

اداره کل نظارت بر امور دارو و مواد تحت کنترل

اداره ملزومات دارویی

راهنمای GMP

(شرایط خوب ساخت)

در کارخانه های تولیدکننده محصولات

ضد عفونی کننده و آنتی سپتیک

تیر ماه ۱۳۹۹

۱-هدف:

هدف از تدوین این راهنما تعیین حداقل الزامات فنی و بهداشتی در احداث ساختمان و فضاها مطابق با الزامات GMP در کارخانه تولیدکننده محصولات ضدعفونی کننده و آنتی سپتیک و تعیین تجهیزات و مستندات لازم جهت خطوط تولید، انبارها و آزمایشگاه می باشد.

۲-دامنه کاربرد:

این دستورالعمل در کلیه واحدهای تولیدی محصولات ضدعفونی کننده و آنتی سپتیک کاربرد دارد.

۳-تعاریف:

GMP (Good Manufacturing Practice) عملیات خوب ساخت: شامل مجموعه الزامات و دستورالعملهایی است که روش ها، تجهیزات مورد نیاز، امکانات و کنترل های الزامی برای تولید محصولات با کیفیت را در برمیگیرد.

GLP (good laboratory practice) عملیات خوب آزمایشگاهی: یک سیستم کیفی از کنترل های مدیریتی برای آزمایشگاه ها برای اطمینان از یکنواختی، ثبات، قابلیت اطمینان و کیفیت نتایج آزمایش اشاره دارد.

QRM (Quality Risk Management) مدیریت ریسک های کیفیتی: مدیریت و بررسی کلیه ریسک هایی که می تواند بر کیفیت محصول تاثیر بگذارد.

PQR (Product Quality review): مرور کیفیت محصول: یک ابزار بهبود کیفیت موثر برای افزایش پایدار کیفیت یک محصول است

HSE (Health Safety Environment) شامل بهداشت، ایمنی و همچنین محیط زیست بوده که متولی و عهده دار کلیه مسائل مربوط به بهداشت کار، محیط، ایمنی و محیط زیست است.

CIP (Cleaning In Place) شستشو در محل (شستشو سرخود) : یک روش تمیز کردن سطوح داخلی لوله ها، مجراها، تجهیزات فرآوری، فیلترها و اتصالات مرتبط در کارخانجات، بدون نیاز به نیروی انسانی، دخالت دست و همچنین جداسازی بخش یا بخش هایی از دستگاه است.

OOS (out of specification) مشخصات خارج از محدوده: به مشخصاتی گفته می شود که با مشخصات تعیین شده برای مواد اولیه، ملزومات بسته بندی و یا محصول مطابقت ندارد.

۴_ حداقل الزامات مربوط به اخذ مجوز GMP عبارتند از :

۴-۱-سیستم مدیریت کیفیت

شرکت باید دارای سیستم مدیریت کیفیت باشد. این سیستم شامل برقراری الزامات ISO 9001 و درار بودن گواهینامه مربوطه، دارا بودن دستورالعمل مدیریت ریسک های کیفیتی (QRM) و ارزیابی ریسک های کیفیتی و

اجرائی کردن آن باشد همچنین دستورالعمل ارزیابی دوره ای کیفیت (PQR) موجود باشد و مستندات انجام آن قابل ارائه باشد .

۵-۲- پرسنل

- شرکت باید دارای چارت سازمانی مشخص و شرح وظایف هر یک از پرسنل در کلیه واحدها باشد .

کلیه پرسنل باید صلاحیت علمی و عملی مربوط به کار خود را داشته باشند.

- تعداد پرسنل در هر واحد می بایست متناسب با حجم کار موجود در واحد باشد .

- گذراندن کلاسهای آموزشی از جمله GMP، HSE، استفاده از وسایل حفاظت شخصی و ایمنی کار با مواد شیمیایی برای کلیه پرسنل الزامی است .

- کلیه مستندات مربوط به دوره های آموزشی می بایست موجود و قابل ارائه باشد.

- مسئول فنی جهت تمدید پروانه مسئولیت خود باید علاوه بر ارائه مدارک آموزشی کلاسهای مذکور، دوره های GSP&GDP محصولات ضد عفونی کننده را نیز گذرانده باشد.

- هر یک از پرسنل باید دارای پرونده بهداشتی شامل کارت سلامت ، نتایج آزمایشات اسپرو متری ، شنوایی سنجی و ارتوپدی (بسته به واحد مربوطه) باشند.

۴-۳- ویژگیهای محل اجرای کارخانه و الزامات ساختمانی

--محوطه کارخانه:

باید دارای دیوارکشی با ارتفاع مناسب باشد به گونه ای که مانع از ورود حیوانات موذی گردد.

کلیه خیابانها ، پیاده روها و محلهای عبور و مرور داخل محوطه کارخانه باید با آسفالت یا پوشش مناسب دیگر پوشیده شده شیب کلیه قسمتها بنحوی باشد که هیچگونه تجمع آبی ایجاد نگردد.

جاده منتهی به کارخانه باید به گونه ای با آسفالت یا پوشش مناسب مفروش گردد تا از ورود گل و لای ، خاک و آلودگی به داخل کارخانه جلوگیری نماید.

- محوطه اطراف کارخانه باید عاری از مواد زائد ، زباله ، علفهای هرز و مواد دیگر باشد بطوری که مانع از تجمع حشرات و سایر حیوانات گردد.

- محل پارک اتومبیل باید ترجیحاً در خارج از کارخانه بوده و در صورت وجود پارکینگ در محوطه کارخانه باید در محل مناسبی باشد.

- فضای سبز در مجاورت سالن تولید نبوده و نزدیک بخشهای رفاهی رستوران - کتابخانه و نماز خانه و اداری باشد

- ساختمان و فضاها:

باید نقشه کامل کارخانه تولیدی برای نشان دادن فضاها ، جداسازی ها و جریان حرکت افراد ، مواد و ضایعات موجود باشد.

مساحت فضاهای در نظر گرفته شده باید متناسب با حجم تولیدات و متعاقبا پرسنل باشد .

سالن های ساخت و تولید و بسته بندی باید کاملا جداسازی شده و الزاما آزمایشگاهها ، انبار ها و تاسیسات بهداشتی کاملا جدا باشد.

جریان حرکت مواد و پرسنل در صورت امکان باید جداگانه باشد .

راههای فرار به هنگام خطر و درب های خروج اضطراری نیز باید در محل های مناسب در نظر گرفته شود و با علامتها و برچسب های مخصوص علامتگذاری شود.

- شرایط فنی و بهداشتی سالن های ساخت، تولید و بسته بندی

-دیوارها

-سطوح دیوار در سالن ساخت ، تولید و بسته بندی به منظور سهولت تمیز کردن و جلوگیری از آلودگی باید قابل شستشو و مقاوم ، کاملا صاف بدون درز ، ترک و منفذ و دارای رنگ روشن باشد.

-بین کف و دیوار ، دیوار با دیوار و دیوار با سقف نباید زاویه دار باشد و می بایست از انحنای مناسب (curve) استفاده شود.

-درها

-درهای سالن های تولید و بسته بندی و انبارها باید ترجیحا خودکار ، قابل شستشو و ضد عفونی بوده و جنس آنها از مواد مقاوم و ضد آب باشند

- استفاده از درهای چوبی در فضاهای تولید و بسته بندی ممنوع است.

-پنجره ها

-پنجره های تعبیه شده در سالن های ساخت ، تولید و بسته بندی می بایست ثابت (غیر قابل باز شدن) بوده تا از ورود هوای آلوده بیرون به محوطه های تولید و بسته بندی جلوگیری به عمل آید.

-پنجره ها باید کاملاً با دیوار هم سطح بوده و فاقد زاویه با دیوار باشند و ترجیحاً بایستی دوجداره باشد .-کف کف باید کاملاً صاف و بدون خلل و فرج ترک ،شیار و همچنین مقاوم در برابر شستشو و ضد عفونی و در صورت کاربرد ضد اسید باشد

-کف باید دارای شیب مناسب و کافی به سمت مسیر فاضلاب باشد تا از تجمع آب در کف سالن ساخت ،تولید و بسته بندی جلوگیری شود

سقف ها

باید دارای ارتفاع کافی ، سطوح صاف و بدون درز، قابل شستشو و تمیز کردن باشد .

-ورودی به سالن تولید

ورودی به سالن تولید باید دارای Air lock برای پرسنل (PAL) و مواد (MAL) باشد.

در سالن های ساخت و پرکنی باید دوش و چشم شوی تعبیه شده باشد.

فضا جهت ماشین آلات :

علاوه بر ابعاد دستگاه باید فضا جهت موارد زیر در نظر گرفته شود .

1- پلکان ، سکو مناسب جهت دستگاههایی که دارای ارتفاع زیادی می باشند

2-فضای مورد نیاز جهت تعمیر دستگاه خصوصاً وسایل حجیم و همینطور جابجائی آنها در نظر گرفته شده باشد . حداقل فاصله تجهیزات از دیوار باید یک متر باشد .

3- حریم دستگاه جهت رفت و آمد اپراتور و طرفی از دستگاه که نیاز به سر کشی دارد نیز یک متر است .

تانک ها و مخازن ذخیره و لوله کشی ها:

جنس تانک ها باید از نوع فولاد ضد زنگ و فاقد زوایای تند باشد و جداره و درهای تانک به گونه ای طراحی شده باشد که از ایجاد آلودگی در محصول جلوگیری کند و همچنین مجهز به سیستم CIP باشد. تانکها می توانند در کنار دیوارهای سالن تولید با فاصله یک متر قرار گیرند

تجهیزاتی مثل میکسر ها از ورودی آب تا خروجی تانک مخلوط کن باید به صورت بهداشتی طراحی شده باشند در طراحی تجهیزات باید از بکاربردن سر پیچ ، لولا ها و قسمتهایی که بر جستگی ها و نقاط کور غیر قابل تمیز شدن دارند خودداری کرد

- فیلترها باید طوری طراحی شوند که تمیز کردن ، ضدعفونی و کنترل کردن آنها راحت باشد.
- در صورت کاربرد شلنگ ها و لوله های قابل انعطاف موارد زیر باید در نظر گرفته شود:
- شلنگ های انتقال باید از موادی باشند که بامواد تولیدی تداخل نداشته باشند .
- شلنگ ها باید تمیز بوده و وضعیت بهداشتی داشته و تا آنجا که ممکن است کوتاه باشند .
- شلنگ ها باید شسته شده و در محیط مناسبی آویزان تا خشک شود پوشش و یا سر پوش نوک شلنگ برای جلوگیری از آلودگی بعد از خشک شدن لازم است .
- لوله کشی های مورد استفاده برای انتقال مواد ، محصول ، آب و یا هوا یا گازهای فشرده باید از نوع استیل زنگ نزن بوده و دارای زوایا و گوشه های تند نباشند .
- لوله کشی ها باید دارای شیب مناسب بوده از ایجاد Dead leg خودداری گردد.
- پمپهای انتقال مواد اولیه و محصول ساخته شده باید از جنس استیل زنگ نزن باشد.
- دستگاه پر کن باید بصورت خودکار و مخصوصا در بخشهای در تماس با محصول باید از جنس استیل زنگ نزن باشد .
- چیدمان خطوط تولیدی از جمله دستگاهها و تجهیزات باید به گونه ای باشد که از آلودگی جلوگیری کرده و رفت و آمد پرسنل را تسهیل کند . بر اساس الزامات GMP ، بهترین شکل چیدمان U و یا L می باشد.
- تجهیزات خراب باید بر چسب مناسب خورده و اگر قابل حمل هستند از محوطه تولید بیرون برده شوند .
- در صورت امکان نقاط بحرانی در مراحل تولید باید به صورت خودکار کنترل شوند و دستگاههایی که پارامترهای مربوطه را اندازه گیری و ثبت می کند پایش گردد و همچنین مجهز به سیستم آلام و یا قطع خود کار باشند .
- تجهیزات توزین و یا دیگر لوازم استفاده شده در تولید یا انبارش شامل ترازوها و لوازم اندازه گیری دما و فشار باید کالیبره باشند و در فواصل زمانی منظم زمانی مطابق با دستورالعمل استاندارد چک شوند و برای برچسب کالیبراسیون باشند.
- برای کلیه دستگاهها باید دستورالعمل نظافت و ضدعفونی و همچنین تعمیر و نگهداری موجود بوده و سوابق و مستندات آن نگهداری شود.
- روشنایی موجود در سالن ها و فضاهای مختلف می بایست متناسب با فعالیت سالن مربوطه باشد.
- کلیه چراغ ها در سالن ساخت های و تولید باید قابلیت شستشو و نظافت را داشته باشند دارای قاب محافظ و هم سطح با سقف باشند.

-انبارها

سطح زیر بنای انبار بستگی به حجم تولید ، حداکثر زمان نگهداری در انبار دارد . انبارها باید بصورت فیزیکی جدا شده باشند و انبارهای مورد نیاز عبارتند از انبار مواد اولیه، انبارملزومات بسته بندی اولیه ، انبار ملزومات بسته بندی ثانویه و انبار محصول و انبار مربوط به تجهیزات فنی و مهندسی .

در صورت وجود مواد اشتعالزا مانند اتانول و ایزوپروپیل الکل باید انبار اینگونه مواد جداگانه باشد . اتانول از لحاظ کلاس بندی خطرات و نحوه ذخیره سازی و حمل در کلاس بندی **Class IB** قرار می گیرد و الزامات مخازن باید مطابق با این کلاس بندی باشد. مخازن الکل باید از جنس **Stainless steel** باشد و مخزن در روی پایه غیر قابل اشتعال و به فاصله حداقل 20 متر از ساختمان های مجاور نصب شده باشد

درانبارها فضاهایی نیز برای قرنطینه ، محصولات مرجوعی و ریکال شده باید تعبیه شود. -چیدمان کالاهای انبارشده باید بنحوی باشد که امکان نمونه برداری از کلیه موارد انبار شده فراهم باشد. کلیه انبارها باید دارای طبقه بندی های مناسب بوده و -محصولات و موارد انبارش شده باید بالاتر از کف و با فاصله ای مناسب به دیوارها قرار گیرند به نحوی که اجازه تمیز کردن و ضدعفونی آسان کف و دیوارها فراهم باشد . انبارها باید دارای فضای مناسب (بارانداز) برای ورود و خروج کالاها باشند .

- - باید SOP های لازم جهت بارگیری و حمل و نقل وجود داشته باشد تا از وجود شرایط لازم برای حفظ

کیفیت محصول و بسته بندی آن اطمینان حاصل شود.

- باید فضای توزین مجزا برای وزن کردن و انداره گیری مواد اولیه در انبار در نظر گرفته شود.
- کنترل دما و رطوبت باید در کلیه انبارها انجام گردد و نقشه دمایی هر یک از انبارها بر اساس راهنمای WHO باید تهیه و موجود باشد .

شرایط فنی و بهداشتی قسمت های رفاهی

- سرویسهای بهداشتی (توالت و دستشویی)
- سرویسهای بهداشتی باید مجهز به شیر آب گرم و سرد باشد.
- در و دیوار باید قابل شستشو باشد ، سقف صاف بوده و کف از مواد غیر قابل نفوذ ساخته شود به طوری که به آسانی قابل تمیز کردن و ضدعفونی باشد.
- توالتهای باید دارای درب خودکار یا نیمه خودکار بوده و در برابر نفوذ حشرات حفاظت شود و وجود فلاش تانک ضروری است.
- توالتهای باید در محلی باشند که انتقال آلودگی به محیط های تولید به حداقل برسد و درب توالت بسمت سالن تولید و انبارها نباید باز شود.
- پنجره توالت مشرف به فضای آزاد و دارای توری باشد.

- توالیت دارای هواکش مکانیکی متناسب با حجم آن باشد.
 - دارای سطل زباله دربدار پدالی بوده که بدون دخالت دست باز شود.
- در کنار توالیت ها بایستی امکانات دستشویی تعبیه شده باشد و بایستی موارد ذیل رعایت شود:
- دستشویی باید مجهز به شیر آب گرم و سرد خودکار یا پدالی یا باز و بسته شونده توسط آرنج باشد
 - مایع دستشویی و مواد ضدعفونی کننده بصورت خودکار موجود باشد
 - دست خشک کن هوای گرم یا دستمال یکبار مصرف موجود باشد.
 - سطل زباله دار درب دار که دربی آن با پدال باز شود الزامی است.
 - در سرویس های بهداشتی نصب تابلوی « بعد از استفاده از توالیت دستهای خود را با مواد شوینده بشوئید » و همچنین «(قبل از خروج از سرویس های بهداشتی دستان خود را ضدعفونی کنید)» ضروری است.

۴-۴- سیستم های پشتیبان :

-آب ساز:

جهت تولید محصولات ضدعفونی کننده سیستم آب ساز مجهز به ممبران RO ضروری است . حداقل کیفیت آب مورد استفاده در ضدعفونی کننده ها می بایست مشخصات آب خالص PW را دارا بوده و کلیه مدارک و مستندات مربوط به کنترل های شیمیایی و میکروبی آب مذکور می بایست در دسترس باشد.

سه فاز اعتباردهی سیستم آب ساز باید انجام گردد و کلیه مدارک مربوط به آن موجود باشد. این سه فاز شامل

فاز I: دو الی چهار هفته پایش کلیه نقاط آب ساز و عدم استفاده از آب در این مدت

فاز II: دو الی چهار هفته پایش کلیه نقاط و قابلیت استفاده از آب تهیه شده در این مدت

فاز III: یکسال و پایش نقاط بصورت کاهش یافته بر اساس ارزیابی ریسک و قابلیت استفاده از آب هیه شده در این مدت

دستورالعمل تعمیر و نگهداری سیستم آب ساز باید موجود و مستندات آن قابل ارائه باشد .

فضایی که سیستم آب ساز در آن تعیه می شود باید کاملاً مجزا از سالن های ساخت و تولید باشد . همچنین می بایست قابلیت تمیزکاری و ضدعفونی را داشته باشد.

کلیه لوله کشی ها در سیستم آب ساز باید از جنس فولاد ضد زنگ و مطابق با الزامات GMP باشد.

-سیستم تهویه و هواساز:

- برای شرکت هایی که محصولات با ریسک بالا از جمله محصولات آنتی سپتیک تولید می کنند وجود هواساز برای سالن های ساخت و پرکنی الزامی و حداقل باید کلاس بندی فضاها در حد کلاس D فراهم شود .

- برای محصولاتی که دارای بخارات سمی و آسیب رسان هستند علاوه بر وجود هواساز الزامی نیست ، الزاما بایستی جهت خروج بخارا سمی و عدم بازگشت به فضای داخل از سیستم های تهویه و یا هودهای لوکال استفاده کنند .

در صورت وجود هواساز باید مشخصات و نقشه هواساز موجود بوده و اعتباردهی سیستم در فاصله زمانی مناسب انجام گردد و مستندات آن موجود باشد .

تاسیسات بخار و هوای فشرده

- محل استقرار دیگ بخار و تاسیسات مربوطه می بایست با فاصله مناسب از سالنهای تولید و بسته بندی انبارها بوده و برابر مقررات سازمانها ی زیربط ، مسائل ایمنی آن رعایت و تاییدیه های لازم اخذ گردیده باشد.

- در مواردی که از هوای فشرده و یا گازهای فشرده در تماس مستقیم با محصول و یا ملزومات بسته بندی اولیه استفاده می کنند می بایست لوله کشی از نوع استیل بوده و کنترل های میکروبی بر روی آن انجام گردد و مستندات آن موجود باشد.

- مستندات مربوط به تعویض و نظافت فیلتر ها می بایست موجود و قابل ارائه باشد .

تولید:

- قبل از شروع تولید بایستی از تمیز بودن سالن تولید و تجهیزات تولیدی و عدم وجود مواد اولیه ، بسته بندی و محصولات باقیمانده از تولید قبل در سالن تولید اطمینان حاصل گردد (Line Clearance)

کلیه دستگاهها و فضا ها در هنگام تولید باید دارای برچسب مناسب باشند .

- با توجه به فرمولاسیون و روش تولید فراورده هایی که اثر سوء روی یکدیگر داشته باشند نمی توانند همزمان در یک سالن تولید شوند

خط تولید محصولات ضد عفونی کننده برای شرکت های دارای تولیدات غیر از این محصولات باید کاملاً جداگانه باشد . (خط تولید مشترک فقط باید اختصاصی مواد ضد عفونی کننده باشد)

در مورد خطوطی که بطور مشترک برای تولید محصولات ضد عفونی کننده با مواد موثره متفاوت استفاده می شوند اعتباردهی فرایند تمیزکاری cleaning Validation باید انجام گیرد و مدارک آن موجود باشد.

- هنگام کار با مواد و محصولات خشک باید احتیاط های ویژه ای برای جلوگیری از انتشار ذرات معلق صورت گیرد.

سیستم پرکنی و انتقال مواد اولیه با حجم بالا باید بصورت اتوماتیک باشد .

برای موادی که در حجم های کم هستند انتقال آنها به مخازن ساخت و میکسرها باید در ظروف مناسب انجام گردد.

عملیات درب بندی و همچنین لیبلینگ نیز می بایست بصورت خودکار یا نیمه خودکار انجام گردد.

فرایند تولید و بسته بندی باید به نحوی انجام گردد تا از Mix up (مخلوط شدن مواد اولیه اشتباه) از بیج قبلی به بیج بعدی و لیبل گذاری های اشتباه جلوگیری شود .

جت پرینت محصولات باید پس از فرایند درب بندی و بگونه ای انجام شود که احتمال پاک شدن آن به حداقل ممکن برسد و مشخصات بیج ساخته شده باید با استفاده از دستگاه مناسب بصورت واضح و خوانا درج گردد.

در صورت وجود کلاس بندی پایش های محیطی مربوطه باید انجام گردد.

پایش های دما و رطوبت نیز باید در فواصل زمانی مشخص انجام شود و مدارک و مستندات آن موجود باشد .

ضایعات ناشی از تولید باید به درستی امحا شود .

مواد اولیه

- مواد اولیه باید از منابع معتبر و تولید کننده های مورد تائید داخلی دارای پروانه ساخت و یا خارجی دارای مجوز ورود تهیه شود. و مدارک مربوط به ارزیابی تامین کنندگان باید موجود باشد.

- ویژگی ها و کیفیت مواد اولیه باید با ویژگیهای استانداردهای مورد قبول منطبق باشد.

- در زمان تحویل هر محموله ماده اولیه باید از نظر سالم بودن ظروف و آلودگی ظاهری کنترل شوند .

- مواد اولیه که تاریخ انقضاء آنها سپری شده است و یا پس از آزمایش توسط مسئول فنی رد شده اند قابل استفاده در تولید نبوده و باید فوراً به محل خاصی که به این منظور در واحد تولیدی پیش بینی شده منتقل و در اسرع وقت امحا گردد.

- مواد اولیه باید بعد از توزین در ظروف مناسب و تمیز بر چسب زده شده و با قید اطلاعات ضروری به طور مرتب نگهداری یا مستقیماً به خط تولید انتقال داده شود.

- برچسب ظرف مواد توزین شده باید دارای حداقل اطلاعات زیر باشد:

1 - نام شیمیایی ماده اولیه

۲ - مقدار

۳ - شماره شناسایی

۴ - شماره بیج

کلید ملزومات بسته بندی از قبیل بطری ها و گالن ها می بایست دارای پروانه بهداشتی ساخت باشند .

- بر روی ملزومات بسته بندی اولیه نیز می بایست کلیه کنترل های فیزیکوشیمیایی و میکروبی انجام گردد و مستندات آن موجود باشد .

-نمونه برداری

- امکانات لازم جهت نمونه برداری در واحد فراهم شده باشد و شخص و یا اشخاص مسئول نمونه برداری تعریف شده باشند.

- باید روشهای اجرایی استاندارد نمونه برداری بصورت مکتوب موجود باشد که در آنها روش و تجهیزات استفاده شده و احتیاطات لازم برای جلوگیری از آلودگی مواد ذکر شده باشد.

- نمونه ها باید در شرایط مناسب نگهداری شوند . اندازه و مقدار آنها باید امکان حداقل 2 بار آزمون کامل را بدهد. نمونه ها باید دارای برچسب حاوی اطلاعات ذیل باشند:

۱- نام ماده یا محصول

۲- شماره بچ

۳- تاریخ نمونه برداری

۴- ظرفی که نمونه از آن برداشته شده است.

۵- فرد نمونه بردار.

تولید قراردادی:

در صورت تولید قراردادی ، قرارداد مابین طرفین می بایست موجود باشد و تعهدات و مسئولیت های هر یک از طرفین به وضوح در قرارداد ذکر شده باشد .

شکایات و ریکال:

دستورالعمل مربوط به شکایات می بایست موجود باشد . کلیه مستندات مربوط به شکایات و رسیدگی به آنها باید نگهداری شود و فرد مسئول رسیدگی به شکایات باید مشخص باشد.

دستورالعمل مربوط به ریکال نیز می بایست موجود باشد. و در آن مراحل ریکال و فرد مسئول ریکال و نحوه تصمیم گیری در مورد چگونگی امحا کاملاً باید مشخص باشد .

خودبازرسی :

دستورالعمل مربوط به خودبازرسی می بایست موجود باشد و کلیه مدارک مربوط به بازرسی سالانه و همچنین مستندات مربوط به اقدامات اصلاحی و پیشگیرانه می بایست نگهداری شود .

مستندات :

- چارت سازمانی

- پرونده جامع محصولات و سابقه تغییرات آن
- Logbook های تجهیزات و دستگاهها
- بچ رکود کامل فراورده ها
- برجسب های دستگاهها و اتاق ها
- دستورالعمل PQR
- دستورالعمل QRM
- دستورالعمل نحوه کددهی به مستندات
- دستورالعمل Cleaning validation
- دستورالعمل پایش های محیطی
- دستورالعمل استفاده از PPE در خطوط تولید
- دستورالعمل های کنترل کیفی فیزیکوشمیایی و میکروبی آب
- دستورالعمل های کنترل کیفی میکروبی هوای فشرده
- دستورالعمل کنترل میکروبی ملزومات بسته بندی اولیه
- دستورالعمل Retest مواد اولیه
- دستورالعمل Rework برای محصولات برگشتی
- مدارک کالیبراسیون دستگاهها و تجهیزات
- دستورالعمل های بازرسی و آزمون در آزمایشگاه (مواداولیه، ملزومات بسته بندی و محصولات)
- دستورالعمل امحا ضایعات تولید و آزمایشگاه
- دستورالعمل OOS
- دستورالعمل تمیزکاری و ضدعفونی فضاها و خطوط تولیدی
- دستورالعمل خودبازرسی
- دستورالعمل ریکال
- دستورالعمل رسیدگی به شکایات
- دستورالعمل نحوه انبارش مواد
- دستورالعمل ارزیابی تامین کنندگان
- نقشه سیستم آبساز
- نقشه سایت تولیدی
- نقشه سیستم هواساز
- مستندات مربوط به آموزش های انجام شده و اثربخشی آنها

آزمایشگاه کنترل کیفیت

-آزمایشگاه باید جداگانه دارای چارت سازمانی باشد و تعداد و توزیع افراد با چارت سازمانی و همچنین حجم کار موجود در آزمایشگاه مطابقت داشته باشد. همچنین شرح وظایف و مسئولیت ها باید برای تمام کارکنان تعریف و به پرسنل ابلاغ و تفهیم شود. کارکنان شاغل در آزمایشگاه باید از نظر تجربه، مهارت و درجه و رشته تحصیلی با نوع فعالیت موجود در آزمایشگاه مطابقت داشته باشند.

-آزمایشگاه باید برنامه تعریف شده نظافت و تمیز کاری محیط کار و تجهیزات را مطابق دستورالعمل GLP داشته باشد و از شرایط بهداشتی مناسب برخوردار باشد.

-زیر ساخت و طراحی آزمایشگاه باید مطابق دستورالعمل GLP بوده و با دامنه و حجم فعالیت متناسب باشد. بدین صورت که آزمایشگاه فیزیکوشیمیایی متناسب با تست های مربوط به محصولات و مواد اولیه موجود باشد و در آزمایشگاه محل مناسب برای نگهداری و انبارش نمونه های دریافت شده، نمونه های شاهد، مواد مخاطره آمیز (شیمیایی، سوش های میکروبی و...) استانداردهای کاری و مواد مرجع با شرایط محیطی کنترل شده و متناسب با نوع نمونه در نظر گرفته شود. آزمایشگاه میکروبیولوژی باید مطابق با الزامات (حداقل ۵ قسمتی) طراحی و اجرا شود و در صورت نگهداری سوش های میکروبی نکات ایمنی و محدودیت دسترسی افراد اعمال شود.

-محدوده مشخصات و دستورالعمل های مربوط به آزمون های فیزیکوشیمیایی و میکروبی برای مواد اولیه تعیین شده و مستندات مربوط به آنها می بایست موجود باشد.

-محدوده مشخصات و دستورالعمل های مربوط به آزمون های فیزیکوشیمیایی و میکروبی برای محصولات نهایی تعیین شده و مستندات مربوط به آنها می بایست موجود باشد.

-دستورالعمل های مربوط به آزمون های فیزیکوشیمیایی و میکروبی باید برای ملزومات بسته بندی اولیه موجود باشد.

-آنالیز بررسی قدرت میکروب کشی برای هر یک از محصولات ضد عفونی کننده می بایست صورت گیرد و مستندات آن نگهداری شود.

-تجهیزات موجود در آزمایشگاه فیزیکوشیمیایی و میکروبی باید متناسب با تست های مواد اولیه و محصولات باشد. دستورالعمل های به روز و معتبر برای انجام آزمون های مواد اولیه و ملزومات بسته بندی و محصولات می بایست موجود باشد و باید برای هر یک از محصولات برگ آنالیز تهیه گردد.

-استانداردها و مواد مرجع و کاری، محلول ها و پودرها در آزمایشگاه باید بصورت قابل ردیابی، برجسب گذاری، کد گذاری و فهرست شوند و در محل مناسب و ایمن و سطح دسترسی کنترل شده نگهداری شوند. همچنین سیستم اولین تاریخ انقضا، اولین خروج (FEFO) برای کلیه مواد شیمیایی، محلولها تهیه شده و محیط های کشت مورد استفاده در آزمایشگاه می بایست رعایت شود. همچنین مستندات مربوط به اطلاعات ویژگی ها و ایمنی مواد شیمیایی، محلول ها و پودرها (MSDS) باید موجود و در دسترس کارکنان مرتبط باشد. محیط کشت های میکروبی باید در جای مناسب نگهداری شده و همچنین قبل از استفاده معتبر سازی شوند و مدارک آن نگهداری گردد.

-دفع پسماندهای میکروبی و شیمیایی و نمونه های شاهد آزمایشگاه مطابق دستورالعمل GLP باید صورت گیرد.

- روش اجرایی مدون برای کالبراسیون در آزمایشگاه باید موجود و در دسترس کارکنان باشد .

برنامه و سوابق کالبراسیون (داخلی، خارجی) ثبت ، نگهداری و قابل ردیابی باشد. و کلیه تجهیزات آزمایشگاه باید دارای برجسب کالبراسیون معتبر باشند. همچنین برنامه و سوابق تعمیر و نگهداری تجهیزات و دستگاهها ، باید ثبت و نگهداری شده و قابل ردیابی باشند. تجهیزات معیوب و مشکوک در آزمایشگاه باید نشانه گذاری شده و بعد از تعمیر از صحت کارکرد و کالبراسیون آن اطمینان حاصل شود .

-هودهای آزمایشگاهی (هود های شیمیایی و بیولوژیک) می بایست از کارآیی لازم برخوردار بوده و بطور دوره ای (سالی یکبار) از لحاظ بررسی فیلرها و کارکرد مورد بازبینی و کنترل قرار گیرد .

-وسایل اطفاء حریق در آزمایشگاه باید در دسترس بوده و دارای اعتبار باشد و همچنین آموزش های لازم به پرسنل برای استفاده از این تجهیزات داده شود. الزامی است که سیلندرهای گاز مورد استفاده در آزمایشگاه باید در باکس های مخصوص نگهداری و در شرایط مناسب حمل شود.

-دستورالعمل نحوه برخورد با نمونه های نامنتطبق یا خارج از مشخصات(OOS) باید در آزمایشگاه موجود و مستندات آن نگهداری شود.

-روش های معتبر برای نمونه برداری از مواد اولیه و محصولات باید در آزمایشگاه موجود باشد .وسایل نمونه برداری فراهم و به طور مناسب شستشو و نگهداری شود. و باید یک محل مناسب برای دریافت و نگهداری نمونه ها در آزمایشگاه در نظر گرفته شود.

دستورالعمل مناسب برای انجام پایداری محصولات باید موجود باشدو همچنین شرکت یا باید دارای Chamber باشد و یا اگر پایداری ها بصورت برون سپاری انجام می شود باید مدارک مربوط به قرارداد و انجام پایداری موجود باشد .

-دوش و چشم شوی در آزمایشگاه شیمیایی و میکروبی الزامی است. و باید در دسترس ترین قسمت ممکن در آزمایشگاه قرار داده شود .

-کارکنان آزمایشگاه می بایست از لوازم ایمنی در حین کار از قبیل روپوش ماسک، دستکش، عینک و پی پتور استفاده نماید. و همچنین آزمایشهای سلامت حداقل یکبار در سال بر اساس نوع فعالیت فرد آزمایش کننده انجام شود .

منابع و مراجع:

- 1-PIC/S Guide to good manufacturing practices for medicinal product- part 1
- 2- WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products- Annex3
- 3-WHO good practices for pharmaceutical quality control laboratories- Annex 1
- 4- WHO good practices for pharmaceutical Microbiology laboratories- Annex 2