید در محل هایی که احتمال نوسان دمایی بیشتر است، وجود داشته باشد. مثل ورودی درها یا جاهایی که احتمال دارد توسط منبع خارجی گرم شود مثل دیواری که رو به خورشید است. دیتالاگرها باید در کنار محلی که منبع روشنایی مصنوعی مثل لامپ هست نیز وجود داشته باشند. از این طریق هم نقشه دمایی تهیه می شود و هم به صورت روزانه دما کنترل می شود.



۱۲) محلی جهت تفکیک دارو جهت حوزه های مصرف و داروخانه ها در انبار وجود داشته باشد به نحوی که احتمال اختلاط محموله های آماده شده با یکدیگر وجود نداشته باشد (داروهای هر بیمارستان یا داروخانه به صورت جداگانه در محلی که روی زمین مکان آن مشخص شده است، آماده می شوند)

۱۳) محلی مناسب برای آماده سازی محموله ها، پاکسازی و نظافت پیش از ورود به انبار در نظر گرفته شود

۱۴) هواکش های انبار مجهز به قاب توری یا کرکره بوده و در نقاط مختلف انبار نصب و تمامی روز روشن باشند

۱۵) جهت نظافت انبار، جاروبرقی صنعتی به تعداد کافی موجود باشد و وسایل گردگیری در محل های مناسب و مشخص قرار گیرند

۱۶) انبار باید دارای سیستم سرمایش و گرمایش مناسب بوده و تعداد مناسب دماسنج و رطوبت سنج در تمامی نقاط انبارها ثبت و کنترل دما و رطوبت موجود باشد

۱۷) استفاده از کولر آبی و بخاری نفتی یا گازوییلی غیر مجاز می باشد (کلا کولرهای آبی برای خانه مناسب است و برای آزمایشگاه و جاهای دیگر مناسب نیست و دستگاه های اسپکتروفتومتر و HPLC را می توانند خراب بکنند)

۱۸) مدارک مربوط به ثبت دما و رطوبت باید حداقل به مدت چهار سال نگهداری شوند

۱۹) تمامی دماسنج ها و رطوبت سنج ها باید در فواصل زمانی مشخص کالیبره شوند

۲۰) انبار باید دارای سیستم اعالم و اطفاء حریق بوده (کپسول های خاموش کردن آتش) و تابلوی راهنما جهت استفاده از وسایل ایمنی در کنار آنها وجود داشته باشد

۲۱) کلیه کارکنان انبارها باید دوره های آموزش عملی اطفاء حریق را طی کرده و در کار خود تجربه و مهارت کافی را داشته باشند

۲۲) عدم وجود شیر آب و یا سینک ظرفشویی درون انبار جهت جلوگیری از بالا رفتن رطوبت.

ماشین های توزیع

ماشین هایی که برای توزیع و حمل داروها استفاده می شوند باید اختصاصی و مسقف باشند و نمی شود با وانت پیکان و نیسان آبی معمولی دارو توزیع کرد. ماشین هایی که استفاده می شوند، مسقف هستند، دمای کنترل شده دارند، باید به صورت منظم پاکسازی شوند و مستندات آن نگهداری شود. دسترسی افراد غیرمجاز به فضای انبار این ماشین ها ممنوع می باشد. داروهای حساس به دما باید درون ماشین های یخچال دار دارای دیتا لاگر حمل شوند و این ماشینها باید temperature mapping داشته باشند. نشانگرها نیز باید در فواصل زمانی مناسب کالیبره شوند. مدارک مربوط به ثبت دما برای هر محموله یخچالی باید نگهداری شود. قبلا که سیستمهای یخچالی نبود از یخ خشک استفاده می کردند که الان دیگر منسوخ شده است ولی اگر جایی استفاده می شود، باید یخ خشک به صورتی باشد که تماس مستقیم با محصول نداشته باشد. البته این یخ خشک بیشتر برای محصولاتی استفاده می شود که دمای فریزری دارند. عموماً ماشینهای یخچال دار فریزر ندارند و داروهای فریزری را با یخ خشک منتقل می کنند.

• داروهای مخدر و تحت کنترل باید در ماشین های اختصاصی با سیستم ایمنی و امنیتی مناسب حمل و توزیع گردند.

محصولات مرجوعی، بازخوانی و ضایعاتی در ماشینهای اختصاصی باید حمل شوند. در صورت عدم امکان، باید به خوبی بسته بندی شده، برچسب مشخصات و وضعیت خورده و در محل مجزا قرار گیرند و نباید با داروهای سالم حمل شوند. مدارک و مستندات محموله های مرجوعی، بازخوانی و ضایعاتی باید همراه آن ها موجود باشد. مستندات مربوط به تعداد و مجوز خرید و فروش در زمان بازپرسی پلیس حین حمل و نقل این محصولات باید در دسترس باشد.

• محل پارک این ماشینها در انبار باید مشخص گردد.

• مدارک و مستندات این محموله ها باید همراه آن ها موجود باشد.

• در ماشین ها باید بسته های دارویی به صورت **LIFO** قرار گیرند. دارویی که اول از همه قرار است فروخته شود باید آخر از همه بارگیری شود.

نظافت و بهداشت

✓ برای نظافت روزانه، هفتگی و ماهیانه باید دستورالعمل و چک لیست های مشخصی توسط مسئول فنی ستاد مرکزی تهیه و به شعب مختلف ارسال شود.

✓ نظافت روزانه انبار باید به روش خشک و توسط جاروبرقی صنعتی انجام گیرد.

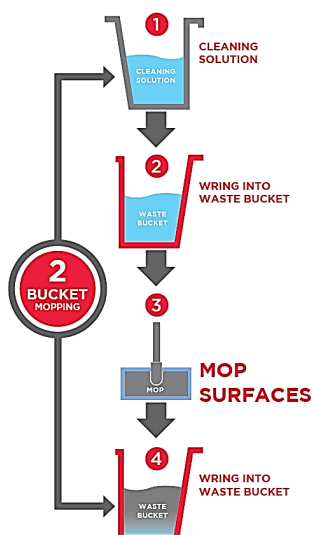
✓ در نظافت ماهیانه لازم است دیوارها، قفسه ها و سقف ها گردگیری شوند و شیشه ها پاک گردند.

- ✓ در نظافت سالیانه باید محتویات انبار خارج و درزها و محل اجتماع حشرات یا احتمالا **جوندگان** و **خزندگان** از بین برود.
- ✓ کلیه وسایل **نظافت انبار** باید در محوطه های **معین و محفوظی** در انبار نگهداری گردند.
- ✓ بهتر است داخل انبارها **سمپاشی نگردند** اما اگر در صورت ضرورت به علت افزایش تعداد جوندگان، حشرات و گزندگان باید کلیه ظروف و کالاها از انبار **خارج** و بعد از سمپاشی و ۲۴ ساعت **تهویه هوا** دوباره کالاها چیده شوند.
- ✓ استفاده از سمومی که **بخار و گازهای فرار** تولید می کنند حتی الامکان ممنوع می باشد.
- ✓ تهیه نقشه **تله گذاری** انبار در مکان های مشخص، جلوگیری از ورود حشرات، **خزندگان**، **جوندگان** و **پرندهگان**. محل تله گذاری ها باید در مستندات ثبت شود.

نظافت کارکنان

- ✓ کارکنان انبار در موقع کار نباید دارای **بیماری مسری** مثل **سل** یا **زخم باز** باشند.
- ✓ کارکنان انبار باید حداقل سالی یکبار از لحاظ **بیماری های انگلی، سل و ارتوپدی** مورد ارزیابی قرار گیرند و نتایج آن در پرونده آنها موجود باشد.
- ✓ در صورت مشاهده هرگونه **بیماری، پیگیری** های لازم نیز باید در پرونده ها منعکس گردد.
- ✓ کارکنان انبار باید در **رختکن عمومی** نسبت به پوشیدن لباس، **کفش و دستکش** کار اقدام نمایند و از **لوازم شخصی** خود در انبار استفاده نکنند.
- ✓ کارکنان انبار باید از **خوردن، آشامیدن و سیگار کشیدن** در محوطه داخلی انبار جدا خودداری نمایند (**تابلوهایی** در قسمت های مختلف انبار باید نشانگر این مورد باشد).
- ✓ وجود **رختکن، آبدارخانه، سرویس های بهداشتی** درون انبار ممنوع می باشد.
- ✓ سرویس های بهداشتی و حمام ها باید با نظارت مسئول فنی از محوطه انبار **دور** بوده تا امکان **آلودگی** به حداقل برسد.
- ✓ تعداد **توالت ها** و حمام ها باید متناسب با تعداد **کارکنان** انبار باشد.
- ✓ سرویس های بهداشتی باید **روزانه شستشو و ضدعفونی** شوند.
- ✓ برای جلوگیری از **مقاومت میکروبی** بهتر است هرچند وقت یکبار مواد **ضدعفونی کننده** تعویض شده و به صورت **تازه تهیه** و روش تهیه آن دارای دستورالعمل باشد.
- ✓ کلیه **سطل های زباله** باید **درب دار و پدالی** بوده و درون آنها **کیسه زباله** قرار گیرد.
- ✓ وسایل **شستشوی دست** (صابون مایع) و **خشک کننده** (**دست خشک کن برقی**) در دستشویی ها موجود باشد.

✓ برای نظافت رختکن ها و سرویس های بهداشتی باید دستورالعمل و چک لیست تهیه شود.



✓ تکنیک bucket mopping یا طی کشی دو سطله برای ضد عفونی کردن کلین روم: برای طی کشی به این روش باید دو سطل ۱ و ۲ برای ضد عفونی کردن وجود داشته باشد. برای ضد عفونی کردن ابتدا طی را آغشته به محلول ضد عفونی سطل ۱ می کنند و ماده ی ضد عفونی که از طی می چکد را در ظرف ۲ خالی می کنند و طی کشی را آغاز می کنند. پس از اتمام کار نیز در ظرف ۲ طی را تمیز می کنند و صورت نیاز به ضد عفونی مجدد، ابتدا از سطل ۱ استفاده می کنند و فرایند را بار دیگر تکرار می کنند. در ظرف دو نیز ضد عفونی کننده وجود دارد که برای ضد عفونی کردن طی هست.

دستورالعمل های انبار

✓ کلیه دستورالعمل ها باید در فواصل زمانی معین بازنگری و مستندات قدیمی از رده خارج شوند.

✓ تمامی دستورالعمل ها باید کامل باشند و توسط افراد صلاحیت دار تایید و تصویب گردند.

✓ امضای مدارک باید با تاریخ، نام و مسئولیت امضا کننده همراه باشد.

۲۷ دستورالعمل وجود دارد که به چند مورد اشاره می کنیم (بقیه دستورالعملها در اسلایدهاست)

- ۱) دستورالعمل تحویل کالا و چیدمان آن طبق کدبندی خاص در انبار.
- ۲) دستورالعمل نظافت و کالیبره نمودن دستگاه های موجود در انبار (رطوبت سنج، دماسنج، ترازو و ...)
- ۳) دستورالعمل های بهداشتی در مورد پاکسازی انبارها، وسایل، سرویس های بهداشتی، استفاده از ضد عفونی کننده ها و فرایند سم پاشی
- ۴) دستورالعمل در مورد رسیدگی به داروهای مرجوعی
- ۵) دستورالعمل در مورد رسیدگی به داروهای بازخوانی شده
- ۶) دستورالعمل در مورد رسیدگی به داروهای ضایعاتی و داروهای آسیب دیده
- ۷) دستورالعمل در مورد نحوه اعلام نواقص موجود در انبارهای شعب توسط مدیر شعبه به مسؤول فنی ستاد مرکزی.
- ۸) دستورالعمل در مورد سیستم ایمنی انبار
- ۹) دستورالعمل در مورد سیستمهای سرمایش و گرمایش و تهویه
- ۱۰) دستورالعمل در مورد انبارگردانی
- ۱۱) دستورالعمل در مورد امحای داروهای ضایعاتی
- ۱۲) دستورالعمل در مورد تحویل داروها به حوزه های مصرف و داروخانه

- ۱۳) دستورالعمل در مورد نحوه اعلام کمبود دارویی توسط مدیر شعبه به مسؤول فنی ستاد مرکزی
- ۱۴) دستورالعمل روش بارگیری، تخلیه بار و چیدمان محصولات در طبقه بندی انبارها
- ۱۵) دستورالعمل در مورد بایگانی مدارک انبار
- ۱۶) دستورالعمل در مورد روش شماره گذاری محموله‌ها و رعایت سیستم FEFO
- ۱۷) دستورالعمل در مورد وظایف مسؤول فنی، انباردار و کارگران ساده در انبار مرکزی و شعب تابعه
- ۱۸) دستورالعمل در مورد نگهداری داروهای دامی، لوازم و تجهیزات پزشکی، غذایی و آرایشی و بهداشتی و غیره ...
- ۱۹) دستورالعمل در ارتباط با ویزیت داروخانه‌ها، مراکز درمانی و غیره
- ۲۰) دستورالعمل در ارتباط با زمان تحویل دارو از زمان اخذ درخواست تا زمان تحویل آن
- ۲۱) دستورالعمل در مورد توزیع داروهای اورژانسی و حیاتی
- ۲۲) دستورالعمل در مورد داروهای مشروط
- ۲۳) دستورالعمل در ارتباط با برنامه های آموزشی در نظر گرفته شده توسط شرکت توزیع برای کلیه کارکنان شاغل در انبار و ویزیتورها در سطوح مختلف
- ۲۴) دستورالعمل در ارتباط با چگونگی و نحوه اطلاع رسانی در مورد داروها و تجهیزات پزشکی جدید به داروخانه ها و سایر مراکز درمانی
- ۲۵) دستورالعمل در ارتباط با چگونگی رسیدگی به شکایات دارویی
- ۲۶) دستورالعمل در ارتباط با داروهای زنجیره سرد (حمل، نگهداری و مراقبت)
- ۲۷) دستورالعمل در ارتباط با داروهای مخدر و تحت کنترل
- ۲۸) دستورالعمل در ارتباط با داروهای سمی و رادیو داروها
- ۲۹) دستورالعمل در ارتباط با داروهای قابل اشتعال و منفجره و دستورالعمل های دیگر

شکایات فرآورده های دارویی (Complains)

شرکت های توزیع ملزم هستند کلیه شکایات های دریافتی از اشخاص حقیقی یا حقوقی در رابطه با عیوب ظاهری، ایرادات بسته بندی، عوارض جانبی و سایر موارد در محصولات دارویی شرکت های طرف قرارداد (تولیدکننده یا واردکننده) را در اسرع وقت به اطلاع اداره کل امور دارو و شرکتهای تولیدکننده یا واردکننده برسانند.

- برای رسیدگی به شکایات دارویی باید دستورالعمل تدوین شده وجود داشته باشد.
- در مواردی که شکایت در رابطه با اشکال بسته بندی ناشی از روش انبارداری و توزیع باشد، شرکت توزیع باید اقدامات لازم را جهت بهبود وضعیت و رفع ایراد انجام دهد.

- کلیه شکایات واصله و اقدامات انجام گرفته باید ثبت و در مستندات شرکت توزیع نگهداری شوند.

داروهای بازخوانی شده (Recalled)

در صورتی که به عللی دارو یا داروهایی از یک یا چند شماره سری ساخت، بنا به درخواست کارخانه سازنده، شرکت واردکننده یا وزارت بهداشت و درمان از بازار دارویی ایران، جهان و یا هر دو جمع آوری شوند، شرکت توزیع کننده یا شرکت صادرکننده (در موارد صادرات دارو از ایران به سایر کشورها) مسئول جمع آوری داروهای توزیع شده خود از مراکز طرف قرارداد می باشند. شرکت توزیع کننده باید از سیستمی استاندارد و مناسب جهت جمع آوری سریع، مطمئن و موثر استفاده نماید. زمانی که فرایند بازخوانی انجام میشود، نباید همزمان با تحویل دارو باشد

با توجه به این که بازخوانی محصولات دارویی با درنظر گرفتن میزان خطرزایی و تهدید سلامت برای مصرف کننده به دو دسته عمده فوری و عادی تقسیم میشوند، سرعت عمل در انجام عملیات بازخوانی بسیار حایز اهمیت می باشد.

- جهت عملیات بازخوانی باید دستورالعمل آن توسط مسئول فنی شرکت توزیع تهیه و در اختیار افراد مسئول بازخوانی قرار گیرد.

با توجه به این که اجرای تور اختصاصی برای شرکتهای توزیع کننده هزینه هایی در بر دارد، شرکت سازنده یا وارد کننده باید این هزینه ها را قبل نمایند (البته، در صورتی که شرکت توزیع کننده در ایجاد مشکلات کیفی داروها نقشی نداشته باشد).

- جزییات عملیات بازخوانی باید به صورت مستند در شرکت توزیع موجود باشد، تا در مواقع مورد نیاز دسترسی به این مستندات توسط مقامات صلاحیت دار امکان پذیر باشد.
- عملیات بازخوانی باید در تورهای اختصاصی انجام گیرند، شرکتهای توزیع کننده مجاز نمی باشند در تورهای عادی و معمول درخواست و تحویل دارو این عملیات را انجام دهند.

داروهای ضایعاتی (Waste)

- دارو یا داروهایی که بنا به علل مختلف دچار آسیب دیدگی و خسارت جدی شده اند، جزء ضایعات محسوب می شوند و باید در انبار یا محوطه های معین و مناسب که دارای حفاظ و ایمنی کافی باشند، نگهداری شوند.
- جهت امحای محصولات ضایعاتی، باید دستورالعملی توسط مسؤول فنی شرکت توزیع تهیه و طبق آن عمل گردد.
- محل نگهداری داروهای ضایعاتی و داروهای بازخوانی شده باید جدا از یکدیگر باشد.
- فرمهایی نیز جهت تعیین وضعیت محصولات ضایعاتی در تمامی شعب توزیع تحت پوشش باید موجود باشد. در این فرمها باید حداقل اطلاعات زیر وجود داشته باشند.
- نام دارو، شکل دارویی، قدرت دارویی، شکل بسته بندی، میزان ضایعات، دلایل ضایعات علت ضایعات هر محصول دربرگه تعیین وضعیت باید به طور کامل، مشخص گردد.

○ مثال: آسیب دیدگی در حین حمل از انبار مرکزی به انبار شعب، آسیب دیدگی در حین حمل از انبار شعب به داروخانه ها، آسیب دیدگی ضمن چیدن دارو، آسیب دیدگی ضمن تخلیه دارو، خالی بودن بسته بندی، اشکال در شکل ظاهری دارو، اتمام تاریخ انقضای دارو و...

- مشخص گردد ضایعات دارویی چگونه، در چه محلی و با حضور چه افرادی معدوم می شوند.

داروهای مرجوعی (Returned products)

- در ارتباط با داروهای مرجوعی، دستورالعملی توسط مسئول فنی شرکت توزیع باید تهیه شود. در دستورالعمل داروهای مرجوعی اطلاعاتی از قبیل علت عودت دارو، روش و محل نگهداری آن و سرنوشت دارو به صورت مکتوب و مشروح توضیح داده شود.

داروهای تقلبی

- کلیه داروهای تقلبی یا مشکوک به تقلب که در زنجیره توزیع یافت شوند، باید به سرعت جمع آوری و از سایر محصولات جداسازی و در جای محفوظ نگهداری شوند. تمامی اطلاعات مربوط به این داروها باید در اسرع وقت به اداره کل امور دارو اعلام شود.

داروهای وارداتی

- در انبار باید محلی معین برای داروهای وارداتی تعریف شود.
- برای فروش آنها توسط شرکت توزیع نیاز به مجوز مسئول فنی شرکت وارداتی و در برخی موارد مانند داروهای یارانه ای، اولین محموله وارداتی، داروهای مخدر، رادیوداروها و بیوداروها اجازه اداره کل امور دارو می باشد. این محموله ها در انبار باید دارای برچسب های تعیین وضعیت (تحت قرنطینه یا تایید شده) باشند.

فعالیت های قراردادی

- کلیه فعالیت های توزیعی که توسط شرکت به شخص یا موسسه دیگری واگذار می شود، باید در قراردادی که بین دهنده خدمات و گیرنده خدمات منعقد می شود با تعیین حدود مسئولیت ها به وضوح روشن شود.
- شرکت خدمات دهنده باید کلیه قوانین و مقررات GDP و GSP را رعایت نماید و شرکت توزیعی (خدمات گیرنده) موظف است به صورت دوره ای شرکت های طرف قرارداد را بازدید نماید و گزارشات بازرسی را ثبت و نگهداری کند.

Post marketing quality control (PMQC)

- عملیات PMQC جهت اطمینان یافتن از کیفیت سلامت و اثربخشی داروهای توزیع شده در اقصی نقاط کشور انجام می گیرد.
- جهت سهولت در انجام عملیات PMQC شرکت های توزیع کننده می توانند همکاری هایی را با شرکت های تولید کننده یا وارد کننده انجام دهند. PMQC را گاهی سازمان غذا و دارو نیز انجام می دهد.

مدارک انبار و سیستم بایگانی

مهمترین مدارکی که باید در سیستم بایگانی انبار مرکزی و هر یک از شعب توزیع موجود باشد عبارتند از:

- یک تصویر از مدارک مربوط به کالیبره نمودن ترازو ها، دماسنج ها و رطوبت سنج های موجود در انبار
- یک تصویر از مدارک مربوط به ثبت دما و رطوبت روزانه در انبارهای شعب
- یک تصویر از کلیه دستورالعمل های تهیه شده توسط مسؤول فنی شرکت
- یک تصویر از مدارک سمپاشی انبار
- یک تصویر از مدارک مربوط به پرونده آموزشی کارکنان شاغل در انبار شعبه
- یک تصویر از مدارک مربوط به بازخوانی داروهای توزیع شده از شعبه
- یک تصویر از مدارک امحای داروهای ضایعاتی شعبه
- یک تصویر از فاکتور سفارش مراکز تحت پوشش دارویی

بازرسی داخلی یا internal audit

- بازدیدهای داخلی به صورت دوره ای توسط فرد یا افراد صلاحیت دار مطابق با دستورالعمل مدون باید در شرکت های توزیع و شعب تابعه انجام گیرد.
- هرگونه عدم مطابقت با اصول GDP و GSP کلیه عملیات اصلاحی و جلوگیری کننده (CAPA) باید در گزارش ها با جزییات کامل نوشته شود.
- کلیه گزارش های بازرسی باید ثبت و نگهداری شوند.
- مدیریت ارشد شرکت های توزیع باید گزارش ها را ارزیابی نموده و برنامه های اصلاحی را پیگیری نماید.



GLP چطور به وجود آمد؟ در ماجرای داروی تالیدوماید و اثر بر خانم‌های باردار و اثرات تراتوژنیتیسه، باعث بررسی FDA در اثرات دارویی و تأسیس آزمایشگاه‌های Toxicology شد که در نتیجه آن فجایع بزرگی پیدا شدند. اینکه گزارش‌نویسی به جای اینکه درست و صحیح نوشته شوند، روی برگه‌های بدرد نخور نوشته می‌شدند، داده‌های نامطلوب حذف می‌شدند، نمونه‌ها در جای نامناسب نگه داری می‌شدند (تو گاراژ خانه کارمندا!).

FDA قوانین مربوط به GLP را مطرح کرد و بعد OECD اولین گایدلاین GLP را مطرح کرد و در سال ۱۹۹۷ منتشر شد. OECD (Organization for Economic Co-operation and Development) یا مرکز توسعه همکاری اقتصادی، برای انتشار گایدلاین‌های مربوط به کشورهایی که عضو آن هستند و براساس شرایط اقتصاد کشورها درخواست می‌دهد که عضو بپذیرد. (به کشورهای پایدار از نظر اقتصادی درخواست می‌دهد) در حال حاضر ۳۶ کشور عضو این مجموعه هستند. برای مثال، اگر شما دارویی در یک کشور اروپایی ثبت کردید و این دارو را می‌خواهید در کشور دیگری ثبت کنید. اگر کشور مقصد شما عضو OECD نباشد و GLP نباشد، باید تمام آزمایشات toxicology مجدد انجام شوند و بررسی‌ها صورت گیرند تا مطمئن شوند که سمیت وجود ندارد. در حالی که FDA راه را آسان‌تر کرده که اگر عضو OECD بوده و تست‌های آزمایشگاهی براساس GLP باشند، دیگر نیازی به آزمایش مجدد نیست که هم از نظر زمان و هم هزینه به صرفه‌تر است.

• GCP یا Good Clinical Practice: شامل مطالعات بالینی

• GLP یا Good Laboratory Practice: شامل مطالعات آزمایشگاهی

این دو گایدلاین بسیار به هم مرتبط و مکمل هستند و در عین حال کلیت متفاوتی دارند.

❖ GLP

یک سیستم تضمین کیفیت که تضمین می‌دهد که داده‌های آزمایشگاهی ویژگی‌های زیر را دارند:

- Reliable

- Traceable

همچنین نشان می‌دهد؛ اگر مطالعات safety و toxicology مطابق این استانداردها انجام شود، در کشورهای دیگر قابل اتکا است.

❖ در ثبت چه موادی از قوانین GLP استفاده می‌شود؟

هر ماده‌ای که بخواهد ثبت قانونی شود، باید تحت نظر GLP باشد و سازمان غذا و دارو نظارت می‌کند که بر این اساس باشد.

حوزه‌ها شامل:

- Pharmaceutical Products (for human use)
- Pesticide Products
- Cosmetic Products
- Veterinary Drugs
- Food Additives
- Industrial Chemicals

❖ چه مطالعاتی باید تحت GLP انجام شود؟

✓ مطالعات toxicology

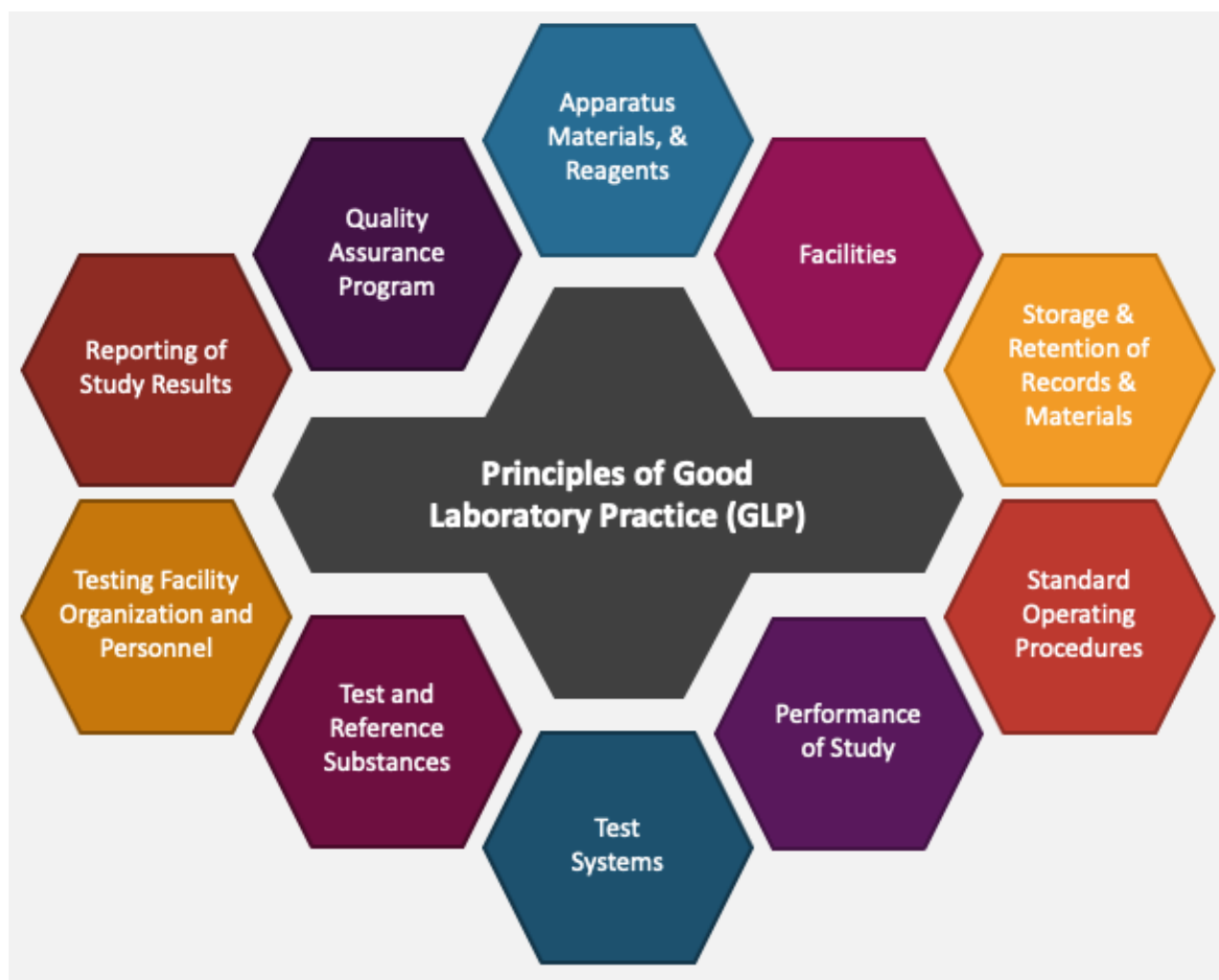
- Eco-Toxicology: بررسی سمیت بر محیط زیست و حیوانات
- Environmental fate studies: بررسی اینکه تجزیه ماده در آب و خاک به چه صورت است.
- Residue studies: بررسی اثر و مقدار باقی مانده سموم در محصولات کشاورزی و دامپروری

❖ شروط نیاز به GLP

- Non-Clinical
- Safety
- for Regulatory

مثال: مطالعه بر سمیت یک دارو روی موش که نیازمند ارائه به رگولاتوری است (ایران جزو OECD نیست؛ اما باید تأییدیه را برای غذا و دارو بگیریم)

❖ ۱۰ اصل GLP: این اصول برای بازرسی اهمیت زیادی دارند. ۴ حوزه اصلی دارد (توصیه استاد برای یادگیری راحت تر است)



حوزه ۱) Responsibilities: مسئولیت‌های یک مطالعه به عهده چه کسانی است؟

a. Organization & Personnel: مسئولیت‌های اداری یک مطالعه، رئیس و اسپانسر و مدیر و امضای آخر کار اهمیت دارد که مشخص باشد.

i. Test Facility Management: کسی که **مسئولیت منابع** را به عهده دارد و مسئول تقسیم کردن

منابع و تأمین منابع برای مطالعه است. مسئولیت مهم: مشخص کردن Study Director

ii. Study Director: مسئول بررسی اینکه مراقب باشد، تمام SOPها و دستورالعمل‌ها به خوبی اجرا شوند و خللی در اجرای برنامه ایجاد نگردد. تمام گزارشات به این فرد ختم می‌شود.

iii. Principle Investigator یا محقق اصلی: مسئول انجام مطالعه در صورتی که برون‌سپاری شده باشد، یعنی مسئولی که بیرون از آزمایشگاه خودمان است و باید به study director گزارش منظم دهد.

iv. Contributing Scientist یا دانشمند همکار: در مطالعه‌ای که در سایت خودمان می‌خواهیم انجام شود؛ ولی علم کافی را نداریم، از این فرد استفاده می‌کنیم.

v. اسپانسر

vi. Archivist: مسئول آرشیو داده‌ها و نگهداری به صورتی که قابل ارائه و در دسترس باشند.

b. Quality Assurance Unit (QAU)

i. Quality Assurance Staff: نقشی در اجرای مطالعه ندارند. به عنوان پلیس آزمایشگاه و تیمی جدا

از تیم GLP برای بازرسی و حسابرسی افراد آزمایشگاه هستند.

حوزه ۲) Environment & Equipment: تجهیزات و محیطی که مطالعه نیاز دارد.

a. Facilities: فضای فیزیکی مناسب برای انجام آزمایش، دفع پسماند و نگهداری داده‌ها، نمونه‌ها و نتایج تست‌ها

b. Reagents, Material, Apparatus: از بخش‌های مهم است؛ دستگاه‌ها، مواد و معرف‌هایی که در مطالعه استفاده می‌شوند، باید کالیبره شده و سوابق کامل ضبط شده باشند و برچسب کالیبراسیون داشته باشند. تمام مواد شیمیایی باید از منابع معتبر تهیه شده و در محیط مناسب نگهداری شوند.

حوزه ۳) Performing the Plan: نحوه انجام پروژه و برنامه

a. Test System یا سامانه‌های آزمون: چیزی که روی آن تست انجام می‌شود؛ مثلاً سمیت ماده‌ای روی موش را می‌خواهیم بررسی کنیم، موش می‌شود سیستم ما. مهم از این جهت که باید سامانه (موش) از نظر فیزیکی سالم، در محیط مناسب نگهداری شود تا بدانیم سامانه ما سالم است و داریم روی آن تست می‌کنیم.

b. Test Item: ماده شیمیایی که می‌خواهیم تست کنیم و باید مشخصات فیزیکوشیمیایی مشخصی داشته باشد تا بتوانیم تست کنیم. مطالعات پایداری باید انجام شده تا نحوه و محیط نگهداری و واکنش مشخص باشند.

c. SOPs: تمام کارها و تسک‌ها باید دستورالعمل و SOP داشته باشد؛ حتی برای شستن قفس موش‌ها (در کل برای هر چیزی). به نوعی اصول گام به گام برای رسیدن به هدف است.

d. Performance of Study: study plan در هر مطالعه‌ای وجود دارد. جمع‌آوری SOPهای مختلف انجام

شده و روند کلی پروژه و مطالعه، مشخص و آماده می‌گردد. طرح مطالعه مصوب، توسط مدیر مطالعه نوشته می‌شود و اگر بخواهد تغییری ایجاد شود، باید دلیل تغییر با امضا و تاریخ مدیر مطالعه ثبت شود.

حوزه ۴) Conclusion & Archiving: نتیجه گیری و آرشیو

a. Reporting of results: تمام داده‌های خام حاصل از مطالعه باید به امضای مدیر مطالعه برسد و تأیید شوند و باید همگی با GLP انطباق داشته باشند.

b. Archiving: هر نوع داده خام و گزارش و نمونه باید به مدت ۱۰-۱۵ سال آرشیو و نگهداری شوند. (طبق قوانین FDA) چرا؟ چون داده‌ها باید قابلیت بازسازی، traceability و قابل ارائه بودن داشته باشد و در بازرسی‌ها بسیار مهم است.

❖ چه کسی مشخص می‌کند که یک آزمایشگاه، اصول را رعایت می‌کند یا نه؟

رگولاتوری کشورها مشخص می‌کند. در آمریکا، FDA و در ایران سازمان غذا و دارو. برای دریافت سرتیفیکیت GLP باید بعد از رعایت تمامی قوانین ذکر شده، به سازمان غذا و دارو درخواست داده شود. در سایت و سامانه مرتبط ثبت می‌شود و بازرسانی می‌فرستند که چندین روز حضور پیدا می‌کنند، جهت بررسی criteriaها و شرایط، در نهایت یک سرتیفیکیت دو ساله ثبت و اعطا می‌شود. طی این دو سال، بازرسی‌هایی انجام می‌گردد، هم سرزده هم با اطلاع قبلی که مجدد لیست و موارد GLP را چک کنند.

❖ چرا با تمام مشکلات دریافت سرتیفیکیشن GLP، باید آن را دریافت کنیم؟

مهم‌ترین مزیت GLP این است که با اینکه هزینه زیاد است؛ اما کار تکراری ما کم می‌شود. انجام پروژه ما طبق اصول مشخص و پایدار اجرا می‌شود و هزینه و زمان کم‌تری صرف می‌گردد. همچنین برند ما به عنوان یک برند با کیفیت چه در ایران چه خارج از ایران ثبت می‌شود.

❖ نمونه برداری و Sampling

نمونه برداری بر اساس annex 4 WHO برای مواد اولیه و starting material به جهت بازرسی وزارت بهداشت، مأمورین کنترل کیفیت و گمرک انجام می‌شود. شرکت‌های داروسازی برای تأیید مواد از این اصول استفاده می‌کنند.

✓ Batch/lot no. (شماره بچ): سری ساخت، عددی مخصوص دارد. داروهایی که با شرایط مشخص و در زمان مشخص تهیه شدند.

✓ Random Sample (نمونه اتفاقی): همه قسمت‌های مختلف ماده، شانس برابری برای انتخاب شدن دارند.

✓ Representative Sample: زمانی که برنامه‌ای برای سمپلینگ داشته باشیم و جوری انتخاب کنیم که مقدار سمپل ما نماینده کل ماده اولیه باشد.

✓ Retention Sample (نمونه نگهداری یا بایگانی): سمپل‌هایی که تا ۱ سال بعد از تاریخ انقضای محصول نگهداری می‌شود.

✓ Uniformity: زمانی که سمپلینگ به صورتی انجام شده که مطمئنیم قانون یونیفورمیتی رعایت شده و از تمام نقاط ماده، نمونه گرفتیم، مقایسه کردیم و مطمئن هستیم که ماده، یونیفورم است.

❖ برای چه موادی نمونه برداری انجام می‌شود؟

- مواد اولیه
- Intermediateها
- محصول دارویی قبل و بعد از بسته‌بندی به جهت ارزیابی پایداری
- Primary & Secondary Packaging
- مواد تمیزکننده مورد استفاده در محیط و آزمایشگاه (مثل گازهای تحت فشار)

❖ مراحل نمونه برداری

(۱) آماده سازی برای نمونه برداری

- وسایل نمونه برداری نزدیک باشد و آماده استفاده باشند.
- جنس وسایل بهتر است، جنسی باشد که واکنش ندهد؛ مثل استیل زنگ نزن یا پروپیلن گلايکول
- توصیه می شود ظروف یکبار مصرف استفاده گردد.
- حتی برای شستشوی ظروف هم SOP داریم.
- استفاده از ظروف شیشه ای توصیه نمی شود؛ زیرا احتمال شکستگی هست و کلا نمونه نابود می گردد.
- در نمونه برداری risk assessment مهم است.

(۲) شروع عملیات نمونه برداری

- باید حتما روش مکتوب و SOP وجود داشته باشد، بعضی از مواد باید هم زده شوند یا سیستم هموژن شود که در SOP ذکر می گردد.
- در نمونه برداری باید به لایه لایه شدن در مایعات و کیکی شدن در جامدات توجه ویژه شود. در این صورت باید نمونه برداری جداگانه ای صورت گیرد.
- در کل در نمونه گیری از بخش های مشکوک، مجدد نمونه برداری شود.
- بعد از نمونه برداری باید نمونه در ظروف مخصوص در بسته و سرپیچی قرار گیرد که دور از نور، هوا و رطوبت باشد. در صورتی که ماده به نور حساس باشد، در ظروف مخصوص نگهداری و فویل آلومینیومی دور آن پیچیده شود.
- اگر چند نمونه برداشتیم، تمام نمونه ها در جعبه ای قرار می گیرند با لیبلینگ کامل و نام فرد نمونه گیرنده

❖ ابزارهای نمونه برداری

Figure 1
Sampling scoops for solids

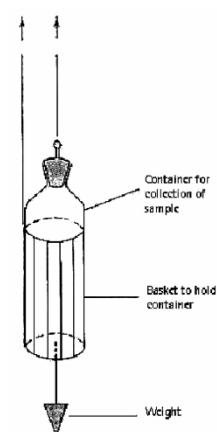
Scoop ✓

برای پودرهایی که در سطل هستند و کمتر از ۲۵ کیلوگرم هستند.
دوشکل مستطیلی و گرد دارند که فرم round ارجحیت دارد.
اندازه نباید خیلی بزرگ باشد که لازم باشد بعد از نمونه گیری باقی مانده را به بالک برگردانیم.

Figure 2
Typical dip tube

Dip Tube ✓

برای نمونه برداری مایعات با حجم کم و ویسکوزیته نسبتا کم
تا عمق معینی از مایع فرو می رود و به صورت سرنگ از مایع کشیده و خارج شده و در ظرفی مخصوص نگهداری می شود.

Figure 3
Typical weighted container

Weighted Container ✓

برای مایعات با حجم بالا که در کانتینرها نگهداری می‌شوند.

باتلی دارد که به وزنه وصل شده و تا عمق مشخصی از مایع فرو می‌رود، نمونه‌برداری می‌کند و براساس عمقی که نفوذ کرده روی طناب علامت‌گذاری شده و طناب، راهنمای عمق است.

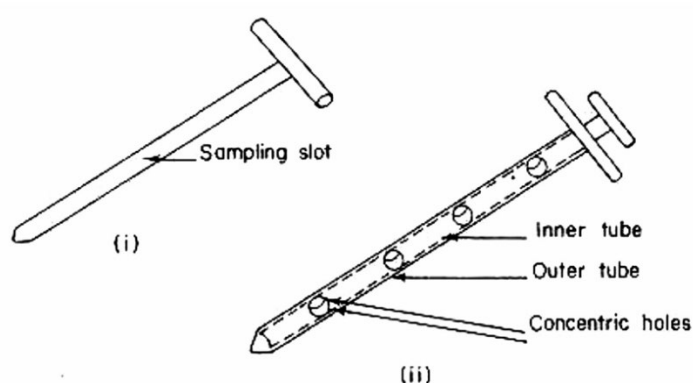
Thieves ✓

برای نمونه‌گیری از پودرها با حجم بالا که در کانتینرها نگهداری می‌شوند که دو نوع است به

صورت Plug و Chamber.

Chamber: دو تیوپ داخلی و خارجی دارد. چمبرها چرخیده می‌شوند و با هم جفت می‌شوند تا بتواند از عمق‌های متفاوت نمونه‌گیری کند. برای نمونه‌های حجیم که می‌خواهیم از لایه‌های مختلف نمونه بگیریم.

Plug: وارد نمونه می‌شود و از یک عمق مشخص نمونه می‌گیرد.

Figure 4
Typical sample thieves

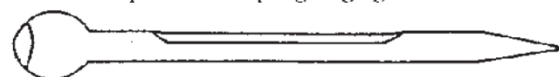
Spears ✓

استفاده برای پودرهایی که داخل bag نگهداری می‌شوند. به صورت مورب وارد کیسه شده و نمونه می‌گیرد. معمولاً تا عمق ۳۰-۳۵ سانتی‌متری وارد می‌شود.

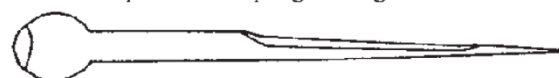
انواع مختلف دارد که بسته به نوع ماده اولیه استفاده می‌شود. به طور مثال، A برای غلات درشت مثل ذرت مناسب است؛ اما B برای غلات کوچک مثل گندم مناسب است.

Figure 5
Typical sampling spears

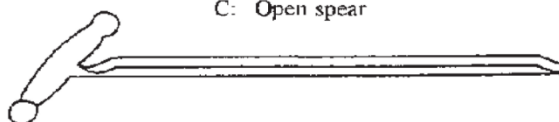
A: Closed spear for sampling large grains such as maize



B: Closed spear for sampling small grains such as wheat



C: Open spear



D: Double-tube spear





جلسه قبل در مورد نمونه برداری و sampling صحبت کردیم.

زمانی که یک بازرسی دارویی می‌خواهد انجام بشود، بازرس باید بداند که نمونه برداری را به چه نحوی انجام دهد. (مثلا بازرسی از شرکت یا داروخانه و بیمارستان برای پایش و کنترل یا پیدا کردن محصول تقلبی)

مهم‌ترین جایی که سمپلینگ به درد ما می‌خورد، جایی است که یک محموله وارد شرکت شده و ما می‌خواهیم این محموله را قبول یا رد کنیم. باید بدانیم چگونه نمونه برداری را انجام دهیم.

شروط یکنواختی مواد اولیه ورودی به شرکت (گایدلاین WHO , Annex 4):

۱. همه محموله‌ها دارای batch number یکسان باشند

۲. تحت نظر اصول GMP یا رگولاتوری ساخته شده باشند

۳. دارای حمل و نقل valid باشند

بر اساس این سند برای نمونه برداری، ۳ پلن در نظر می‌گیریم:

۱. **n plan** ($N =$ تعداد محموله وارد شرکت شده): ماده یکنواخت است و به شرکت سازنده اطمینان کامل داریم. برای

نمونه برداری، یک به علاوه رادیکال N نمونه رندوم از محموله‌ها بر می‌داریم و روی آن‌ها تست‌های identification و ... را

انجام می‌دهیم. اگر مورد قبول بود، این سمپل‌ها را باهم مخلوط کرده و به یک composite sample تبدیل کرده و برای

final test از آن استفاده می‌کنیم. اگر final test هم مورد قبول بود، این سمپل به عنوان retention sample نگهداری

می‌شود (retention sample: نمونه‌ای که حداقل یک سال پس از تاریخ انقضا باید نگهداری شود)

ولی این پلن خیلی قابل اعتماد نیست و خود سند هم پیشنهاد نمی‌کند که ما از این پلن استفاده کنیم.

به نزدیک‌ترین عدد صحیح گرد شود $N \text{ plan: } n = 1 + (N)^{0.5}$

۲. **p plan**: از محموله‌ها اطمینان کامل داریم، شرکت سازنده رو می‌شناسیم و قبلا ازش خریداری کرده‌ایم. هدف در این پلن

فقط identification می‌باشد. از همه محموله‌هایی که به شرکت آمده، نمونه برداری کرده و تست ظاهر و هویت را انجام

می‌دهیم. اگر پاس شد، به تعداد p برابر با ۰.۴ رادیکال N از سمپل‌ها را به صورت رندوم برداشته، سپس مخلوط کرده و

به عنوان retention sample نگهداری می‌کنیم.

به سمت بالا گرد شود $P \text{ plan: } p = 0.4 \times (N)^{0.5}$

۳. **r plan**: سخت‌گیرانه‌ترین پلن برای متریال است. این پلن، برای ماده‌ای استفاده می‌شود که یکنواخت نیست (گیاهی،

حیوانی، معدنی) یا از یک شرکت جدید خریداری شده. از همه محموله‌ها، نمونه برداری می‌کنیم و تست ظاهر و هویت را

انجام می‌دهیم. سپس به تعداد r برابر با ۱.۵ رادیکال N از این نمونه‌ها، نمونه برداری کرده و full test را انجام می‌دهیم. اگر

پاس شد، یک retention sample از این نمونه‌ها ایجاد می‌کنیم.

به سمت بالا گرد شود $R \text{ plan: } r = 1.5 \times (N)^{0.5}$

* مثال: ۴۰ محموله وارد شرکت شده

$$n \text{ plan: } 1 + \sqrt{40} = 7.3 \rightarrow 7$$

فقط از همین ۷ عدد تست ظاهر و هویت (identification) می‌گیریم و بعد مخلوط می‌کنیم، final test می‌گیریم و اگر پاس کرد، به عنوان retention sample نگه می‌داریم.

$$p \text{ plan: } \sqrt{40} \times 0.4 = 2.5 \rightarrow 3$$

از کل ۴۰ محموله برای identification نمونه‌برداری می‌کنیم. سپس نمونه‌ها را به ۳ قسمت تقسیم کرده و به عنوان retention نگه می‌داریم.

$$r \text{ plan: } 1.5 \times \sqrt{40} = 9.5 \rightarrow 10$$

از کل ۴۰ محموله برای identification نمونه‌برداری می‌کنیم. سپس از این ۴۰ نمونه، ۱۰ تا رو به صورت رندوم انتخاب و full test انجام می‌دهیم. اگر پاس شد، همه این ۱۰ نمونه را مخلوط و به عنوان retention sample نگهداری می‌کنیم.

Values of n , p or r for the N sampling units^a

Value of n , p or r	Values of N		
	n plan	p plan	r plan
2	up to 3	up to 25	up to 2
3	4–6	26–56	3–4
4	7–13	57–100	5–7
5	14–20	101–156	8–11
6	21–30	157–225	12–16
7	31–42		17–22
8	43–56		23–28
9	57–72		29–36
10	73–90		37–44

در حال حاضر البته از روش‌های نوین طیف‌سنجی مثل NIR و RAMAN هم استفاده می‌کنند که طی آن‌ها، بدون باز شدن درب نمونه، ما تست‌ها و نمونه‌برداری را انجام می‌دهیم.

گایدلاین نمونه‌برداری محصول نهایی: ISO 2859-1

گایدلاین نمونه‌برداری بسته‌بندی اولیه و ثانویه: ISO 2859-2

مبحث امروز در مورد Pharmaceutical development می باشد.

Pharmaceutical development: از زمانی که ماده شیمیایی را کشف کردیم، چه پروسه‌ای از نظر رگولاتوری طی می‌گردد تا یک محصول با کیفیت با ویژگی‌های مناسب به دست مصرف‌کننده برسد.

در گذشته کیفیت مبتنی بر آزمایش بود. یعنی محصول را تولید می‌کردند و اگر آزمایش‌ها اوکی بودند، محصول ما پاس می‌شد (Quality by test). در حال حاضر ولی صنعت دارو به سمت Quality by design شیفت پیدا کرده. یعنی کیفیت از همان اول در محصول ما طراحی و در کل فرآیند حاضر باشد.

Quality by Design (QbD): a systematic, science- and risk-based approach to pharmaceutical development focused on building quality into the product.

اهداف ICH:

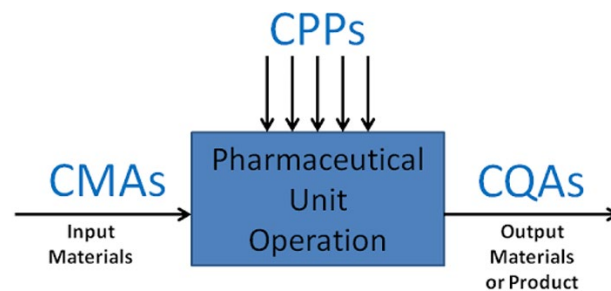
1. Harmonize regulatory requirements across regions (EU, US, Japan).
2. Eliminate duplication in development and registration.
3. Promote efficient use of resources.
4. Ensure high-quality, safe, and effective medicines.

سه گانه گایدلاین ICH برای QbD:

۱. Q8: بنیان علمی QbD را مطرح می‌کند.
۲. Q9: کنترل و manage ریسک مطالعه
۳. Q10: ایجاد یک سیستم کیفیت برای داشتن QbD پیوسته و ارتقای کیفیت

The Scientific Foundation ICH Q8(R2)

- Quality Target Product Profile (QTPP): ویژگی‌هایی از محصول که باید از نظر علمی بررسی و مشخص کرده باشیم تا محصول به کیفیت و اثربخشی مناسب برسد. (نقشه راه)
مثلا: شکل دارویی، راه مصرف، سیستم دارورسانی، دوز و ...
- Critical Quality Attributes (CQAs): مشخصات کیفی حیاتی محصول که مستقیماً روی efficacy و safety اثرگذار هستند. (استخراج شده از دل QTPP) (Non – negotiable و غیرقابل تغییر)
مثلا: سرعت انحلال در قرص‌ها، استریلیتی در فرآورده‌های تزریقی و ...
- Critical Material Attributes (CMAs): مواد اولیه ما چه ویژگی‌های حیاتی باید داشته باشند.
مثلا: اندازه ذرات API، Excipient grade و ...
- Critical Process Parameters (CPPs): پروسه چه ویژگی‌های حیاتی و اثرگذاری دارد.
مثلا: سرعت و زمان گرانشیون، نیروی پرس، دمای کوتینگ و ...



- Design space: محدوده و فضای کار که کیفیت را تضمین می‌کند و در آن کیفیت برقرار است.
- Control strategy: ابزارهایی که به ما اطمینان می‌دهند؛ مطالعه‌ای که داریم انجام می‌دهیم، کیفیت لازم را دارا است.

Systematic Risk Management: ICH Q9

۱. ارزیابی ریسک پایه علمی دارد (بر اساس Q8)
۲. تلاش ما براساس مقدار و لول ریسک است
۳. تمام کارهای ما باید در راستای محافظت از بیمار باشد

مراحل مدیریت ریسک:

۱. ارزیابی ریسک: شناسایی – آنالیز – ارزیابی
۲. کنترل ریسک: کاهش ریسک به محدوده قابل قبول
۳. تبادل اطلاعات درباره ریسک با افراد مسئول و ذی نفع
۴. بازنگری و بررسی مجدد ریسک

ابزارهای ارزیابی ریسک:

- **FMEA/FMECA: Failure Mode and Effects Analysis** (مهم‌ترین)
- HACCP: Hazard Analysis Critical Control Points (بیشتر در صنایع غذایی مثل ریسک میکروبی)
- PHA: Preliminary Hazard Analysis
- FTA: Fault Tree Analysis (حل مسئله یا مشکل از ریشه)
- Risk Ranking and Filtering

* مثال FMEA در پرس قرص:

- Potential Failure Mode: Tablet capping and lamination
- Potential Effects: Reduced tablet strength, poor patient compliance Potential
- Causes: Excessive compression force, improper granulation current

Risk Priority Number (RPN): $RPN = \text{Severity (7)} \times \text{Occurrence (4)} \times \text{Detection (3)} = 84$

به ۳ پارامتر مربوط به failure mode یعنی شدت، وقوع و تشخیص از ۱۰، نمره می‌دهیم. لیمیت و حد RPN در هر شرکت و هر محصول متفاوت است و بر حسب آن، اقدامات لازم انجام می‌شوند.

Recommended Actions: Optimize compression force settings, implement real-time monitoring

مزیت QbD:

❖ برای صنعت:

- کاهش رد و شکست batchها
- کاهش regulatory variations
- انتقال تکنولوژی و اسکیل آپ راحت تر

❖ برای بیماران:

- تولید دائمی محصول باکیفیت
- بهبود کیفیت، ایمنی و اثربخشی

انتظارات رگولاتوری ها از صنعت:

- بر اساس پایه های علمی، محصول خود را کامل بشناسند
- ایجاد فضای طراحی علمی برای محصول
- مطالعه ارزیابی ریسک، به طور کامل انجام شده باشد

* نکته: در مازول ۳ CTD، بخش اطلاعات pharmaceutical development منعکس کننده QbD می باشد که شامل؛ QTPP، CQAs، risk assessment و control strategy است.

ICH Q10: The Quality System Framework

A management system to direct and control a pharmaceutical company regarding quality.

Q10 به ما کمک می کند تا مطالعات علمی ای که بر اساس Q8 انجام دادیم و مدیریت ریسکی که بر اساس Q9 انجام دادیم را به طور پیوسته و دائم داشته باشیم و هر جا که لازم بود، آن ها را بهبود دهیم. اهداف آن عبارتند از؛

۱. رساندن محصول با کیفیت به دست بیمار
۲. ایجاد و حفظ یک سیستم کنترل شده پایدار
۳. کمک و تسریع پیشرفت و بهبود دائمی سیستم

اجزای quality system:

۱. Process Performance & Product Quality Monitoring: مانیتورینگ پیوسته در راستای تشخیص زودهنگام

انحرافات

۲. Corrective & Preventive Action (CAPA) System: انحراف شناسایی شده را تصحیح می کند و نمی گذارد که

دوباره این انحراف ایجاد گردد.

۳. Change Management System: در صورتی که نتوان با سیستم CAPA این انحرافات را برطرف کرد، تغییراتی در

سیستم ایجاد می کنیم که انحرافات دوباره ایجاد نشود. همچنین بر روی تغییرات ایجاد شده هم باید نظارت کرد.

۴. Management Review: نظارت و بررسی اجرایی با استفاده از quality system و گزارش دهی به مقامات و ذی نفعان

و تخصیص بودجه در صورت نیاز.

بر اساس Q10، چرخه عمر (life cycle) یک محصول دارویی به چهار قسمت تقسیم می‌شود:

۱. Pharmaceutical Development: براساس Q8 و طراحی design space
۲. Technology Transfer: انتقال بیس علمی آزمایشگاه به بیس تجاری صنعت (scale-up)
۳. Commercial Manufacturing: تولید تجاری
۴. Product Discontinuation

Knowledge Management: (با ایجاد پایه علمی قوی به تصمیم‌گیری صحیح کمک می‌کند)

- شناخت محصول و پروسه
- توانایی آنالیز و تفسیر دیتا
- ذخیره‌سازی و استفاده از اطلاعات
- انتشار به ذی نفعان

* مثال integrated implementation در قرص آهسته رهش:

❖ quality system برای تست dissolution

- Knowledge management: تغییرات فصلی موجب تغییر میزان رطوبت موجود در قرص محصول می‌شود.
- Quality risk management: اگر قرص در معرض رطوبت قرار بگیرد، در تست dissolution رد می‌شود.
- پس RPN را محاسبه می‌کنیم.
- Management Review: تصمیم‌گیری و اختصاص بودجه برای حل مشکل

❖ فاز Q8 (طراحی/design)

- QTTP (تمام معیارهای محصول): پروفایل رهش دارو، میزان رهش و ...
- CQAs (معیارهای حیاتی): پروفایل رهش دارو، assay و related substances
- Design space: ضخامت روکش ۵۰ تا ۸۰ میکرون، curing time 2 to 4 hours

❖ فاز Q9 (مدیریت ریسک/risk management)

- مطالعات FMEA: دما و زمان curing، پارامتر حیاتی هستند
- Risk control: مانیتورینگ زنده دمای curing
- Acceptance criteria: تغییرات دمای کمتر از ۲ درجه، قابل قبول است

❖ فاز Q10 (System implementation)

- طراحی CAPA برای نواقص روکش
- Change control for process optimization (جلوگیری از وقوع مجدد نواقص)
- Management review of development progress

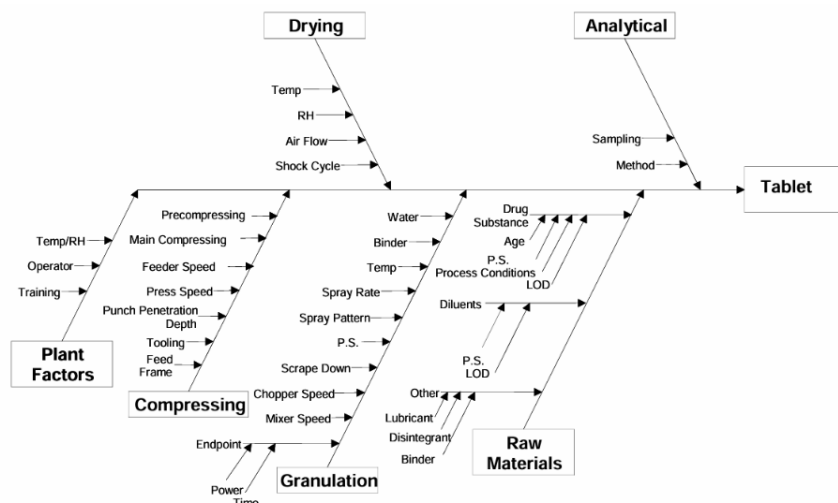
نگاهی به ترندها و آینده quality by design

- ❖ Digital transformation: استفاده از هوش مصنوعی و شبیه سازی دیجیتال پروسه ها
- ❖ Continuous manufacturing technologies: تکنولوژی تولید پیوسته، مانیتورینگ رو خط، داروسازی شخصی سازی شده
- ❖ Green chemistry principle: کاهش اثرات مضر روی محیط زیست، افزایش پایداری چرخه تأمین دارو

ابزارهای معرفی شده در انتهای Q10:

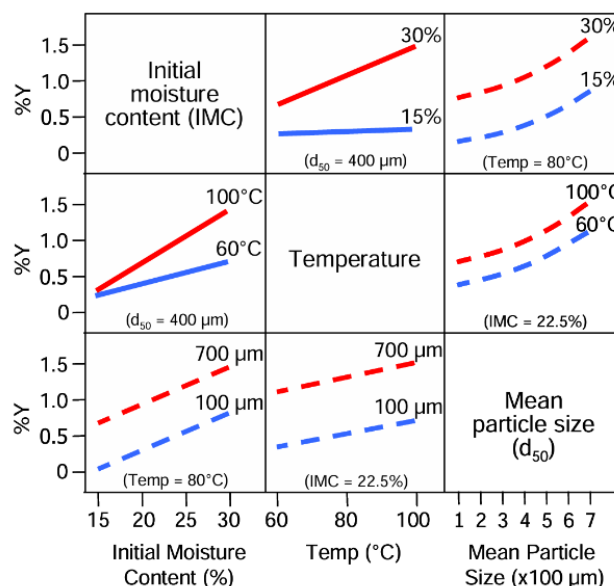
❖ Use a risk assessment tool

○ نمودار ایشیکاوا یا نمودار استخوان ماهی: تمام ریسک های مربوط به هدف رسم می شود.

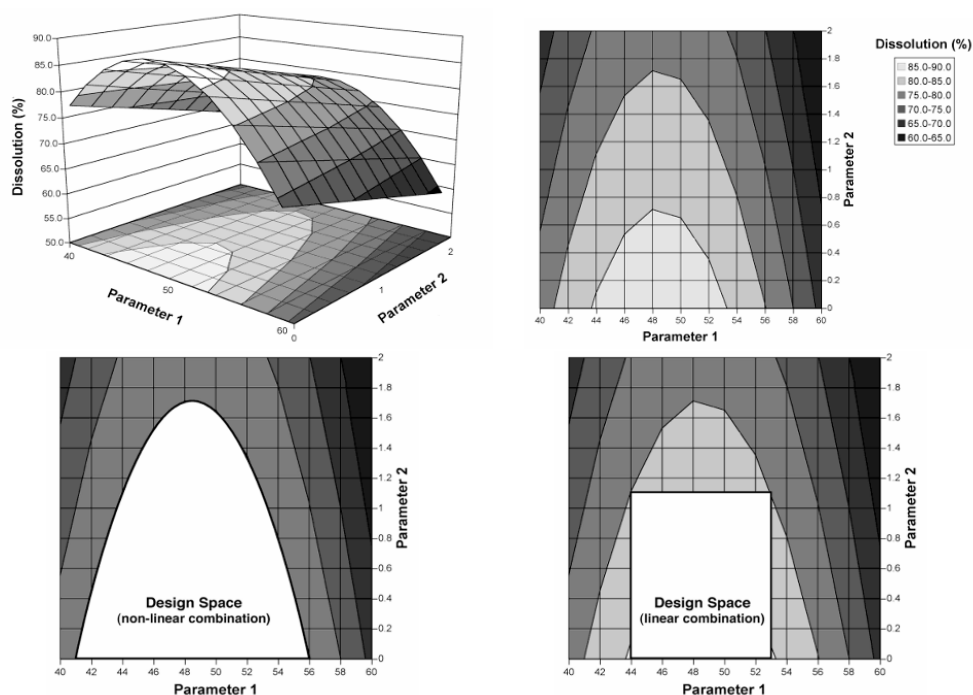


❖ Depiction of interactions

- در این نوع نمودار، هر قسمتی که طلاقی وجود داشته باشد، نشان دهنده تداخل بین این دو پارامتر است.
- مثلاً در اینجا ردیف میانی و ستون چپ: نمودار حاصل از دما و میزان رطوبت اولیه، طلاقی داشته است.
- معیارهای دارای طلاقی و تداخل نباید به صورت همزمان بالا باشند؛ زیرا موجب افزایش ناخالصی می شوند.



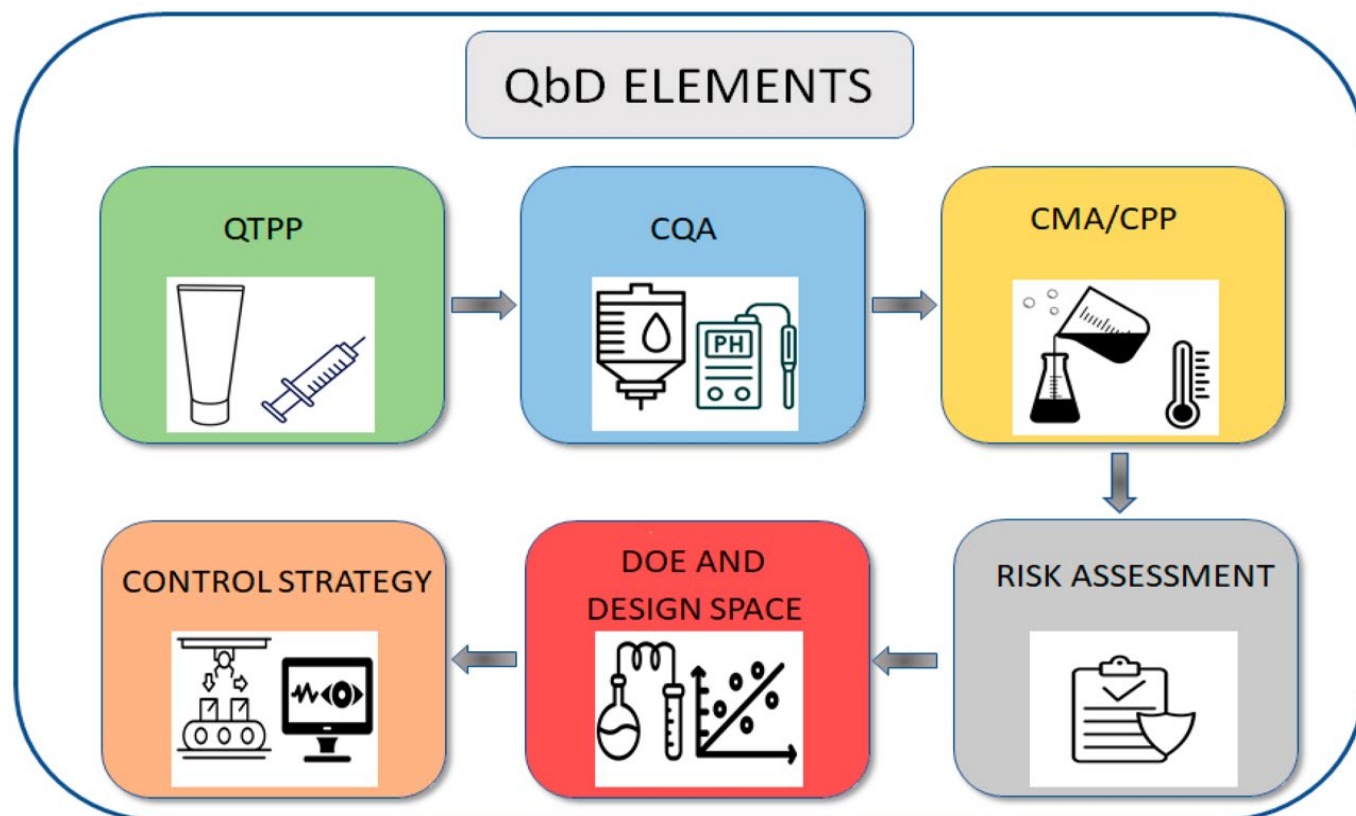
❖ Presentation of design space



○ با نرم افزارهای آماری مثل matlab رسم می‌شود.

○ غیر خطی است: قابلیت رؤیت همزمان اثر دو پارامتر

- نمودار قبلی خطی بود و یک پارامتر ثابت می‌شد تا اثر یک پارامتر بر روی پارامتر دیگر رؤیت گردد.
- مثلاً در نمودار قبلی، درصد رطوبت، ثابت گرفته می‌شد تا اثر دما بر روی اندازه ذره‌ای بررسی شود؛ اما در این نمودار ۳ بعدی، می‌توان به صورت همزمان پارامتر رطوبت و دما را تغییر داد و اثر روی اندازه ذره‌ای را مشاهده کرد.



مبانی کنترل و تضمین کیفیت



جلسه دهم: سیستم HVAC و آب ساز	تاریخ ارائه: 1403/2/25
استاد: دکتر صبوریان	سرگروه: فاطمه واحدی
نویسندگان: صبانظری-پرنیان اصلانی-فاطمه واحدی	ویراستار:

به طور کلی می توان گفت تفاوت مهم بین سایت دارویی و سایت غذا، وجود HVAC و سیستم آبساز در سایت دارو است. بدون HVAC اصلا نمی توان از GMP صحبت کرد.

HVAC (Heating, Ventilation and Air Conditioning)

این سیستم کار کنترل دما (کاهش یا افزایش) و فشار (هر بخشی از کارخانه باید فشار خاصی داشته باشد) و رطوبت و particle را انجام می دهد و این عوامل را در محدوده مورد نظر ما حفظ می کند.

Particle شامل دو دسته زنده (قارچ، کپک، مخمر، باکتری، ویروس) و غیر زنده (ذرات موجود در فضا) می شود که توسط سیستم HVAC باید کنترل شود.

در واقع کنترل این موارد توسط HVAC است که باعث می شود یک مکان به سایت تولید دارو تبدیل شود. اولین قدم Design qualification این سیستم است که با توجه به اندازه سایت مورد نظر و همچنین با در نظر گیری شرایط محیطی (دما و رطوبت) سیستم HVAC طراحی میشود. چرا که فارغ از اینکه سایت ما در چه منطقه جغرافیایی قرار گرفته است، در نهایت باید به استاندارد-های مورد نیاز سایت دارویی برسد و همه clean room ها در هر جایی که باشند (مثلا منطقه خشک مثل کرمان یا منطقه با رطوبت بالا مثل رشت) ویژگی های یکسانی باید داشته باشند.

گایدلاین های مختلفی برای HVAC داریم: مثل ISO 14644 ، WHO annex 8,2 (ورژن آخر پولی است)

جزوه 97: GMP مربوط به حداقل استانداردهای یک دارو است و در صورت تامین آن ویژگی های کیفی مورد نیاز از محصول برآورده می شود و البته ممکن است یک شرکت دارویی دیگر در دنیا سخت گیری هایش از FDA، ICH یا PICS بیشتر باشد.

برای برقراری یک GMP در محیط نیاز به clean room داریم. clean room فضایی است که دما، رطوبت و تعداد particle ها و بار میکروبی آن کنترل شده است و در حد استاندارد نگه داشته میشود. (دستورالعمل های مربوط به clean room ها به شکل های مختلفی کلاس بندی شده اند). تولید ذرات در clean room یک امر ناخواسته و اجتناب ناپذیر است که ممکن است از محیط یا توسط پرسنل یا در فرایند تولید ایجاد شوند. باید سیستم HVAC ما طوری کار کند که جلوی ورود ذرات را بگیرد و در صورت تولید ذره ای در سیستم آن را جمع آوری کند.

بنابراین هدف HVAC جلوگیری از contamination (به طور کلی آلودگی از منابع مختلف مثل هوا، پرسنل یا خود سایت) و cross contamination (آلوده شدن یک دارو با هر جز شیمیایی از دارویی دیگر) است.

وظیفه HVAC صرفاً محافظت از ماده دارویی نیست. بلکه باید از محیط و پرسنل هم محافظت کند. مثلاً اگر سایت تولید small molecule سایتوتوکسیک داریم، خیلی مهم است که مواد هازارد و سمی وارد محیط زیست نشود یا پرسنل از این مواد آسیب نبینند.

یک normal operating range داریم که خود کارخانه آن را تعریف میکند، زمانی که خیلی به خارج شدن از این محدوده نزدیک باشیم، alert limit تعریف می‌شود و هنگامی که از محدوده خارج شویم action limit مطرح می‌شود. پس از مشاهده alert limit باید از رسیدن به action limit جلوگیری کنیم.

یکی دیگر از اصول GMP وجود airlock است که به کمک آن تفاوت‌های بین فضاهای مختلف سایت را کنترل می‌کنیم. برای اینکه شرایط ایجاد شده در فضا با باز و بسته شدن در به هم نخورد نیاز به airlock داریم که مخصوص رفت و آمد پرسنل و افراد است. دو دسته (MAL) material airlock و (PAL) personal airlock داریم. در ادامه بیشتر توضیح داده میشود.

تعاریف:

As built: سایت ساخته شده ولی هنوز دستگاه‌ها را وصل نکرده ایم.

At rest: در این حالت همه دستگاه‌ها وصل هستند؛ HVAC روشن است و تمام مجموعه آماده فعالیت است اما پرسنل حاضر نیستند و با وجود وصل و آماده بودن دستگاه‌ها همگی خاموش هستند.

In operation: پرسنل حضور دارند و کار انجام می‌شود.

Clean area: یک فضایی که از تولید، ورود و ماندن پارتیکل‌ها و microbial contamination جلوگیری بکند.

تعداد particle در هر کدام از سه حالت بالا متفاوت بوده و HVAC با توجه به اینکه در کدام شرایط هستیم تنظیم می‌شود.

به غیر از تعداد particle ها کنترل تعداد ذرات میکروبی و آلودگی میکروبی هم حائز اهمیت است. و باید از تولید، ورود و ماندن پارتیکل‌ها و ذرات میکروبی جلوگیری شود.

CNC مخفف controlled non classified است. ما در یک سایت GMP دار کلاس‌های ABCD داریم. فضاهایی مانند راهروهای کنار کلاس D CNC است یعنی دما و رطوبت کنترل شده ولی ذرات آن از کلاس D هم بالاتر است. pass box ها از MAL کوچک‌تر هستند و در جاهایی هستند که می‌خواهیم بیشتر کنترل بکنیم.

اسلاید:

pass-through hatch or pass box. A cabinet with two or more doors for passing equipment, material or product while maintaining the pressure cascade and segregation between two controlled zones. A passive pass-through hatch (PTH) has no air supply or air extraction. A dynamic PTH has an air supply into the chamber.

clean room یک clean area است که با air lock کنترل میشود و به تمیزکاری ویژه نیاز دارد و فیلترهایی در سیستم

HVAC وجود دارند. از مهم ترین اجزای سیستم فیلترهای HEPA هستند. هر چیزی که در این سیستم استفاده میشود باید به راحتی قابل تمیزکاری باشد.

چگونه clean room داشته باشیم؟

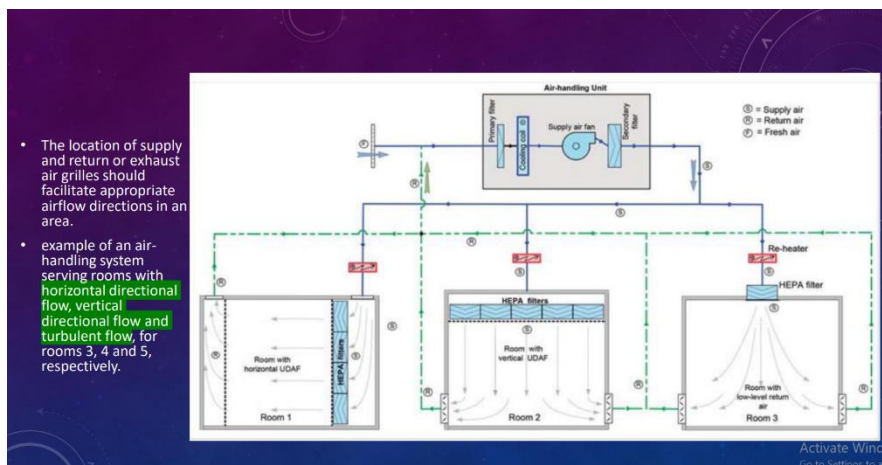
باید از ورود الودگی از بیرون جلوگیری کنیم. اغلب موارد manufacturing facility های ما فشار مثبت دارند که از بیرون ورود نداشته باشیم. اگر فشار منفی داشته باشند (مثلا دارو توکسیک باشد) سخت گیری بیشتری باید داشته باشیم. دسته بندیای مختلفی برای clean room وجود دارد که معروف ترین آن کلاس ABCD میباشد. ایزو نامگذاری ۱ تا ۹ دارد. ایزو ۱ تا ۴ در رابطه مسائل الکترونیک است که به ما ارتباطی ندارد. ایزو ۵ همان کلاس A است و تا ایزو ۸ مربوط به ماست. level یک دو سه هم داریم که دسته بندی دیگری است. level سه همان جایی است که تولید داریم و اساس آن در ایزو یا گایدلاین ها مشخص میشود چه نوع فیلتری استفاده کنیم.

clean room که برای non sterile product استفاده میشود HVAC ما باید طوری کار کند که سرعتی که هوای این اتاق تغییر میکند در ساعت بین ۶ تا ۲۰ بار باشد. بر اساس حساسیت محصول و کلاس مقدار دقیق آن مشخص میشود ولی باید در این رینج باشد.

اصطلاح clean-up یا زمان ریکاوری: در مورد clean room یعنی اگر کلاس به هم بخورد یا پارتیکل وارد فضا شود یا دستگاه خاموش شود، چقدر زمان میبرد که به حد استاندارد کلاس برسیم؟ تایمی که زمان میبرد توسط HVAC به استاندارد برسیم زمان ریکاوری میباشد. معمولا HVAC شب ها خاموش نمیشود و اگر در سایتی برای کاهش هزینه ها بخش هایی از آن سایت خاموش شود، air handling unit (مجموع HVAC و اجزا آن) ما خاموش نمیشود و برای خاموشی باید risk assessment انجام شده و مشخص شود برای محصول خطری ایجاد نمیکند.

یکی از مسائل مهم در مورد HVAC محل قرار گیری فیلترهای HEPA است. فیلترها اصل کار را انجام داده و از ورود پارتیکل زنده و غیرزنده جلوگیری میکنند. تعداد فیلترهای HEPA در هر فضا بر اساس حساسیت فضا میباشد. مثلا در کلاس A با background کلاس B باید حتما هوای آنجا در یک جهت حرکت کند. در این حالت سرتاسر مسیر را HEPA گرفته است که گران میشود و کل سقف یا کل دیوار باید فیلتر قرار داده شود. در این شرایط اصطلاحا هوا لامینار است و لایه ای عبور میکند. در مدل turbulent در کلاس C و D یک فیلتر قرار گرفته و هوا turbulent میشود.

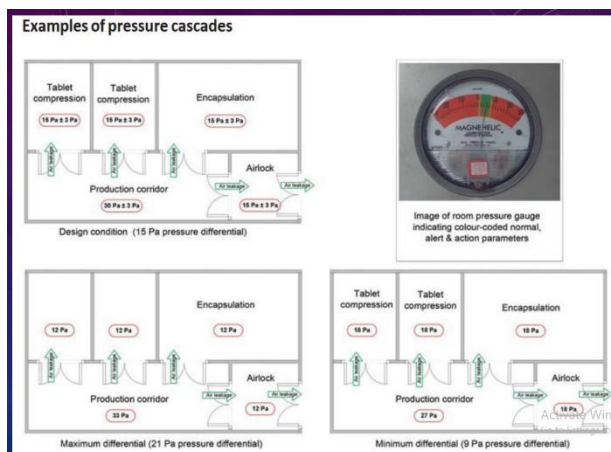
HVAC ما میتواند full fresh یا recycle باشد که full fresh گران تر است و در دیزاین نوشته میشود که از کدام استفاده شود.



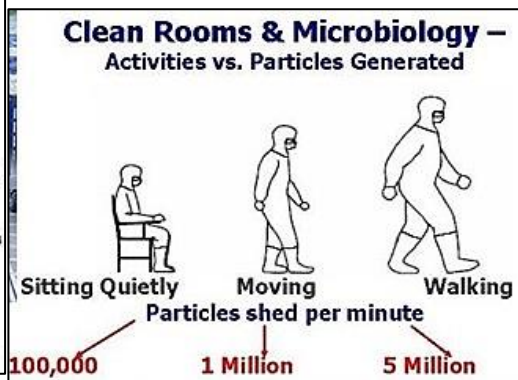
اگر یک مجموعه HVAC نداشته باشد clean room هم ندارد. در واقع پایه‌ای ترین دستگاه در clean room همان HVAC است که باید کارایی کافی داشته باشد و متناسب با ظرفیت فضا باشد. نقشه HVAC اهمیت خیلی زیادی دارد و جزو مواردی است که توسط بازرس نقشه چک می‌شود. بر همین اساس فشارها نیز چک می‌شوند و حتما باید یک شیب فشار بین نقاط مختلف مجموعه وجود داشته باشد.

نکته: شما تصور کنید که فضای تولید ما باید از نظر فشار کنترل شود. گنج کنترل فشار باید در هر کدام از اتاق‌ها باشد و باید دیتا لاگر داشته باشد تا بازرس بتواند از آن خروجی گرفته و آن را بررسی کند. وضعیت فشار مینیمم و ماکسیمم دارد. در بازرسی یکی از اولین چیزهایی که چک می‌شود نقشه HVAC است. در این نقشه کل نقشه clean room وجود دارد و فشار هراتاق مشخص شده است. این فشارها جریان هوارو مشخص می‌کنند. زمانی که در باز می‌شود، هوا از جایی که فشار مثبت هست به سمت منفی حرکت می‌کند و این حرکت براساس طراحی ما می‌باشد. در این نقشه فشار یک اتاق 15 ± 3 بوده و فشار اتاق دیگر 30 ± 3 می‌باشد. در این محدوده اختلاف فشار مینیمم و ماکسیمم داریم. کمترین فشار اتاق اول ۱۲ بوده و بالاترین فشار اتاق دوم ۳۳ می‌باشد که در نقشه ماکسیمم اختلاف وجود دارد. در نقشه اختلاف مینیمم، فشار اتاق اول ۱۸ و اتاق دوم ۲۷ می‌باشد. طراحی باید به گونه ای باشد که این اعداد overlap پیدا نکنند یعنی در محدوده ای مینیمم که فاصله کم می‌شود فشارها یکی نشده و اختلاف فشار حفظ

شود.



تصویر لباس مخصوص افراد برای حضور در clean room کلاس A است.



انسان پارتیکل غیر زنده یا ذرات زنده را به مقدار زیادی تولید می‌کند. در حالت rest 100000 در دقیقه، در حالت حرکت یک میلیون در دقیقه و در راه رفتن ۵ میلیون در دقیقه تولید می‌کنیم. این اعداد برای سایت clean room بسیار بالا است پس پوشش ما بسیار مهم است. ممکن است در change room طراحی به گونه ای باشد که پرسنل کلیه لباس‌های خود را تعویض کنند تا این پارتیکل‌ها کنترل شود.

روش های اندازه گیری پارتیکل در clean room متعدد است و بیشتر بحث مهندسی میباشد. بعضی از دستگاه ها با مکانیسم پراش نور کار میکنند. ما به عنوان دارنده clean room یا مسئول فنی از شرکتی که تخصص دارد دستگاه های مشخص تهیه میکنیم. ممکن است دستگاه های پرتابل باشد که در فضا قرار میگیرد و پارتیکل ها را اندازه گیری میکند. بعضی برای اندازه گیری ذرات میکروبی هستند.

در ایزو نقشه جامعی داریم. ایزو ۵ تا ۸ محدوده clean room داروسازی هست. از سایز 0.5 میکرون به پایین و 5 میکرون به بالا برای ما اهمیت دارد. از محل تلاقی این ها جدول اختصاصی دارویی برای ما ایجاد میشود.

ISO 14644-1:2015 Table 1 – ISO Classes of air cleanliness by particle concentration

ISO Class number (N)	Maximum allowable concentrations (particles/m ³) for particles equal to and greater than the considered sizes, shown below ^a					
	0,1 µm	0,2 µm	0,3 µm	0,5 µm	1 µm	5 µm
1	10 ^b	d	d	d	d	e
2	100	24 ^b	10 ^b	d	d	e
3	1 000	237	102	35 ^b	d	e
4	10 000	2 370	1 020	352	83 ^b	e
5	100 000	23 700	10 200	3 520	832	d, e, f
6	1 000 000	237 000	102 000	35 200	8 320	293
7	c	c	c	352 000	83 200	2 930
8	c	c	c	3 520 000	832 000	29 300
9 ^g	c	c	c	35 200 000	8 320 000	293 000

Grade	Maximum permitted number of particles/m ³ equal to or greater than the tabulated size			
	At rest		In operation	
	0.5µm	5.0µm	0.5µm	5.0µm
A	3,520	20	3,520	20
B	3,520	29	352,000	2,900
C	352,000	2,900	3,520,000	29,000
D	3,520,000	29,000	not defined	not defined

این اعداد فرمول دارد که براساس سایز فضا و کلاس به تعداد پارتیکل مجاز میرسیم. در کلاس A محصولات استریلی ساخته میشود که استریلاسیون نهایی هم ندارد و بعد از آن حذف میکروبی نداریم.

ذرات و particle ها براساس اینکه خط تولید در حال فعالیت یا rest است کلاس بندی می شوند و مشخصا تعداد اجزا در خط تولید در حال فعالیت نسبت به خط تولید در حالت rest بیشتر است. برای تشخیص تعداد این اجزا نمونه گیری با دستگاههای مختلف از هوای فضا انجام میگیرد و بر اساس ویژگی هایی مثل شکست نور تعداد particle ها شمرده میشود.

برای کلاس A در حالت rest و فعالیت تفاوتی وجود ندارد و در هر دو تعداد particle های بالای ۵ µm نباید بیشتر از ۲۰ باشد. در کلاس A و B تفاوتی بین پارتیکل زیر 0.5 میکرون در rest وجود ندارد اما در کلاس B در حالت فعالیت این مقادیر ۱۰۰ برابر می شود و میتواند تا ۳۵۰۰۰۰ بالا برود. کلاس C در حالت rest مانند in operation کلاس B میباشد. در حالت فعالیت در کلاس D نیز تعداد اجزا از کنترل خارج است.

کاربرد کلاس های clean room:

A. مربوط به فعالیت های زیر هود یا دستگاه های ایزولاتور جهت تولید فراورده های با ریسک بالا مثل ویال های کاملاً بسته یا فراورده های بیولوژیک است. کلاس A را اصولاً با ایزولاتور میسازند که راحت ترین راه ساخت است. یک فضای کاملاً بسته که دستگاه ها خودکار است و هیچ ورودی ندارد. ساخت کلاس A بسیار سخت است. یک زمانی نیاز است پرسنل داخل شود و در این شرایط نیاز به فیلترها و هزینه بسیار بالایی داریم.

B. در واقع همان فضای اطراف کلاس A محسوب می شود. در واقع اتاق دارای هود کلاس B در نظر گرفته می شود و در حالت فعالیت می تواند تعداد ذره بیشتری داشته باشد. پس از شروع فعالیت کلاس B بک گراند کلاس A هست. هود در یک اتاقی قرار دارد و غذای اتاق کلاس B است.

C. در کلاس C ساخت قرصی که expose هست اتفاق می افتد.

جزوه 97: مربوط به فراورده‌های تزریقی است که در نهایت قرار است فرایند final sterilization را طی کنند. مثلاً بعد از پر شدن و بسته بندی محصولات اتوکلاو می‌شوند. البته همچنان باید از ورود ذرات به داخل فراورده دارویی جلوگیری کرد. D. برای فراورده‌های غیر استریل مثل پمادهای موضعی، قرص‌ها و محلولهای خوراکی است. بسته بندی در کلاس D انجام میشود. در حالت غیر سخت گیرانه برای ساخت قرص میتوان از کلاس D استفاده کرد.

با وجود این کلاس بندی‌ها ممکن است یک شرکت فراورده‌های غیر استریل را به جای کلاس D در کلاس C تولید کند تا فراورده تولیدی تست‌های میکروبی را راحت تر پاس کند. پس کلاس‌های تعریف شده مربوط به حداقل‌ها هستند.

اگر ما سازنده API هستیم و تولید دارو نداریم نیاز به کلاس نداریم ولی از تشکیل مولکول دارویی به بعد یعنی کریستال گیری و خالص سازی آن به کلاس نیاز داریم. در سایت API کلاس C و D وجود دارد مگر ماده اولیه در مراحل بعدی باید استریل باشد. تا زمانی که دارو expose است مثلاً قبل از ورود قرص به پلیستر به کلاس نیاز داریم.

جزوه 97: به غیر از تعداد particle ها کنترل تعداد ذرات میکروبی هم حائز اهمیت است. به این علت که میکروب‌ها توانایی نشستن روی ذرات ایجاد شده توسط پرسنل را دارند و همراه با آن حرکت می‌کنند. در نتیجه با بیشتر شدن تعداد ذرات تعداد باکتری‌ها و ریسک آلودگی محصول بیشتر می‌شود. به دلیل اهمیت این موضوع دستگاه‌های خاصی وجود دارند که ذرات را بر اساس سایز جدا می‌کنند و روی محیط کشت‌های مخصوص کشت می‌دهند و تعداد کلونی‌های رشد کرده روی ذرات را بر اساس سایز ذره گزارش می‌دهند.

در مورد پارتیکل های viable چهار کلاس داریم.

روش Air sample دارای مکنده هوا است و به ازای هر متر مربع از هوا نمونه برداری می‌کند و تعداد cfu در هر متر مربع از هوا را گزارش می‌دهد. براساس sample cfu/m3 air در کلاس A هیچ میکروبی نباید وجود داشته باشد؛ در کلاس B نهایتاً 10 کلونی، در کلاس C حداکثر 100 کلونی و در کلاس D 200 کلونی قابل قبول است. تا قبل شمارش پارتیکل داشتیم که براساس مسائل فیزیکی تعداد پارتیکل را برای ما شمارش میکرد. در این روش محیط کشت داریم که روش‌های مختلفی برای اندازه گیری آن وجود دارد دارد. در تمام این روش‌ها محیط کشتی وجود دارد که هوا به طریقی از روی آن عبور میکند و تعداد کلونی رشد کرده برای ما مهم است. در کلاس A هیچ رشد میکروبی با روش‌های مختلف نباید وجود داشته باشد. روش دوم settle plate است. پلیت را با قطر مشخص با زمان مشخص در نقاط بحرانی اتاق که هوا نامنظم است قرار میدهند و در کلاس A نباید هیچ رشدی دیده شود.

جزوه 97: مثلاً در فضایی که جریان هوای لامینار نداریم و جریان turbulent است نقاط بحرانی مثل گوشه‌های دیوارها که جریان هوا در آن‌ها خوب نیست را شناسایی می‌کنیم؛ plate هایی با درب باز و ساز مشخص در این نقاط قرار می‌دهیم و می‌گذاریم تا 4 ساعت بماند. اگر پس از این زمان تعداد کلونی‌ها صفر باشد کلاس A را داریم. اگر تعداد کلونی‌ها 5 باشد کلاس B و برای تعداد کلونی‌های 50 و 100 به ترتیب کلاس‌های C و D را داریم.

contact plate در آن یک نوع خاص از plate با سایز کوچک و دارای محیط کشت را مثل استامپ روی محل‌های حیاتی با احتمال بالای آلودگی می‌گذارند و نمونه برداری می‌کنند و نهایتاً درب plate ها را می‌بندند و در انکوباتور می‌گذارند تا نتیجه کشت

مشخص شود. اگر تعداد کلونی‌ها صفر باشد کلاس A را داریم. اگر تعداد کلونی‌ها 5 باشد کلاس B و برای تعداد کلونی‌های 25 و 50 به ترتیب کلاس‌های C و D را داریم.

روش بعدی glove print five fingers است. در آن پرسنل پنج انگشت خود را با دستکش (یا هر حالتی که با محصول در تماس است) روی plate می‌گذارند و plate در انکوباتور قرار داده می‌شود. پس از کشت اگر تعداد کلونی‌ها صفر باشد کلاس A را داریم. اگر تعداد کلونی‌ها 5 باشد کلاس B و برای کلاس‌های C و D تعداد کلونی‌ها قابل کنترل نیست.

روش چهارم مربوط به پرسنل بوده و روش سوم مربوط به سطوح می‌باشد. روش دوم ارزیابی ریسک کلی مربوط به فضا است. در کلاس A در هیچ کدام از روش‌ها نباید باکتری رشد کند. در کلاس B 10 کلونی در هوا و در بقیه تست‌ها 5 کلونی مجاز است. بقیه موارد در عکس مشخص است.

در نقطه بحرانی براساس ارزیابی ریسک

Grade	Air sample cfu/m ³	Settle plates (diam. 90 mm), cfu/4 hours ⁽²⁾	Contact plates (diam. 55 mm), cfu/plate	Glove print 5 fingers cfu/glove
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

مربوط به پرسنل مربوط به سطوح

سوال بچه‌ها: در گایدلاین‌ها نوشته شده است که باید طبق یک برنامه مشخص آب‌ساز و هواساز به طور منظم چک شوند. برای مثال در مورد این دستگاه‌ها سه فاز ولیدیشن داریم؛ برای مثال در فاز اول هر دو هفته یکبار باید نمونه‌گیری کرد، در فاز دوم باید طی یک سال در بازه‌های زمانی مشخص شده در validation master plan تست‌ها انجام شوند و در فاز سوم هم برنامه ریزی سالانه انجام می‌گیرد. و تازه از فاز سوم به بعد می‌توانیم محصول را داشته باشیم هرچند در ایران از همان فاز اول محصول وارد بازار می‌شود. برای تاییدیه HVAC اول همه اصول چک شده و سپس نتیجه با این روش‌ها بررسی می‌شود. به دلیل همین سخت‌گیری‌ها است که برای مثال در کانادا مکمل‌ها نیازی به clean room ندارند.

برای اینکه شرایط ایجاد شده در فضا با باز و بسته شدن در به هم نخورد نیاز به airlock داریم که یک سری درهای خاص و تعریف شده در GMP است که مخصوص رفت و آمد پرسنل و افراد است. این airlock‌ها مدل‌های مختلفی دارند:

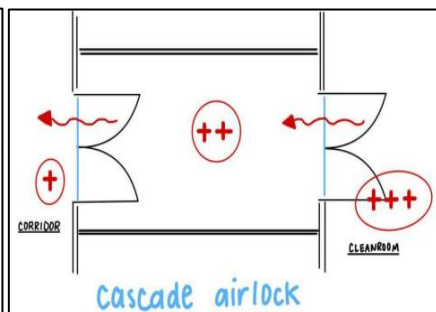
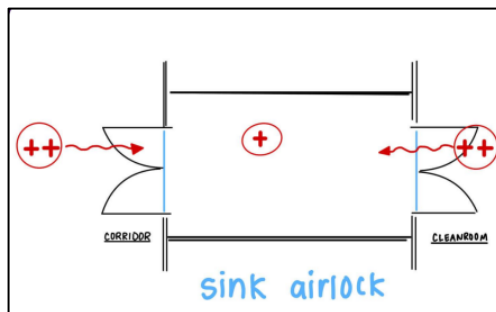
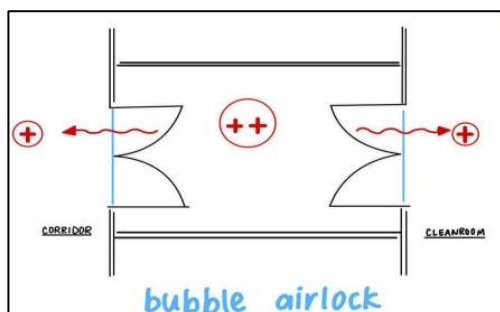
اولین مدل به اسم مدل آبشاری یا **cascade** شناخته می‌شود. در این مدل فشار فضای **clean** برابر با 30 پاسکال (بیشترین فشار)، فشار داخل airlock یا همان فشار بخش میانی 20 پاسکال و فشار بخش راهروها یا CNC (controlled not classified) 10 پاسکال است. با این فشار مثبت همواره جریان هوا از clean room به airlock و نهایتاً راهروها برقرار می‌شود. (97: برای برقراری این جریان داخل فضاها دمنده وجود دارد و فشار ورودی و خروجی دائماً چک می‌شود). این مدل بیشترین کاربرد را دراد و در تولید مواردی چون قرص‌ها که دارو فاقد سمیت است و در صورت ورود دارو به محیط نیز خطری وجود ندارد استفاده می‌شود. تنها موضوع حائز اهمیت در این مدل وارد نشدن هوای آلوده به clean room است و ورود دارو به فضاهای دیگر اهمیتی ندارد.

نکته مهم درباره ایرلاک‌ها این است که اگر یک در باز باشد، درب سمت دیگر حتماً باید بسته باشد. بعد از اینکه هوا کنترل شد و چراغ از قرمز به سبز تغییر کرد، درب سمت دیگر باز شده و میتوان خارج شد. بسته به حساسیت فضا در بعضی ایرلاک‌ها فیلترهای ورودی هوا وجود دارد. حضور داشتن یا نداشتن بعضی از تجهیزات و شرایط در کارخانجات داروسازی براساس ارزیابی ریسک انجام می‌شود. مثلاً دلیل اینکه چرا در نقطه ای فیلتر هپا نداریم risk assessment است که پلیت گذاشتیم و بررسی کردیم و نیازی به این فیلتر نبوده است به خاطر رفتارهای سلیقه ای باید ارزیابی ریسک انجام شود تا کیفیت محصول اثبات شود.

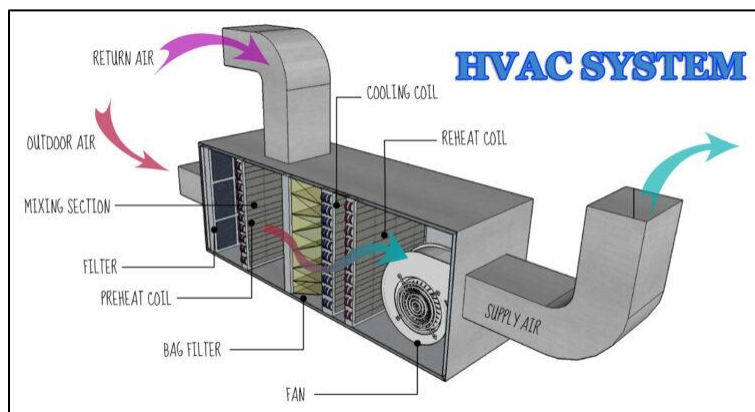
مدل دوم مدل **bubble** است که در آن فشار داخل airlock بیشتر است و دو طرف فشار کمتری دارند. این مدل در مواردی کاربرد دارد که عدم ورود ذرات به clean room برای ما بیشترین اهمیت را دارد. مثلاً در ساخت فراورده‌های تزریقی. در این شرایط از airlock به clean room و راهروها جریان هوا داریم اما از راهروها به clean room جریان هوایی وجود ندارد و مشکل ورود جریان هوای حاوی اجزای سمی به راهروها نیز وجود ندارد. کاربرد کمتری دارد.

مدل آخر مدل **sink** است که در آن فضای airlock کمترین فشار را دارد و دو طرف airlock فشار بالاتر است. این مدل زمانی کاربرد دارد که می‌خواهیم dust تولید شده در فضای clean room را کنترل کنیم مثل وقتی که قصد تولید داروهای سمی داریم. چون هم می‌خواهیم چیزی وارد دارو نشود و هم پرسنل و راهروها آلوده نشوند. یک اگزاست حرفه‌ای هم در ایرلاک داریم که هوا و ترکیبات را از ایرلاک خارج میکند. خروجی این ایرلاک حتماً باید فیلتر داشته باشد.

پاسخ به سوال: به طور کلی ایرلاک‌ها سینک و cascade، هم برای MAL و هم برای PAL کاربرد دارند و کاربرد آن تنها سائز ایرلاک رامشخص میکند. در خیلی از سایت‌ها اجبار است که مل و پل از هم جدا باشند.



جزوه 97: تصویر مقابل نقشه کلی یک هواساز را نشان می‌دهد. دستگاه هواساز معمولاً در طبقه بالای clean room و در یک فضای پشت بام مانند، اما سرپوشیده قرار دارد. هوای ورودی به دستگاه هواساز یا همان هوای محیط است و یا هوای return. هوای عادی محیط پر از انواع particle هاست و از آنجایی که برای رساندن هوای عادی به هوای با شرایط مد نظر هزینه و انرژی زیادی صرف شده است پس از ارزیابی ریسک می‌توان مجدداً از هوای تصفیه شده و مناسب شرایط استفاده کرد که اصطلاحاً به آن هوای return می‌گویند. پس منبع هوای full fresh ما ترکیبی از هوای عادی تصفیه شده و هوای return است. این دستگاه دارای تعدادی فیلتر اولیه جهت پاک کردن هوا از ذرات درشت و تعدادی فیلتر اصلی یا back filter است که هر چند ماه یک بار باید تعویض شوند.



هدف از HVAC جلوگیری از انتشار ذرات آلوده به محل تولید و خروج مواد سمی به محیط خارج است. (*environmental protection*)

در نهایت با توجه به موارد ذکر شده تا این جا برای سفارش در سایت تولید کننده با دنبال دستگاه با موارد دلخواه می‌گردیم، دستگاه را پس از دریافت نصب و روشن کرده و تست‌های مربوط به شرایط مد نظر مثل دما و پارامترها و بار میکروبی را انجام می‌دهیم. اگر دستگاه تست‌های مطلوب ما را پاس کند، اصطلاحاً operational quality را پاس کرده است.

در قدم دوم و پس از HVAC دستگاه آب ساز برای ما بسیار مهم است چرا که آب در کارخانه های داروسازی بسیار اهمیت دارد و مهمترین ماده اولیه در هر کارخانه داروسازی آب است. در موارد مختلفی به عنوان دارو، اکسپاینت یا شست و شو دهنده کاربرد دارد. گایدلاین اندکس 2 WHO، *good manufacture practice water for pharmaceutical use (WPU)* می باشد. در همه مراحل که آب با محصول ما مواجه میشود یا به عنوان محصول به کار میرود باید ریسک آلودگی، تعداد پارتیکل ها، سختی، هدایت الکتریکی، *pH* و ... بررسی شود. در فارماکوپه براساس نوع آب برای هر کدام محدوده مشخصی وجود دارد.

97: انواع آب بر اساس میزان کیفیت با نام های مختلف طبقه بندی می شود. مثلا *raw water* آب با کمترین کیفیت است و عملا معادل با آب چاه است. *Potable water* آبی است که از صافی رد شده و ذرات آن تا حد خوبی گرفته شده است. *DI water* یا آب دیونیزه در صنایعی مثل مواد غذایی و شوینده ها و ... کاربرد دارد. *Purified water* در صنعت داروسازی برای فراورده های غیر استریل مثل شربت ها کاربرد دارد و در آن به دلیل خوراکی بودن تعداد توکسین ها اهمیتی ندارد. *Water for injection* یا همان *WFI* آب قابل تزریق است و برای درست کردن حجم های تزریقی کاربرد دارد و به همین دلیل نبود توکسین در آن بسیار اهمیت دارد. *Sterile water for injection (SWFI)* همان آب تزریقی است که یک مرحله اضافی استریلاسیون نهایی را طی می کند.

انواع آب ها در USP :

انواع بر اساس ویژگی هایی چون *conductivity*، *PH*، *TOC* (Total Organic Carbon)، سختی و ... تعریف شده اند. مثلا در برگه USP 1231 در صورتی که آب ما *TOC (Total organic carbon)* کمتر از 500، *conductivity* کمتر از 1.3 در دمای 25 درجه سانتیگراد، تعداد کلونی کمتر از 10 در هر 100 میلی لیتر و اندوتوکسین 0.25 داشته باشد به عنوان *WFI* شناخته می شود.

97: اهمیت شناخت این انواع آب در هنگام استفاده و تهیه دستگاه های آب ساز است. در USP سه نوع آب تعریف شده است. *WFI*، *WFI* از نوع باکتریواستاتیک (ترکیب آب استریل و پرزرواتوو با ماندگاری 28 روزه و کاربرد در فراورده های *multiple use*) و *WFI* از نوع استریل که برای آب های تزریقی یک بار مصرف استفاده می شود و پرزرواتوو ندارد.

- *Drinking water*: اگر در کارخانه لوله کشی آب شهری باشد، این آب مستقیما وارد کارخانه میشود اما در کارخانه های دورافتاده مثلا در شهرک های صنعتی که از آب چاه استفاده میکنند، باید ابتدا آب را به استاندارد *drinking water* برسانند. از ویژگی های این آب این است که باید حتما *continuous positive pressure* داشته باشد (مثل آب شهری که جریان دارد و به یک منبع بزرگ متصل است). *treatment* ها بر روی آب به منبع بستگی دارد که میتواند آب لوله کشی، چاه، رودخانه یا ... باشد. برای تبدیل آب به آب تصفیه شده شهری بر روی آب فرایندهایی چون *softening*، *filtration*، حذف نمک، حذف رسوب مواد اضافی با تشکیل کمپلکس، حذف بعضی یون ها به خصوص آهن، کاهش پارتیکل، کنترل میکروبی، ضد عفونی کردن آب و.. انجام می شود. *Drinking water* تولید شده باید لیمیت های برگه آنالیز را پاس کند. این آب ماده اولیه دستگاه آب ساز است.

- اگر بخواهیم یک مرحله جلوتر برویم و **bulk Purified water** ایجاد کنیم باید مراحل تبخیر یا جوشاندن، ion exchange، reverse osmosis، ultrafiltration یا electro-deionization انجام شود که reverse osmosis و ultrafiltration پرکاربرد تر هستند. بین این دو روش نیز reverse osmosis بیشترین کاربرد را دارد. در روش **reverse osmosis** با استفاده از یک سری فیلترهای مخصوص، آب به آب مقطر تبدیل می‌شود. ممکن است از یک روش و یا چند روش همزمان استفاده شود. برای ما مهم است که در نهایت جدول مدنظر **purified water** را پاس کند.

منظور از بالک همان حجم بزرگی از آب است که در کارخانه وجود دارد و نه آب بسته بندی شده و اگر آب از بالک بخواهد به محصول دارویی تبدیل شود، باید **treatments** دیگری روی آن انجام شود و از **bwfi** نمیتوان به عنوان محصول استفاده کرد.

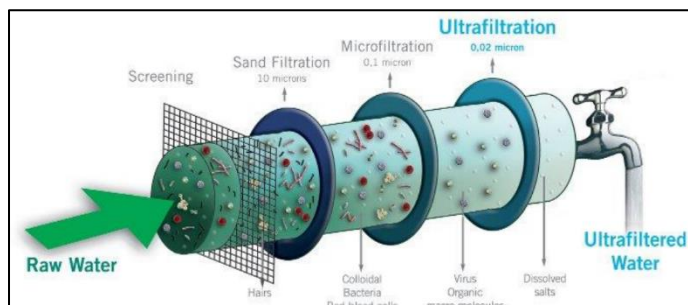
Highly purified water فقط در فارماکوپه اروپا وجود دارد و از نظر استاندارد همان **WFI** است اما جدول سختگیرانه تری نسبت به **purified water** دارد.

- **Water for injection**: برای تولید این آب حتما باید درنهایت از روش تقطیر استفاده شود، هرچند ممکن است قبل آن از روشهای دیگری هم استفاده شده باشد. برای کنترل اندوتوکسین هم باید استاندارد مشخصی وجود داشته باشد چون در صورت کشتن باکتری ذراتی از میکروب باقی می ماند و از آن جایی که این آب تزریق میشود، نباید تب ز باشد و ... **WFI** هم تقطیر شده و استریل است اما آب تزریقی استریل نیست.

WATER IN PHARMACEUTICAL

- Raw water
- Potable water
- PW (purified water)
- WFI (water for injection)
- SWFI (Sterile water for injection)

97: برای تبدیل **Purified water** به **WFI** روشهای **distillation** یا تقطیر، **reverse osmosis** و **ultrafiltration** کاربرد دارند. روش تقطیر از بقیه روشها قابل اعتمادتر است و طی آن **Purified water** وارد فضای یک تانک می‌شود و به طور کامل تقطیر می‌شود. طی این فرایند ناخالصیهای آب به طور کامل حذف می‌شوند. در روش **reverse osmosis** علی رغم کاربرد گسترده باید دائما **risk assessment** انجام شود تا ثابت کنیم که آب حاصل کیفیت مطلوب را دارد و ناخالصیها و ذرات در حد قابل قبول کنترل شده‌اند. (اغلب بعد از **reverse osmosis** یک مرحله تقطیر هم وجود دارد که ناخالصیها به طور 100٪ جدا شوند.)

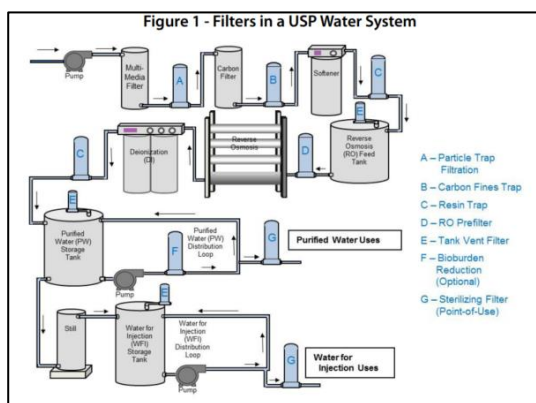


در روش **ultrafiltration** سائز ذراتی که جدا می‌شوند نسبت به **filtration** متفاوت است. مطابق شکل آب چاه بعد از ورود با فیلترهای مختلف تصفیه می‌شود. در **filtration** سائز این فیلترها نهایتا به 0.1 میکرون می‌رسد در حالی که در **ultrafiltration** ذرات تا 0.02 میکرون هم قابل حذف هستند.

در کل برای تولید WFI روش تقطیر روش مطمئن‌تری است و در آن برخلاف ultrafiltration نمک‌های حل شده نیز از آب حذف می‌شوند. البته در آب‌سازها این روش‌های مختلف پشت سر هم استفاده می‌شوند تا آب به کیفیت مطلوب برسد و استانداردهای لازم را داشته باشد.

مثل هواساز فاز یک تا سه ولیدیشن دارد.

bWFI برای شست و شوی خطوط استریل تزریق به کار می‌رود اما برای تهیه آمپول و سرم باید یک مرحله دیگر استریل شود. در **bacteriostatic WFI** مقداری پرزرواتیو وجود دارد و برای ویال‌های چندبار مصرف به کار میرود.



شکل مقابل مربوط به یک دستگاه آب‌ساز است که آب پس از ورود توسط فیلترهای مختلف تصفیه می‌شود و اجزایی چون پارتیکل‌ها، فلزات سنگین و املاح و ... از آن جدا می‌شود و آب دیونیزه حاصل می‌شود. در مراحل بعدی فیلتر آب حاصل از نوع **purified water** است. (در صورتی که آب از فیلتر G عبور کند آب برای فراورده‌های خوراکی قابل استفاده است و در صورت عبور از فیلترهای پس از آن از آب حاصل می‌توان در فراورده‌های تزریقی نیز استفاده کرد.

جریان آب در آب‌ساز و مجموعه باید همواره و به طور دائمی برقرار باشد چرا که به محض سکون آب در هر نقطه‌ای احتمال تشکیل بیوفیلم وجود دارد. به دلیل ریسک تشکیل بیوفیلم‌ها و دشواری جداسازی آن‌ها پس از ایجاد باید لوله‌ها و مسیرهای عبور آب به گونه‌ای طراحی شوند که محل‌های اتصال هیچ گونه زائده و برآمدگی ای نداشته باشند و این محل‌های اتصال کاملاً صاف و صیقلی باشند. هر گونه برآمدگی و شکستگی در این محل‌های اتصال آن ناحیه را مستعد تشکیل بیوفیلم می‌کند که جداسازی آن بسیار دشوار است. پس لوله‌ها با هدف جلوگیری از تشکیل بیوفیلم با تکنولوژی‌های جدید طراحی می‌شوند، جریان همواره برقرار است و نمونه‌گیری‌های روتین جهت **count** میکروبی انجام می‌گیرد.

ویژگی‌های آب‌ساز:

در صورت آلودگی آب، آن را کنترل کند و داخل آن نباید دوباره آلوده نشود. محل‌های حساس به آلودگی شیرهای خروجی، محل‌های پیچ و محل‌های جوشکاری هستند. محل‌های جوشکاری باید به نحوی باشد که هیچ برآمدگی نداشته باشد.

سازگاری با انواع دترجنت‌ها، دمای بالا و شرایطی که به لوله‌ها و دستگاه تحمیل می‌شود را داشته باشد و ویژگی‌های مدنظر را حفظ کند.

اگر از **stainless steel** استفاده می‌شود، از جنس 316L (low carbon) stainless steel باشد و یا از جنس پلی پروپیلن، polyvinylidene-difluoride یا perfluoroalkoxy باشد.

Smooth internal finish مثلاً **roughness** نباید بیشتر از 8 میکرون باشد. اگر سایز بزرگتری داشته باشد، باکتری‌ها در این فضا مخفی شده و بیوفیلم تشکیل می‌شود. باکتری‌ها در بیوفیلم‌ها هم‌دیگر را حمایت می‌کنند.

در محل هایی که دما بیشتر از 65 درجه است خیلی نگران آلودگی بیوفیلیم نیستیم و نگرانی و ریسک باقی ماندن باکتری و تشکیل بیوفیلیم در محل های سردتر بیشتر است.

برای کنترل میکروبی ultraviolet radiation را داریم برای مثال در تکه ای از مسیر از *radiation UV* استفاده میشود. برای کاهش کانت میکروبی میتوان دما را بالاتر از 65 درجه برد و یا گاهی دما را به بالاتر از 70 درجه برسانیم و همان بحث سازگاری لوله هارا باید داشته باشیم. دما را مجدد تا بخار (100 درجه) بالا میبریم. بدین ترتیب خروجی پر از اندوتوکسین است که باید مقدار آن اندازه گیری شود.

روش های کیمیکال برای مثال ازون؛ در نهایت برای حذف ازون از یووی استفاده میشود. از وایتکس (هیپوکلریت سدیم) و هم برای کاهش کانت میکروبی استفاده میشود.

علاوه بر اجرای مراحل ذکر شده در تصفیه، حفظ چرخه حرکت آب و داشتن لوله های مناسب در فرایند تولید، پس از آن نیز آب باید در دما و شرایط مناسب حفظ و نگهداری شود. جنس آب ساز باید سازگار و بدون خوردگی و ساییدگی و نشت باشد و اتصالات کاملاً صیقلی باشند و خروجی های آب نیز باید به گونه ای طراحی شوند که در آن ها مانده آب نباشد.

اسلایدهای ویژگی های آب ساز

WATER STORAGE AND DISTRIBUTION SYSTEMS

- Storage and distribution system should be configured to prevent microbial proliferation and recontamination of the water after treatment.
- It should be subjected to a combination of online monitoring to ensure that the appropriate water specification is maintained.

Materials that come into contact with systems for water for pharmaceutical use

- Compatibility**
Compatibility and suitability of the materials should encompass the full range of its working temperature and potential chemicals that will come into contact with the system at rest, in operation and during sanitization.
- Prevention of leaching**
All materials that come into contact with WPU should be non-leaching at the range of working and sanitization temperatures of the system.
- Corrosion resistance**
PW, BHPW and BWFI are highly corrosive. When stainless steel is used it should be at least grade 316. In general 316L or a higher grade of stainless steel is used

Activate
Go to Settings

Smooth internal finish.

Once water has been purified it is susceptible to microbiological contamination and the system is subject to the formation of biofilms when cold storage and distribution are employed. Smooth internal surfaces help to avoid roughness and crevices within the WPU system. Crevices can be the source of contamination because of possible accumulation of microorganisms and formation of biofilms. Crevices are also frequently sites where corrosion can commence. The internal material finish should have an arithmetical average surface **roughness of not greater than 0.8 micrometre (Ra)**.

Joining.

The selected system materials should be easily joined by welding in a controlled manner. The control of the process should include, as a minimum, qualification of the operator, documentation of the welder set-up, work session test pieces (coupons), logs of all welds and visual inspection of a defined proportion of welds, e.g. 100% hand welds, 10% automatic welds.

Documentation.

All system components should be fully documented and be supported by original or certified copies of material certificates.

Materials.

Suitable materials that may be considered for sanitary elements of the system include 316L (low carbon) stainless steel, polypropylene, polyvinylidene-difluoride and perfluoroalkoxy. The choice of material should take into account the intended sanitization method.

SYSTEM SANITIZATION AND BIOBURDEN CONTROL

- Systems that operate and are maintained at elevated temperatures (e.g. > 65) are generally less susceptible to microbiological contamination
- maintenance of continuous turbulent flow circulation within water distribution systems reduces the propensity for the formation of biofilms.

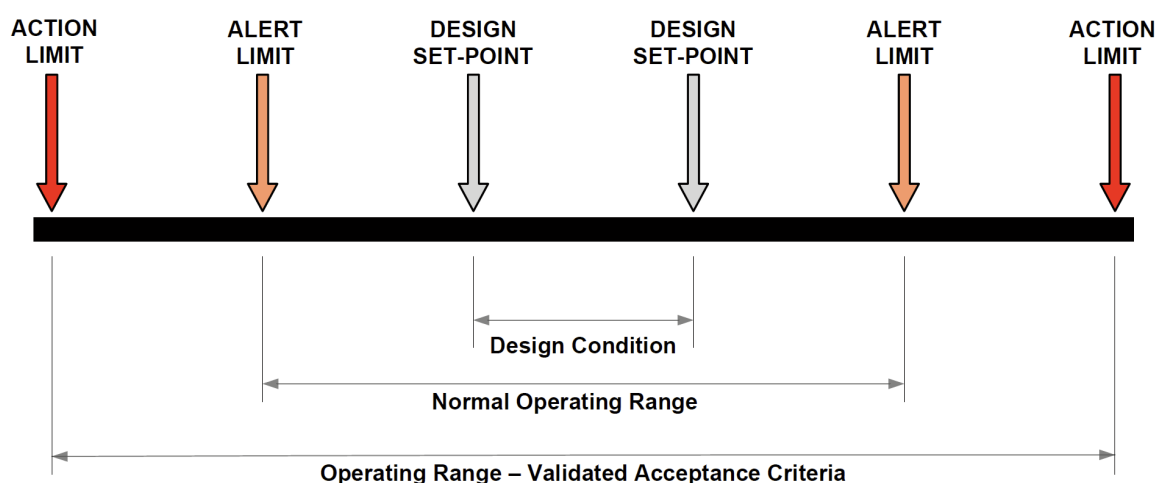
THE GROWTH OF MICROORGANISMS CAN BE INHIBITED BY:

- ultraviolet radiation sources in pipework;
- maintaining the system heated (greater than 65 °C);
- sanitizing the system periodically using hot water (guidance temperature > 70 °C);
- sanitizing the system periodically using superheated hot water or clean steam;
- routine chemical sanitization using ozone or other suitable chemical agents. When chemical sanitization is used, it is essential to prove that the agent has been removed prior to using the water. Ozone can be effectively removed by using ultraviolet radiation.

یک گایدلاین دیگر علاوه بر گایدلاین‌های ذکر شده در صفحه ۱، گایدلاین WHO annex 6 می‌باشد که درباره GMP محصولات دارویی استریل توضیحاتی داده است.

سیستم HVAC هم برای شرکت‌های سازنده محصول نهایی و هم برای شرکت‌های سازنده API از اهمیت بالایی برخوردار است. در شرکت‌های API ساز، انجام واکنش‌های شیمیایی نیازی به محیط clean room ندارد؛ ولی هر اتفاقی بعد از بدست آمدن مولکول نهایی (مثلا کریستالیزاسیون، خشک کردن و فیلتر کردن) نیازمند وجود clean room و سیستم HVAC می‌باشد.

* تصویر بهتر برای درک تفاوت alert و action limit:



* تعریف اصطلاح **air changes per hour**:

معادل با سرعت جریان هوا در اتاق (m^3/h) تقسیم بر حجم اتاق (m^3) است و برای هر کلاس، باید مقدار مشخصی باشد (مثلا در کلاس A و B، این عدد بالاتر است). این عدد براساس کلاس اتاق، عددی بین ۶ تا ۲۰ بار در ساعت می‌باشد.

یکی از مهم‌ترین اجزاء clean room، فیلترهای HEPA (High Efficiency Particulate Air) هستند. انواع مختلفی دارند که در کلاس‌های مختلف و ساخت داروهای مختلف و خاص، استفاده می‌شوند.

* نکته: دو نوع ابعاد ذره‌ای در clean room‌های داروسازی مهم هستند؛ ذرات بزرگ‌تر از $5 \mu m$ و ذرات بزرگ‌تر از $0.5 \mu m$. درحالی که در صفحه ۵ جزوه، اشتباه ذکر شده است.

سخت‌گیرانه‌ترین نوع آب در محصولات دارویی، SWFI (Sterile Water For Injection) می‌باشد و نیازمند یک مرحله تقطیر (distillation) نهایی برای اطمینان بالاتر است.

* سؤال: چرا الزامات clean room در صنایع غذایی نیز رعایت نمی‌شوند؟

(۱) تاریخ انقضای طولانی‌تر محصولات دارویی

(۲) در صنایع غذایی، خصوصیات ارگانولپتیک (مثل مزه و بو) توسط مصرف‌کننده شناسایی شده و از مصرف آن در صورت مشکل، امتناع می‌شود؛ درحالی که در محصولات دارویی این امکان وجود ندارد.

(۳) با افزایش سخت‌گیری در محصولات غذایی، قیمت آن‌ها نیز افزایش خواهد یافت.



اصلی‌ترین راهنما در صنعت داروسازی، سند process validation است. بیانگر ثابت کردن یک فرایند تولید دارو همیشه و به طور قابل اعتماد میتواند محصولی با کیفیت تولید کند. این سند جدید (سند فعلی ۲۰۲۱ است و سند قبلی ۱۹۹۸ بوده است). یک تحول اساسی در نگرش به اعتبار سنجی ایجاد کرده است. در سند قدیمی دیدگاه به اعتبارسنجی به صورت یکباره بوده ولی سند جدید اعتبارسنجی را به عنوان یک فرایند مستمر که باید در طی چرخه حیات محصول وجود داشته باشد معرفی می‌کند.

Scope of the guidance

همه فراورده‌های دارویی که تحت نظارت FDA هستند شامل این سند می‌شوند. از یک قرص ساده سرماخوردگی گرفته تا یک داروی بیولوژیک پیچیده مثل انسولین. (از API گرفته تا محصولات پیچیده)

به طور کلی: داروهای انسانی، دامی، بیوتکنولوژی، بیولوژیکی، API و محصولات ترکیبی (جزء دارویی چسب نیکوتینی مثلاً) این راهنما برای دستگاه‌های پزشکی، استنت‌ها و مکمل‌های غذایی مانند ویتامین‌ها نوشته نشده و راهنماهای مخصوص خود را دارند.

هسته اصلی این راهنما (سند) چیست؟

برمفهوم چرخه حیات محصول استوار است و این سند به ما می‌گوید که اعتبارسنجی به عنوان یک فعالیت جدا و پایانی نیست. بلکه به عنوان رشته‌ای است که کل عمر محصول را از تولد (توسعه)، بلوغ (تولید تجاری) و پایان عمر (خروج از بازار) را شامل می‌شود.

این نگرش بر سه پایه Quality بنا گذاشته شده:

ICH Q8 → توسعه دارویی (طراحی محصول بر پایه علم)

ICH Q9 → شناسایی و اولویت بندی ریسک‌ها و نقاط بحرانی

ICH Q10 → یک چهارچوب برای اجرا و مستند سازی و بهبود مستمر

این راهنما یک نقشه عملیاتی برای این است که بتوانیم این اصول را پیاده‌سازی کرده و یک process validation توجیه‌پذیر داشته باشیم.

خیلی رندوم استاد گفتند این جلسه ادامه pharmaceutical development هست.

Process validation چیست؟

به جمع‌آوری و ارزیابی داده از مرحله طراحی تا تولید تجاری گفته می‌شود که بتواند برای ما شواهد علمی تولید کند که این شواهد علمی نشان دهنده این است که یک فرآیند، قادر به تحویل مداوم یک محصول با کیفیت است.

جمع‌آوری و ارزیابی داده که همان داده‌های علمی و قابل اندازه‌گیری است که در مرحله R&D بدست آوردیم و باید عینی و قابل اندازه‌گیری باشد و نباید فرضیه باشد. در واقع هدف process validation این است که یکسری شواهد علمی داشته باشیم که بتوانند نشان دهند؛ محصول با کیفیت به صورت مداوم تولید می‌شود.

Process validation سه استیج مهم دارد که شامل:

۱. **Process design** (طراحی فرایند): در این مرحله نقشه‌کشی انجام می‌شود. به معنای اینکه تمام دانشی که از فاز تحقیق و توسعه و تولید در مقیاس پایلوت بدست آورده‌اید را برای طراحی نهایی استفاده می‌کنید و یک طراحی مبتنی بر علم دارید و محصول را کاملاً به صورت علمی بشناسیم. (طراحی کیفیت باید از ابتدای تولید محصول وجود داشته باشد).

۲. **Process qualification**: برای اینکه بتوانید همیشه محصول با کیفیت داشته باشید و **process validation** موفق داشته باشید، باید همیشه تجهیزات شما صلاحیت‌یابی شده باشند. به عنوان مثال شما نمی‌توانید با دستگاهی که کالیبراسیون درستی نداشته محصول با کیفیتی به دست بیمار برسانید. بعد از اینکه تمام دستگاه‌های شما صلاحیت‌یابی شد، باید **PPQ (Process Performance Qualification)** را انجام دهید. در واقع می‌خواهیم ببینیم آیا این پروسه قابل تکرار و تحت کنترل هست یا نه؟ بعد از این صلاحیت‌یابی چندین سری محصول را در شرایط واقعی تولید می‌کنید. اگر **PPQ** موفق داشته‌اید شما شرط لازم برای عرضه محصول به بازار را دارید.

۳. **Continued process verification** (تأیید مستمر فرایند): جمع‌آوری داده‌ها و تحلیل مداوم داده‌های تولیدی و اطمینان حاصل کردن از اینکه فرایند ها تحت کنترل هست و هیچگونه مشکلی وجود ندارد. (پایش مستمر خط تولید و خود محصول).

استیج ۱- process design

به طور کلی، این استیج ۲ مرحله دارد؛ (۱) پایه‌گذاری علمی و شناخت محصول (۲) تعیین استراتژی‌های کنترل

(۱) در این مرحله با استفاده از **DOE (Design Of Experiments)** ویژگی‌های محصول را شناسایی کرده و **CMA (Critical Material Attributes)** و **CPP (Critical Process Parameters)** را مشخص می‌کنیم که در نهایت یک خروجی کیفی به ما می‌دهد که **CQA (Critical Quality Attributes)** نام دارد که نشان‌دهنده ویژگی‌های حیاتی محصول است که طبق آن‌ها، محصول را **qualified** می‌دانیم.

به‌طور خلاصه در این مرحله با استفاده از **DOE** و طراحی آزمایش، ویژگی‌های محصول، ویژگی‌های کلیدی متریال و ویژگی‌های مهم پارامترها را مشخص کرده و در نهایت این که فرآورده نهایی باید چه ویژگی‌هایی داشته باشد. مثلاً تست دیسولوشن باید در چه بازه‌ای باشد. (براساس **ICH Q8**).

(۲) بعد از مشخص شدن این‌ها باید استراتژی کنترل را تدوین کرد. مثلاً در شرکت مشخص می‌کنید که چه پارامترهایی باید کنترل شود و چه پارامترهایی نیاز است و محدوده آن‌ها چقدر است.

خروجی این مرحله یک دستور کار بسیار مهم هست که به خط تولید داده می‌شود و شامل کلیه مواد، مقادیر، مراحل، پارامترها و ... است و تولید، طبق این دستور عمل صورت می‌گیرد.

استیج ۲- process qualification (facility and equipment qualification)

این مرحله از دو قسمت تشکیل شده است.

- قسمت اول صلاحیت‌یابی فرایند و تجهیزات (آماده‌سازی صحنه تولید):

۱. **IQ-Installation qualification** (صلاحیت‌یابی نصب)

۲. **OQ-Operational qualification** (صلاحیت‌یابی عملیاتی)

• اگر در قسمت اول موفق شوید می‌توانید سراغ قسمت دوم یعنی **PPQ** روید. پس از اینکه شما پیش‌نیازها را برطرف کردید (دستگاه‌ها را صلاحیت‌سنجی کردید و فرآیندها را اعتبارسنجی کردید) اینجا شما در قلب کار هستید و باید **PPQ** را اجرا کنید. یعنی یک برنامه‌ای که شامل سه سری از محصول در مقیاس کاملاً تجاری در شرایط عادی تولید، شروع به تولید می‌کنید؛ ولی یک فرقی با مرحله تولید دارد و این است که نظارت بر روی آن بیش‌تر است، تست‌ها گسترده‌تر است و نمونه‌برداری بیش‌تر است.

مثلاً در تولید شما پروتکل دارید که هرسری ۲۰ عدد نمونه برداری کنید؛ ولی در **PPQ** برای اطمینان حاصل کردن باید ۲۰۰ نمونه‌برداری از آن انجام دهید.

اگر شما **PPQ** موفقیت‌آمیز داشته باشید این باعث می‌شود که شما یک مجوز حقوقی داشته باشید که بتوانید محصولتان را به بازار عرضه کنید و اگر **PPQ** موفقیت‌آمیز نباشد، باید دوباره بازنگری کرده و طراحی انجام دهید تا به **PPQ** مد نظر رگولاتوری برسیم. درواقع، تستی است که قبل از شرایط تولید نهایی می‌گیریم.

فرم **PPQ** شامل شرایط ساخت است. یعنی مشخصات ماده اولیه، تعداد نمونه‌ها و نقاط نمونه‌برداری، تست‌ها و معیارهای پذیرش (گایدلاین و محدوده مجاز تست‌ها)، روش‌های آماری و رویکرد در برابر انحرافات و چالش‌ها. هیچ موقع اجازه نداریم داده‌هایی که در محدوده مجاز نبودند را خودسرانه حذف کنیم.

واحدهای درگیر مانند QA و QC حتماً **PPQ** را قبل از اجرا، ارزیابی می‌کنند.

Elements of a Robust PPQ Protocol

A written, approved protocol must define:

1. Manufacturing conditions and limits.
2. Data to be collected and evaluation methods.
3. Sampling plan (extensive, statistically justified).
4. Tests and acceptance criteria.
5. Statistical methods for data analysis.
6. Procedure for handling deviations.
7. Approval by relevant departments and the Quality Unit.

استیج ۳ – Continued Process Verification

پس از تایید **PPQ**، کار اعتبارسنجی پایان نمی‌یابد؛ بلکه شروعی است برای پایش مداوم جهت اطمینان از کیفیت مداوم محصول. داده‌های ما در تأیید مستمر فرآیند؛ شامل نتایج تست محصول نهایی، پارامترهای ثبت شده فرآیند (دما، فشار، سرعت و...)، نتایج کنترل حین فرآیند (IPQC) و نتایج بازده تولید است. این داده‌ها به طور منظم (ماهانه یا فصلی) جمع‌آوری شده و توسط ابزارهای آماری مشخص شده در استیج ۱ بررسی می‌گردد. نتیجه بررسی‌های آماری یک Trend است که باید پایش شود و در ادامه توضیح داده می‌شود.

انواع ترند در داروسازی:

ما سه مدل ترند اصلی در داروسازی داریم.

	OOS (Out of Specification) Test results fall outside specification limits Example: Assay result is 93 % when the acceptable range is 95–105%.
	OOE (Out of Expectation) Results are within specification but are statistically unexpected Example: Dissolution result is 96 % when historical data shows an average of 85–88%.
	OOT (Out of Trend) Results are within specification but show a significant deviation from historical trends Example: Stability data shows 98%, where the expected trend was 100→8–97

- **OOS (Out Of Specification):** زمانی که نتایج ما خارج از

محدوده قابل قبول (specification) باشد. در این حالت ما تحقیق و بررسی می‌کنیم تا مشکل را پیدا کنیم. مثال: API در یک قرص باید 95٪ می‌بود و الان 93٪ است.

- **OOE (Out Of Expectation):** نتیجه در محدوده

specification هست؛ اما از نظر آماری غیرمنتظره است و نیاز به بررسی دارد. اما لزوماً به معنای مشکل حاد نمی‌تواند باشد. مثال: در تست انحلال محدوده بالای 80٪ برای قرص قابل قبول است و نتایج قبلی همه 85 تا 88 درصد بوده اما الان ناگهان نتیجه تست 95٪ شده است. اگرچه محدوده درست است؛ اما باید چرایی فاصله این داده با داده‌های قبلی بررسی شود تا از مشکلات بعدی جلوگیری شود.

- **OOT (Out Of Trend):** نتیجه در محدوده specification است؛ اما تغییر قابل توجهی در روند تاریخی داده‌ها

ثبت شده. مثال: تست دیسولوشن روز اول 95٪ روز دوم 96٪ روز سوم 97٪ به سمت روند خاصی در حال حرکت است تا از specification خارج شود.

تفاوت OOE و OOT در این است که در OOE نتایج از انتظارات ما و داده‌های قبلی ما خیلی متفاوت است و ما یک داده پرت داریم؛ اما در OOT ما یک روند (trend) داریم که به سمت خارج شدن از محدوده مد نظر ما می‌رود.

این سند یک استثنای خیلی جالبی را به نام « آزادسازی همزمان (Concurrent Release) » بیان کرده است:

در برخی شرایط، قبل از تکمیل PPQ، نیاز است که محصول به بازار وارد شده باشد؛ مثلاً داروهای بیماری‌های orphan و نادر یا داروهایی که نیمه عمر کوتاهی دارند (رادیوفارماسیوتیکال‌ها) یا شرایط کمبود یک داروی ضروری. البته این استثنا شرایط خاص خود را دارد و با نظارت نهاد مسئول صورت می‌گیرد.

یکی از مهم‌ترین فرآیندها در صنایع داروسازی، استفاده از تجهیزاتی است که qualified باشند.

* چرا Qualification (صلاحیت‌سنجی) اهمیت دارد؟

۱- هدف اصلی: اطمینان از حفظ ایمنی بیمار و تضمین اینکه هیچ دستگاهی به دلیل خطای عملکردی، محصول نادرست و ناسالمی تولید نکند.

۲- تبعیت قانونی: یک الزام قانونی و نظارتی از سمت سازمان‌های مربوط به سلامت است (مثلاً FDA، EMA و WHO).

۳- اطمینان اقتصادی: هزینه یک فرآیند qualified شده در مقایسه با هزینه یک batch تولیدی با نتایج نامطلوب بسیار ناچیز است. بنابراین، باعث صرفه‌جویی اقتصادی می‌شود.

درواقع، صلاحیت‌سنجی تجهیزات، فرآیندی الزامی است که بیمه‌کننده کیفیت و تداوم کسب‌وکار شرکت می‌باشد.

فلسفه و اساس اصلی Qualification تجهیزات، کیفیت در طراحی (Quality by Design) است. یعنی از همان ابتدای ساخت تجهیزات و طراحی آن‌ها، کیفیت در محصولات با qualification تعبیه می‌شود و نباید صرفاً به تعدادی تست سخت‌گیرانه بر روی محصول در پایان کار کفایت کرد. (استفاده از quality by design به جای quality by test) با qualification قابلیت‌های دستگاه را می‌سنجیم تا ببینیم دستگاه، قابلیت‌هایی که می‌خواهیم را دارد یا خیر.

* تفاوت Validation و Qualification

صلاحیت‌سنجی (Qualification): ارائه شواهدی مستند از صحت کارکرد تجهیزات و ابزار (۴ مرحله IQ، DQ، OQ و PQ)

اعتبارسنجی (Validation): اثبات اینکه یک فرآیند (مثلاً ساخت قرص) یا روش (مثلاً تمیزکاری) می‌تواند به طور متناوب نتایج و محصولات با کیفیت را تولید کند.

قانون طلایی: باید ابتدا تجهیزات خود را qualify کرده و سپس فرآیندی که از آن تجهیزات استفاده می‌کند را valid کنید. آشنایی را در نظر بگیرید، ابتدا باید بررسی کنیم که تجهیزات مثل اجاق به درستی کار کنند. سپس می‌توانیم درباره دست‌پخت آشپز اظهار نظر کنیم.

پروسه Qualification (پروسه‌ای ادامه‌دار و تکرار شونده است و فقط یکبار انجام نمی‌شود):

۱- User Requirement Specification (URS)

۲- Design Qualification (DQ)

۳- Factory/Site Acceptance Tests (FAT/SAT)

۴- Installation Qualification (IQ)

۵- Operational Qualification (OQ)

۶- Performance Qualification (PQ)

۷- نگهداری (Maintenance)

۱- User Requirement Specification (URS) یا مشخصات نیازمندی کاربر

صلاحیت‌سنجی با URS شروع شده و با بازنشستگی دستگاه به پایان می‌رسد. سند URS یا مشخصات نیازمندی کاربر، یک قرارداد داخلی و منشور خرید ما از فروشنده است. این سند توسط شرکت سفارش‌دهنده نوشته شده و در آن خصوصیات دستگاه از جمله مشخصات فنی، فضای نصب، موادی که با آن‌ها سروکار داریم و عملکرد مورد نیاز ذکر می‌گردد. سپس به شرکت فروشنده ارائه می‌شود. این سند توسط تیمی از گروه‌های مختلف (تولید، تضمین کیفیت، بخش فنی، بخش نگهداری) نوشته می‌شود. URS ضعیف، مهم‌ترین دلیل شکست پروژه‌های شرکت است. در حالی که، یک URS مناسب می‌تواند به باقی مراحل نیز کمک کند. در کل برای URS باید بدانیم که از تجهیزات مد نظر، چه انتظاراتی داریم.

۲- Design Qualification (DQ) یا صلاحیت طراحی

آیا طراحی‌ای که انجام شده، می‌تواند نیازمندی‌های URS را تأمین کند؟ این کار قبل از خرید انجام می‌شود. در این مرحله، شرکت سفارش‌دهنده کاتالوگ‌های فنی، جنس مواد به کار رفته، نقشه‌ها، گواهی‌های سازنده و مستندات فروشنده را بررسی و مقایسه می‌کند. وقتی همهٔ موارد تأیید شد، DQ و URS هر دو تأیید می‌گردند؛ ولی در عدم این صورت، یکی از این دو مورد ایراد داشته و نیازمند اصلاح هستند.

۳- آزمون‌های پیش از نصب (SAT و FAT)

Factory Acceptance Test (FAT): اولین آزمون پذیرش در کارخانه؛ طی این فرآیند تیمی از شرکت سفارش‌دهنده به کارخانهٔ سازنده دستگاه فرستاده می‌شود و دستگاه در حضور آن‌ها مونتاژ، روشن و آزمون‌های از پیش طراحی شده‌ای روی آن‌ها انجام می‌گردند. در صورت تأیید FAT، دستگاه از کارخانه به شرکت سفارش‌دهنده ارسال می‌شود. مزیت FAT در تشخیص سریع مشکلات احتمالی و برطرف کردن آسان‌تر و ارزان‌تر آن‌ها می‌باشد.

Site Acceptance Test (SAT): این آزمون بلافاصله بعد از تحویل در شرکت سفارش‌دهنده و قبل از نصب آن انجام می‌شود. درواقع برای اطمینان از عدم آسیب طی حمل و نقل صورت می‌پذیرد.

۴- Installation Qualification (IQ) یا صلاحیت نصب

معادل بازرسی نهایی یک ساختمان قبل از نصب کلیدهای برق می‌باشد. در این مرحله فرض می‌کنیم که دستگاه سالم است و سعی می‌کنیم که دستگاه را به درستی نصب کنیم. کارشناسان فنی و کیفیت، چک لیستی دارند و باید آن را بررسی کنند؛ مثلاً آیا دستگاه روی سطحی صاف و تراز قرار گرفته؟ آیا اتصالات آب، برق و گاز ایمن هستند؟ آیا ابزارهای اندازه‌گیری حیاتی مثل سنسور دما و فشارسنج، کالیبره هستند؟

پس در مرحلهٔ نصب، دستگاه را در محل مناسب و با اتصالات مناسب مشخص شده توسط شرکت سازنده، نصب می‌کنیم.

۵- Operational Qualification (OQ) یا صلاحیت عملیاتی

یعنی آزمایش و بررسی قابلیت ذاتی دستگاه؛ بدین صورت که دستگاه می‌تواند در همهٔ محدوده‌هایی که سازنده ادعا کرده، به درستی کار کند. طی این مرحله، برای جلوگیری از اتلاف مواد اولیه یا آلودگی‌ها، دستگاه را بدون استفاده از مواد اولیهٔ واقعی دارو، آزمایش می‌کنیم (مثلاً از پلاسبو استفاده می‌کنیم). به طور مثال، دمای اتوکلاو یا دور سانتریفیوژ را بررسی می‌کنیم.

درواقع در حد بالا، پایین و نقطه میانی، پارامترها را بررسی می‌کنیم تا اطمینان حاصل کنیم که محدوده عملیاتی ذکر شده توسط شرکت سازنده، صحت دارد و اثبات می‌کنیم که دستگاه ظرفیت مد نظر فنی را دارد.

۶- Performance Qualification (PQ) یا صلاحیت عملکردی

در اینجا برخلاف OQ، از مواد اولیه اصلی دارو استفاده کرده و بررسی می‌کنیم که آیا دستگاه ما توانایی کارکرد با اطمینان بالا و تکرارپذیری بالا در شرایط واقعی را دارد یا خیر.

هدف از PQ این است که نشان دهد؛ دستگاه ما می‌تواند در خط تولید با مواد واقعی به طور مداوم محصولی با کیفیت را تضمین کند.

در این مرحله، ۳ سری ساخت نمونه‌برداری شده و پارامترها بررسی می‌شوند و در صورت تأیید، مجوز نهایی استفاده از دستگاه صادر می‌گردد و Qualification اولیه به پایان می‌رسد.

۷- Periodic Review & Calibration

باید از کارکرد صحیح دستگاه‌ها در طول زمان اطمینان حاصل کنیم. ۲ ابزار برای این کار وجود دارد.

(۱) مرور دوره‌ای:

تیمی تاریخچه دستگاه (تعمیرات، نگهداری، کالیبراسیون و خطاها) را مطالعه و بررسی می‌کند.

(۲) برنامه کالیبراسیون:

دستگاه‌های مورد استفاده در صنعت داروسازی، برای اندازه‌گیری پارامترهایی مثل دما، فشار و وزن، سنسورهایی دارند که باید اطمینان حاصل کنیم که درست کار می‌کنند.

بنابراین، باید با یک زمان‌بندی مناسب (براساس نوع دستگاه)، دستگاه مجدداً کالیبره شده و گواهی کالیبراسیون آن موجود باشد.



بازرسی در صنایع داروسازی

این مبحث از روی گایدلاین WHO تدریس می‌شود. این سند WHO بیشتر برای بازرسی یا inspection نوشته شده ولی می‌توان برای audit هم از آن استفاده کرد. مخاطبین این سند بازرسین دولتی و تولیدکنندگان دارو هستند. حوزه‌هایی که این سند پوشش می‌دهد: اشکال دارویی نهایی مثل قرص و کپسول، مواد مؤثره دارویی، فراورده‌های بیولوژیک، تجهیزات پزشکی، مواد غذایی، افزودنی‌های غذایی و غیره. نمایی از فصل مورد نظر:

Annex 2

Provisional guidelines on the inspection of pharmaceutical manufacturers

These guidelines are intended to promote harmonization of pharmaceutical inspection practices among WHO Member States. They are directed to government inspectors – particularly those operating within small national regulatory authorities (1) – to assist them in assessing manufacturers' compliance with good manufacturing practices (GMP) (2). They will also be of value to manufacturers themselves when engaged in self-inspection or audit.

تفاوت inspection و audit از نظر صنعت داروسازی:

- **Audit:** به معنای حسابرسی است. این فرایندی دوطرفه و داخلی است و به معنی یک بازرسی داخل شرکتی است که جنبه مشورتی و اصلاحی دارد. این فرایند می‌تواند از طرف تیم داخلی شرکت یا مشتری آن یا یک نماینده باشد. مثلاً یک شرکت دارویی بزرگ می‌تواند از تأمین کننده خود حسابرسی داشته باشد یا این که نهاد مستقلی یک حسابرسی برای صدور گواهی ISO انجام دهد.
- **Inspection:** به معنی بازرسی است و فرایندی یک‌طرفه، اجباری و قانونی است که توسط بازرس دولتی یا مقام دولتی برای بررسی انطباق با GMP یا مقررات دیگر انجام می‌شود. در سند WHO، نقش بازرس و ویژگی‌های وی ذکر شده است. بازرس فقط مأمور قانون نیست بلکه یک مربی و متخصص است که باید آموزش دیده و متخصص باشد و تجربه عملی تولید را داشته باشد.

مسئولیت‌ها و وظایف بازرس

نوشتن یک گزارش دقیق، واقعی و مستند از وضعیت تولید و کیفیت شرکت. در اصل بازرس باید یک مشاور و راهنمای خوب باشد و نقش انگیزشی داشته باشد و به شرکت انگیزه دهد که بیشتر پایبند اصول GMP و استانداردهای رگولاتوری باشد و کمک کند بهبود حاصل شود. نباید هدف او صرفاً این باشد که تنبیه کند و ایرادات را پیدا کند.

انواع بازرسی

- بازرسی معمولی یا routine inspection: هدف از این بازرسی، ارزیابی کامل و همه‌جانبه از نظر انطباق با تمام جنبه‌های GMP است. در موارد زیر انجام می‌شود: تأسیس کارخانه جدید، درخواست تمدید مجوز، راه‌اندازی خط تولید

جدید، تولید محصولات جدید، ایجاد تغییرات عمده در فرایندها، تجهیزات یا پرسنل کلیدی، وجود سابقه عدم انطباق با GMP در بازرسی های قبلی و یا این که از بازرسی آخر شرکت ۳ تا ۵ سال گذشته باشد.

- بازرسی سریع و متمرکز یا concise inspection: این بازرسی در مواردی است که کارخانه سابقه خوب و مستمری در رعایت GMP در بازرسی های قبلی داشته باشد. در این بازرسی تمرکز روی تعداد محدودی از الزامات GMP است و تمامی اصول GMP به طور کامل ارزیابی نمی شود و فقط شاخص های کلیدی بررسی می شود. اگر تغییری در کارخانه پس از بازرسی قبلی ایجاد شده باشد آن تغییر هم بررسی می شود. اگر در این بازرسی مشکل جدی دیده شود بلافاصله تبدیل به بازرسی کامل و معمول (routine) می شود.
- بازرسی follow-up: در این بازرسی بررسی می شود که آیا تولیدکننده اقداماتی که در بازرسی قبلی به وی ابلاغ شده را کامل انجام داده یا خیر. مثلاً بسته به شدت و نوع مشکل، ۶ هفته تا ۶ ماه پس از بازرسی قبلی، دوباره بازرسی انجام می شود تا ببینند کارخانه مشکل را مرتفع کرده یا خیر. حوزه بازرسی فقط مربوط به همان مشکلی است که در بازرسی قبلی دیده شده و یا این که گزارشی از این شرکت داده شده و تیمی فرستاده می شود تا آن مورد خاص را بررسی کند.
- بازرسی خاص یا special inspection: این بازرسی برای یک موضوع یا مشکل خاص است، مثلاً شکایت از کیفیت محصول، فراخوان محصول (recall)، گزارش نگران کننده از عوارض جانبی محصول یا جمع آوری اطلاعات برای صدور مجوز یا گواهی صادرات. فقط هم یک فرایند خاص، مثلاً استریلیزاسیون یا پرچسب زنی بررسی می شود.
- بازرسی Quality system review: این یک مفهوم به نسبت جدید است که در آن سیستم تضمین کیفیت کارخانه مورد بازرسی قرار می گیرد.

طول مدت و تناوب (frequency) بازرسی ها

تولیدکنندگان جدید باید قبل از دریافت مجوز بازرسی شوند. همچنین، بازرسی سالانه برای تمامی شرکت ها ضروری است. مثلاً اگر مجوز شرکت ۵ ساله است، باید طی این مدت بازرسی های مکرر انجام شود. طول مدت بازرسی می تواند از چند روز تا چند هفته باشد که این به نوع شرکت، محصول، کیفیت محصول، نوع بازرسی یا نتایج بازرسی های قبلی بستگی دارد.

فرایند بازرسی

- آماده سازی برای شروع بازرسی: بازرسی از روی میز شروع می شود. بازرس قبل از شروع بازرسی، تمامی مدارک کارخانه را مورد بررسی قرار می دهد مانند: مجوز تولید، پروانه محصول، گزارش عوارض جانبی، سوابق شکایت، نتایج آزمایشات نظارتی، گزارش های بازرسی قبلی و حتی نتایج بازرسی های داخلی شرکت (audit).
- اجرا در محل: بازرس، با اطلاع یا بی اطلاع، به محل فرایندها می رود. بازرسی های معمول و روتین اغلب با اطلاع هستند. بازرسی concise و follow-up و special می توانند بدون اطلاع قبلی و به صورت غافل گیرانه انجام شوند. وقتی بازرس وارد شرکت می شود باید یک اسکورت با او همراه باشد تا قسمت های مختلف را به او نشان دهد. بازرسی اغلب در تولید خللی ایجاد نمی کند.

گزارش بازرس

ریپورت بازرس باید دارای ۴ قسمت باشد:

- قسمت اول اطلاعات کلی شرکت است که اغلب توسط شرکت تهیه می‌شود و بازرس آن را بررسی کرده و تأیید می‌کند.
 - قسمت دوم شرح و نحوه بازرسی است که توضیح داده چه اتفاقاتی افتاده، کجاها بازرسی شده و به چه دلیل بازرسی شده.
 - قسمت سوم مشاهدات مثبت و منفی است. مشاهدات منفی باید طوری بیان شود که بین نقص در سیستم (دستگاه) و نقص در اجرا (پرسنل و فرایندها) تفاوت قائل شود.
 - قسمت چهارم نتیجه‌گیری است که توصیه‌های بازرس نیز به آن ضمیمه می‌شود.
- پس از تأیید، یک کپی از گزارش به همراه مدت زمان در نظر گرفته شده برای اقدامات اصلاحی تهیه شده و به مدیریت داده می‌شود. حتماً باید در این مدت اقدام اصلاحی صورت بگیرد.

اقدامات نظارتی یا regulatory actions

بسته به قوانین ملی و رگولاتوری کشور می‌توانند متفاوت باشند. مثلاً بازرس می‌تواند دستور دهد روش نادرست اصلاح شود یا از توزیع محصولات با کیفیت مشکوک جلوگیری کند یا تعلیق یا لغو مجوز محصول را انجام دهد یا صدور یا تمدید مجوز GMP را به تعویق اندازد.

نکات نهایی

- بازرس باید یک برنامه مستقل، مدون و مشخص برای خود داشته باشد و اجازه ندهد مدیریت شرکت مسیر بازرسی را تعیین کند یا در کار وی مداخله کند.
- نباید به اسناد و مدارکی که به وی داده می‌شود اکتفا کند و بر اساس آنها نتیجه‌گیری کند. باید مشاهدات مستقیم و میدانی داشته باشد.
- بازرس می‌تواند از چک‌لیست استفاده کند ولی نباید نسبت به آنها تعصب داشته باشد. یک بازرس باتجربه باید با مشاهدات خود نکات ضعف و قوت شرکت را پیدا کند.
- در بسیاری از کشورها بازرس حق دارد برای مستندسازی فرایند، از محیط عکس یا فیلم بگیرد.
- بازرس می‌تواند از محصول نهایی یا ماده اولیه یا محصول در حال ساخت نمونه بردارد و باید نام محصول، منبع نمونه، شماره بچ، تاریخ، شرایط نگهداری، و دلیل نمونه‌برداری را درج کند، نمونه را مهر و موم کند و به مرکز مورد نظر رگولاتوری منتقل کند.
- در پایان بازرسی، یک جلسه پایانی با مدیریت شرکت برگزار می‌شود. بازرس قبل از ترک کارخانه تمام یافته‌های خودش را به مدیریت اعلام می‌کند و آنها فرصت دارند که توضیح دهند و مواضع خود را اعلام کرده و از خود دفاع کنند.

Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S)

تعریف PIC/S

فرض کنید که کارخانه‌ای به کشورهای مختلف صادر می‌کند. اگر کارخانه بخواهد توسط تمامی این کشورها بازرسی شود، کار پرهزینه و وقت‌گیری است. به منظور صرفه‌جویی در این وقت و هزینه، توافق‌نامه‌هایی مبنی بر به رسمیت شناختن بازرسی کشورها انجام شده است. وقتی کشوری که عضو PIC/S است بخواهد به کشور دیگری که عضو PIC/S هست صادرات انجام دهد، این دو کشور به صورت متقابل بازرسی‌های یکدیگر را قبول دارند. در نتیجه، نتایج بازرسی‌های کشورهای عضو PIC/S برای کشورهای دیگر عضو PIC/S قابل اعتماد است. PIC/S یک توافق‌نامه بین‌المللی با اهداف و فعالیت‌های مشخص است که این امکان را فراهم می‌کند که با صرفه‌جویی در وقت و هزینه دارو از کشوری به کشور دیگر صادر شود. پس هر شرکت صادرکننده در کشورهای عضو اگر تاریخچه قابل قبولی از بازرسی ملی و کشوری داشته باشد، برای سایر کشورها قابل اعتماد است.

اهداف PIC/S

- مهمترین هدف PIC/S این است که بازرسی متقابل بین کشورهای عضو به رسمیت شناخته شود و بین نتایج بازرسی کشورهای عضو اعتماد متقابل ایجاد شود.
- الزامات و استانداردهای GMP بین کشورهای عضو هماهنگ‌سازی و یکسان‌سازی شود.
- از یک روش یکسان برای بازرسی استفاده شود.
- یک متدولوژی یکسان برای آموزش بازرسین به کار رود.

فعالیت‌های PIC/S

- برگزاری سمینار (اغلب هر ۶ ماه) برای نمایندگان عضو PIC/S برای تبادل دانش و اطلاعات
- برگزاری سالیانه سمینارهای آموزشی برای بازرسین
- ارسال تیم کاری از بازرسین از یک کشور به کشور دیگر برای بازرسی که باعث ارتقای آموزش و یکسان‌سازی بازرسی می‌شود
- برگزاری سالیانه جلسات برای افراد علاقه‌مند به تبادل اطلاعات و تجربیات
- مهمترین فعالیت PIC/S انتشارات آن است که سالیانه اسناد جدید منتشر می‌کند. با جستجو در اینترنت می‌توان اسناد و توصیه‌نامه‌ها و مقالات مربوط به PIC/S را به دست آورد

نکته: برای آن که یک کشور عضو PIC/S شود باید ثابت کند یک سیستم بازرسی در آن حاکم است که حداقل استانداردهای PIC/S را دارد.