كليات جي ام پي در توليد فرآورده هاي گياهي

روشهاي مطلوب توليد(GMP)

الف) تعاريف:

 ـ دارو يا فرآورده گياهي: عبارتست از محصولي كه در ساختمان آن از اجزا گياه، عصاره، اسانس يا تنطور گياهي استفاده شده است.

ـ جي ام پي: عبارت از روش هاي بهينه يا مطلوب توليد كه به منظور بالا بردن كيفيت و اطمينان از كارآيي فرآورده بكار مي رود. كاهش ضايعات و جلوگيري از خطرهاي احتمالي در توليد نيز از فوايد اجراي جي ام پي محسوب مي گردد.

ـ الزام جي ام پي: اجراي اصول جي ام پي براي توليدكننده موضوع قانوني بوده و در موارد تخلف كليه مسئولين اجرايي شركت مورد سئوال و پيگرد قانوني قرار مي گيرند.

ب ) اصول جي ام پي:

 اصول جي ام پي بطور عمومي عبارتند از:

2و1ـ ساختمان ها و تاسيسات ( انبارها، توليد، بسته بندي، آزمايشگاهها، خدمات )

3ـ دستگاهها و تجهيزات ( ماشين آلات، وسايل )

4ـ نيروي انساني

5ـ كنترل كيفي Q.C.

6ـ مستند سازي ( سيستم تهيه و بايگاني اسناد و مدارك توليد، كنترل هاي حين توليد، بسته بندي، انبار، آزمايشگاهها )

7ـ دستورالعمل ها و روش ها ( بخشي از Q.A.)

8ـ بهداشت و نظافت

9ـ كاليبره كردن و تنظيم دستگاهها

10ـ ارزيابي وسايل و شرايط كار

11ـ آموزش پرسنل

12ـ بازرسي داخلي SELF - INSPECTION

13ـ كنترل هاي پايداري و بررسي كيفيت در بازار

14ـ رسيدگي به شكايت مصرف كنندگان محصول

1و2) ساختمانها و تاسيسات

1) ساختمانها و تاسيسات يك كارگاه يا كارخانه توليد داروها يا فرآورده هاي گياهي بايد طوري طراحي شوند كه متناسب با نوع عمليات توليد بوده و گردش كار با رعايت اصول جي ام پي در آن آسان باشد.

2) كارگاه يا كارخانه بايد در منطقه تميز و ترجيحا دور از مناطق مسكوني و محل هاي آلاينده باشد ( اماكن و مناطق آلاينده عبارتند از دامداري، مرغداري، روستاها، زباله داني، بيمارستان، كارخانجات مولد دود و گاز سمي، صنايع چرم و پوست، توليد سالامبور، توليدات مواد غذايي، اطراف فاضلاب هاي صنعتي و غيره ). فاصله با مناطق آلاينده بر حسب نوع آلودگي بايد بين يك تا 3 كيلومتر بوده و احتمال انتقال آلودگي بوسيله باد وجود نداشته باشد.

3) مساحت كارخانه بايد طوري باشد كه نيمي از آن براي انبارها، توليد و بسته بندي بكار رفته و نيم ديگر براي توسعه اختصاص يابد.

تقسيمات ساختمان بايد طوري در نظر گرفته شود كه حدود يك ششم آن را ماشين آلات اشغال كرده و پنج ششم فضا جهت كار و رفت و آمد و توسعه خالي باشد و داراي انبارهاي متعدد، بخش هاي توليد، آزمايشگاه كنترل، بخش هاي اداري، نمازخانه، رستوران، رخت كن و سرويسهاي بهداشتي به مقدار كافي باشد. كلا قسمت هاي مهم يك واحد توليدي گياهي بشرح زير مي باشد:

الف ـ انبارها

ب ـ ساختمان يا محوطه توليد

ج ـ محل بسته بندي

د ـ آزمايشگاهها

ه ـ قسمت سرويس و خدمات عمومي

و ـ قسمت هاي اداري

الف) انبارها: انبارها بايد از نظر وسعت و قفسه بندي متناسب با نوع و مقدار توليد بوده و شامل قسمت هاي زير باشند:

الف. 1) انبار قرنطينه مواد اوليه

الف. 2) انبار مواد اوليه آزمايش شده و قابل مصرف

\* اين 2 انبار مي توانند توسط ديوار، توري و يا با سيستم كارتي از هم جدا شوند.

الف. 3) انبار قرنطينه فرآورده هاي ساخته شده و منتظر آزمايش

الف. 4) انبار فروش

الف. 5) انبار مواد و حلال هاي آتش گير

الف. 6) انبار ضايعات و مواد معدوم شدني

الف. 7) انبار لوازم بسته بندي

الف. 8) انبار لوازم مكانيكي و قطعات يدكي

الف. 9) اطاق توزين

ـ بجز انبار مواد آتش گير كه در ساختمان مجزا با سيستم ايمني و هواكش دايمي مي باشد، بقيه انبارها را مي توانند توسط توري از هم جدا نمايند. كليه انبارها بايد مسقف بوده و داراي ديوار، درب و پنجره باشند و استفاده از انبارهاي مسقف بدون ديوار يا محوطه هاي باز توصيه نمي گردد.

ـ كف و ديوار انبارها بايد قابل تميز كردن بوده و زير درب ها باز و يا داراي منفذ نباشند.

ـ براي جلوگيري از ورود حشرات لازم است كه بيرون انبار سم پاشي شده و پنجره ها بسته و هواكش ها داراي قاب توري باشند. وجود كف شور و چاهك فاضلاب در كف انبار توصيه نمي شود و در صورت داشتن بايد دهانه چاهك ها را با توري ريز بپوشانند.

ـ در موقع سم پاشي داخل انبار بايد بشكه ها و ظروف را از انبار خارج كرده و بعد از 48-24 ساعت تهويه هوا دوباره ظروف را بچينند. ولي كلا بايد احتياطاتي صورت بگيرد كه نياز به سم پاشي داخلي نباشد.

ـ استفاده از مواد غذايي، استعمال دخانيات، تردد افراد متفرقه و غير مسئول در محوطه هاي انبار ممنوع مي باشد.

ـ روي ديوار انبارها بايد رطوبت سنج، دماسنج و كپسول هاي آتش نشاني نصب نمايند و در صورت نياز از سيستم هاي ايمني ( اعلام حريق، اطفاء حريق ) استفاده شود.

ـ درجه حرارت انبار در اكثر مواقع 3±22 درجه سانتي گراد و رطوبت آن حدود 40% توصيه مي شود. براي محصولات خاص در صورت پيش بيني شرايط نگهداري ويژه بايد شرايط حرارتي را رعايت نمود و اطاق خاصي را براي اين كار در نظر بگيرند.

شرح انبارها:

انبار قرنطينه مواد اوليه: مخصوص مواد اوليه تازه رسيده است كه منتظر نمونه برداري و آزمايش مي باشند. اين انبار مي تواند مجزا بوده و يا بوسيله ديوار توري از انبار اصلي جدا باشد. در طول مدت قرنطينه بايد برچسب سفيد يا زرد ( تحت قرنطينه يا تحت آزمايش ) روي بسته ها يا ظروف الصاق باشد.

 انبار مواد اوليه: انبار مواد اوليه بايد از گرد و غبار، رطوبت و عوامل خارجي محافظت شود لذا بهتر است كه درب ورودي و خروجي آن 2 درب با پاگرد باشد. كليه محصولاتي كه از انبار قرنطينه به انبار مواد اوليه منتقل مي شوند بايد داراي بسته بندي تميز بوده و برچسب سبز قابل قبول با مهر و امضا رئيس آزمايشگاه داشته باشند. هر ماده از مواد اوليه، بسته بندي، مواد آزمايشگاهي و معرف ها بايد داراي كارت موجودي باشند. در كارت مخصوص هر ماده موارد زير به ترتيب در ستون هاي كوچك يادداشت مي گردند:

شماره انبار، شماره ساخت، شماره آزمايش، تاريخ ورود، مقدار تحويل گرفته، دفعات و مقدار صادره، شماره سفارش و در صورت لزوم نام فروشنده، موجودي به روز.

مواد اوليه در انبار بايد طوري چيده شوند كه مواد قديمي تر زودتر از انبار خارج شوند(سيستم FIRST IN - FIRST OUT )

انبار قرنطينه فرآورده هاي ساخته شده: اين انبار مي تواند در جوار انبار فروش باشد و شرايط حرارتي و رطوبتي آن مانند شرايط كلي انبارها است. انبار قرنطينه داروهاي ساخته شده مي تواند در محوطه مشترك با انبار فروش بوده و توسط توري جدا سازي انجام گيرد. كليه محصولات اين انبار بايد داراي برچسب تحت قرنطينه بوده و تا قبل از اعلام نتيجه آزمايش و الصاق برچسب قابل قبول يا غيرقابل قبول نقل و انتقال از اين انبار ممنوع است.

انبار فروش: اين انبار در كنار انبار قرنطينه داروهاي ساخته شده قرار دارد. كليه محصولات اين انبار بايد داراي برچسب سبز قابل قبول باشند. در برچسب نام محصول، شماره سري، تاريخ آزمايش، امضا و مهر رييس آزمايشگاه بايد موجود باشد. شرايط حرارتي و رطوبتي اين انبار مطابق مندرجات روي بسته بندي فرآورده مي باشد. در اين انبار مي توان قسمتي را به داروهاي مرجوعي و قسمتي را به ضايعات اختصاص بدهند ولي كليه قسمت ها بايد توسط ديواره توري و تابلو از هم مجزا باشند.

انبار مواد آتش گير: اين انبار بايد بيرون از محوطه انبارها و توليد باشد به نحوي كه در مواقع احتمال انفجار و آتش سوزي خطراتي براي بخش هاي ديگر ايجاد ننمايد. اين انبار بايد در سقف هواكش دايمي داشته و پنجره هاي آن در بالا و مجهز به نرده و توري باشند. كليد برق بايد بيرون درب انبار بوده و ضدجرقه باشد. كليه شرايط ايمني را بايد در اين انبار رعايت نمايند و وسايل اعلام و اطفا حريق در دسترس باشد. كف انبار بايد از جنسي باشد كه الكتريسيته بزمين برود.

انبار ضايعات و مواد معدوم شدني: مواد معدومي و ضايعات بخشها را مي بايد در يك اطاق در بسته و دور از دسترس به نام انبار ضايعات قرارداد تا در برنامه هاي داروهاي معدومي قرارگيرند و در روزهاي معين توسط كارشناسان وزارت بهداشت و درمان، دارايي و نمايندگي دادستاني معدوم شوند.

اطاق توزين: اين اطاق ترجيحا در بيرون انبار مواد اوليه است. اين اطاق بايد تميز بوده و داراي ترازوهاي مناسب و تنظيم شده ( كاليبره ) باشد. وسايل توزين بايد قبلا تميز شده و عاري از آلودگي هاي شيميايي و ميكربي باشند. ظروف مواد را بايد قبلا شناسايي و تميز كرده و به اطاق توزين بياورند. توزين بايد در كيسه نايلوني و يا در ظروف مناسب باشد. در هنگام توزين افراد مسئول توليد و انبار بايد حضور داشته و اوراق مربوط به سري ساخت را امضا نمايند. باقيمانده مواد را بايد در ظروف در بسته گذارده و به انبار اصلي منتقل نمايند.

ب ـ ساختمان توليد:

1ـ لابراتوار توليد داروهاي گياهي بايد داراي ساختمان محكم بوده و كف ها نسبت به زلزله و ارتعاشات مقاوم باشند. در استحكام و ايزولاسيون سقفهاي لابراتوارهايي كه بيش از يك طبقه دارند دقت كافي به عمل آيد و بهتر است از طبقات همكف با زير پر براي ماشين آلات سنگين و از طبقات بالاتر براي ماشين آلات سبكتر، آزمايشگاهها، قسمت اداري، رستوران و غيره استفاده شود.

2ـ ساختمان توليد بايد متناسب با نوع و مقدار توليد باشد. كف، ديوارها و سقف بايد قابل تميز كردن و شستشو باشند. در دهانه كف شورها بايد توري ظريف بگذارند تا حشرات وارد محوطه توليد نشوند. در صورتي كه توليد مستلزم خرد كردن، آسياب، پودر كردن و عمليات غبارزا مي باشد لازم است كه هواكش هاي متعدد نصب و هواي خروجي از فيلتر كيسه يي عبور نمايد و محيط زيست آلوده به ذرات گياهي نشود.

3ـ سرويس هاي بهداشتي بايد در منطقه ايزوله و دور از توليد باشند به نحوي كه انتقال آلودگي به بخش توليد پيش نيايد. معمولا به ازاي هر 15 نفر يك توالت، يك دست شويي و يك حمام در نظر مي گيرند و كف آنها بايد هر روز با مواد پاك كننده و ضدعفوني كننده شسته شود.

سرويس هاي بهداشتي بايد داراي هواكش كافي بوده و انتقال بو و رطوبت به بخش توليد و راهروهاي اطراف آن صورت نگيرد.

4ـ در كارخانه هايي كه از گياهان دارويي به صورت تازه استفاده مي كنند بايد فضاهاي جداگانه اي جهت نگهداري كوتاه مدت گياهان تازه و پاك كردن آن، شستشو، خشك كردن، بوجاري (Sorting ) و خرد كردن گياهان در نظر گرفته شود.

5ـ گياهان خام (فرآوري نشده ) بايد در محيط هاي جداگانه نگهداري شوند. محيط هاي نگهداري بايد به خوبي تهويه شده و به نحوي تجهيز شوند تا از ورود حشرات و ساير حيوانات به خصوص جوندگان جلوگيري شود. بايد جهت جلوگيري از انتشار هر گونه حيوان و ميكروارگانيسم كه همراه گياهان خام وارد مي شوند و همچنين جلوگيري از آلودگي متقابل تدابير موثر اتخاذ شود. محل استقرار ظروف بايد به نحوي باشد كه امكان عبور آزادانه هوا را ميسر سازد.

6ـ محل خشك كردن، بوجاري و خرد كردن گياهان و سالن هاي توليد پر گرد و غبار ( مانند توليد پودر، گرانول و ساير داروهاي جامد ) بايد در كنار ساختمان قرار گرفته و به هواي آزاد راه داشته باشند و قسمت توليد اسانس، عصاره و ساير فرآورده هاي حاصله از گياه، مايعات و داروهاي نيمه جامد از نظر عدم وجود ذرات در قسمتهاي مركزي ساختمان قرار گيرند. در سالنهاي خشك كردن، بوجاري و خردكردن گياهان و كليه قسمتهاي توليد بايد كانالهاي تهويه هوا با دريچه هاي مناسب در نظر گرفته شود. دريچه هاي دمنده هوا بايد در بالا و دريچه هاي مكنده هوا بايد در پايين ديوار و اطراف ماشين آلات باشند.

 7ـ پنجره ها بايد مناسب و قابل نظافت باشند و بهتر است طوري ساخته شوند كه فقط نور را عبور داده و قابل باز كردن نباشند و هواي بخش ها به وسيله سيستم تهويه مطبوع تامين گردد.

8ـ درهاي ساختمان بايد به مقدار كافي و با طول و عرض مناسب جهت عبور ماشين آلات و تانك هاي بزرگ در نظر گرفته شده و فاقد درز بوده و قابل شستشو و ضدعفوني باشند.

9ـ لوله هاي آب سرد و گرم و شوفاژ و غيره را بايد از داخل يك كانال مشخصي عبور داده تا در موقع تعمير لوله ها مجبور به كندن كف ها يا ديوارها نباشند. لوله هاي گاز و برق بايد از هم جدا بوده و از رطوبت و گرما محفوظ باشند و با رنگهاي متفاوت آنها را مشخص نمايند.

10ـ نوع سيمهاي برق و طرز تقسيم و انشعابات آنها و مقاومت مورد لزوم بايد به وسيله مهندس الكترونيك تعيين و محاسبه گردد. كليه كليدها و پريزها بهتر است كه ضدجرقه بوده و از نظر سيستم ايمني هر ماشين يا دستگاه داراي يك فيوز جداگانه باشد و الكتريسيته ساكن دستگاهها را بايد به وسيله سيم اتصال به زمين خارج كنند.

11 ـ محوطه هاي توليد بايد با تسهيلات مربوط به كنترل هوا (شامل كنترل دما و در صورت لزوم رطوبت و فيلتراسيون) متناسب با نوع فرآورده هاي توليد و عملياتي كه بر روي آنها انجام مي گردد تجهيز شوند.

ج ـ محل هاي بسته بندي:

محل هاي بسته بندي بهتر است جدا از محوطه توليد باشند. كف و ديوارها و سقف بايد قابل شستشو و تميز كردن بوده و ميزهاي متعدد براي بسته بندي در نظر بگيرند. در صورتي كه 2 محصول در يك زمان بسته بندي مي شوند بايد خطوط بسته بندي را توسط جداكننده ( پارتيشن ) مجزا نمايند تا هر قسمت جدا بوده و پرسنل متفرقه در آن رفت آمد ننمايند.

در هنگام شروع به بسته بندي بايد كليه وسايل مربوط به محصول قبلي از محوطه خارج شوند.

د ـ آزمايشگاههاي كنترل:

محل آزمايشگاهها بايد وسعت و نور كافي داشته و داراي هواكش يا تهويه مناسب باشند. آزمايشگاههاي كنترل عبارتند از آزمايشگاه كنترل هاي فيزيكي و شيميايي، آزمايشگاه ميكرب شناسي. در هر آزمايشگاه بايد محل مناسبي براي نگهداري محلول ها، معرف ها و شستشوي ظروف وجود داشته باشد.

در صورت زياد بودن حجم كار لازم است كه اطاق شستشوي جداگانه با ميز استيل در نظر گرفته شود. ظروف آزمايشگاه ميكرب شناسي را بايد قبلا توسط اتوكلاو 121 درجه استريل نموده و سپس بشويند.

در جوار آزمايشگاه بايد اطاق خنكي را جهت نگهداري نمونه هاي ساخت در نظر بگيرند و از هر سري ساخت مقدار كافي براي 5 آزمايش بردارند. نمونه ها بايد تا يكسال بعد از تاريخ مصرف فرآورده ها نگهداري شوند. لذا اين اطاق بايد متناسب با حجم نمونه ها داراي وسعت و طبقات كافي باشد.

3) ماشين آلات، دستگاهها و تجهيزات:

1ـ ماشين آلات، دستگاهها و تجهيزات بايد به نحوي انتخاب شوند كه امكان اشتباه و آلودگي را به حداقل رسانيده و ظرفيت و بازده مناسب داشته باشند.

2ـ تجهيزات و ماشين آلات بايد داراي سيستم ايمني باشند و طوري در محل هاي مناسب نصب گردند كه سرويس و تعميرات آنها آسان باشد.

3ـ جنس ماشين آلات بايد طوري باشد كه اثر نامطلوب روي فرآورده نگذارد و ايجاد ناخالصي در محصول ننمايد. بعنوان مثال ظروف، ماشين آلات و لوله هايي كه از جنس آهن، چدن، مس و حتي آلومينيوم مي باشند توصيه نمي گردند.

تانك هاي تهيه بايد از جنس استيل 314-316 باشند. لوله هاي رابط شيشه يي يا استيل با زانو و پيچ و مهره زنگ نزن بوده و در صورت جوشكاري فاقد خوردگي يا زايده باشند.

ستون هاي تقطير بهتر است استيل يا شيشه اي باشند و از فلزات ديگر استفاده نشود. فيلترهاي مورد مصرف بايد فاقد پرز و الياف بوده و از جنس مرغوب انتخاب گردند.

4ـ داشتن برنامه منظم براي نظافت، تعمير و نگهداري ماشين آلات و وسايل مورد استفاده در توليد، آماده سازي و بسته بندي فرآورده هاي گياهي ضروري مي باشد.

5ـ دستگاهها و ظروف تهيه هر محصول بايد بعد از پايان كار طبق دستورالعمل خاص شسته شوند و روي آن برچسب تميز شدن يا قابل مصرف الصاق نموده و روي دستگاه پوشيده باشد.

برچسب تميز كردن ماشين آلات و دستگاهها، تانك ها و لوله هاي رابط بايد به امضا فرد مسئول رسيده باشد.

در صورتي كه از نظافت دستگاه يا وسيله مدت طولاني ( تقريبا بيش از يك ماه ) گذشته باشد بايد عمليات پاك كردن مقدماتي تكرار گردد.

6ـ از نگهداري لوازم بسته بندي در فضاهاي باز آلوده بايد خودداري گردد. پوشش خارجي وسايل بسته بندي بايد قبل از ورود به محوطه توليد باز و يا كاملا تميز گردد.

4) نيروي انساني:

پرسنل يا كاركنان توليد داروهاي گياهي بايد آموزش ديده بوده و به وظايف خود آشنا باشند. كليه پرسنل بايد در موقع استخدام از نظر معاينات پزشكي عمومي (سل، سيفليس و انگل هاي مسري دستگاه گوارش) آزمايش شده و فاقد عفونت هاي ديگر و زخم باز باشند.

ـ معاينات پزشكي بايد حداقل سالي يكبار تكرار شوند و مدارك بايگاني گردند. در صورت مشاهده بيماري عفوني مشخص، بيمار بايد توسط پزشك شركت يا پزشك ديگر معالجه گردد.

- كليه پرسنل بايد در موقع ورود به كارخانه در رخت كن عمومي لباس و كفش كار بپوشند و جهت ورود به قسمت هاي توليد و بسته بندي بايد مجددا در مدخل بخش تعويض روپوش انجام و بعد از عبور از Bench و تعويض كفش، با كفش مخصوص توليد وارد محوطه شوند. استفاده از لباس و كفش كار عمومي در داخل محل توليد و بسته بندي مجاز نمي باشد.

ـ رفت و آمد در محوطه توليد و بسته بندي براي بازديدكنندگان نيز مشمول همين مقررات است و بهتر است كه اين افراد نيز از روپوش، كلاه و روكش كفش يكبار مصرف استفاده نمايند.

ـ براي رفت و آمد در راهروها، رستوران، دست شويي و محوطه هاي روباز از لباس و كفش عمومي كارخانه استفاده مي شود.

ـ كشيدن سيگار، خوردن، آشاميدن، نگهداري يا حمل و نقل پرندگان و گياهان ريشه دار و گلدان هاي محتوي خاك، حمل نقل دارو و اشيا شخصي در محوطه انبار، توليد و بسته بندي ممنوع است و بايد به پرسنل آموزش دهند كه مقررات فوق را رعايت نمايند.

ـ پرسنل كليدي (اصلي) شامل مسئول فني، مدير توليد و مدير كنترل كيفي ترجيحا دكتر داروساز تمام وقت مي باشند. پرسنل مجري كه تحت نظارت پرسنل كليدي هستند مي توانند داراي مدارك تحصيلي دكترا، فوق ليسانس، ليسانس يا ديپلم باشند ولي بايد قبلا به وظايف خود آشنا شده و آموزش هاي تئوري وعملي را طي كرده و مدتي تحت نظر باشند.

استفاده از افراد كم سواد با ضريب هوشي پايين در محوطه هاي انبار، توليد، بسته بندي و آزمايشگاهها توصيه نمي شود.

5) كنترل كيفي (Q.C.) QUALITY CONTROL

1ـ هر واحد توليد دارو يا فرآورده گياهي بايد داراي قسمت كنترل كيفيت باشد.

در اين قسمت آزمايشهاي لازم روي مواد اوليه، مواد حد واسط، مواد حين توليد و محصول ساخته شده انجام و با برگ آزمايش، محصول قبول يا مردود مي گردد.

ظروف، درپوش ها، برچسب، جعبه و كارتن نيز مشمول مقررات آزمايشي و بازرسي بوده و براي كليه آنها برگ كنترل با مهر و امضا قابل قبول يا مردود صادر مي گردد.

كليه مدارك آزمايشها در 3 نسخه نوشته شده و در بايگاني مسئول فني، مدير توليد و مدير آزمايشگاه نگهداري مي شوند.

2ـ كاركنان قسمت Q.C. بايد در مورد شناسايي گياه، آزمايشهاي آن، موارد كشف تقلب و شناسايي آلودگي ها ( باكتري يا قارچ ) آموزش هاي لازم عملي و تئوري را ديده باشند و كليه آزمايشها طبق استانداردهاي تاييد شده انجام گيرد.

3ـ واحد كنترل كيفي بايد مجهز به وسايل لازم براي آزمايش گياه و محصول باشد.

4ـ آزمايشگاههاي كنترل كيفي بايد داراي قسمت هاي زير باشند:

ـ آزمايشگاههاي كنترل فيزيكي و شيميايي

ـ آزمايشگاه كنترل هاي ميكربي

ـ آزمايشگاه فرمولاسيون و پايداري

ـ محل نگهداري نمونه هاي بايگاني سري هاي ساخت و مواد اوليه

اين محل بايد داراي وسعت كافي بوده و داراي قفسه باشد از هر محصول حداقل 10 بسته كه كفايت براي 5 آزمايش نمايد نگهداري نمايند. مدت نگهداري نمونه ها يكسال بيش از تاريخ مصرف مي باشد. از مواد اوليه نيز حدود 50-10 گرم نگهداري نمايند.

ـ در آزمايشگاههايي كه از اسيد، قليا، حلال هاي آلي و مواد خطرناك استفاده مي‏شود بايد تابلو ايمني جهت كمك هاي اوليه موجود باشد.

ـ كليه آزمايشگاهها بايد داراي دوش، پتوي ضدحريق، چشم شوي و عينك ايمني باشند.

ـ وسايل اطفا حريق بايد در دسترس بوده و ترجيحا از وسايل اعلام حريق نيز استفاده شود.

ـ براي وسايل الكترونيكي حساس بايد اطاق خشك و خنك در نظر گرفته و از ميزهاي غيرفلزي و بدون ارتعاش استفاده شود.

 5ـ آزمايشهاي كلي و اساسي عبارتند از:

 الف ـ تشخيص فيزيكي گياه با چشم معمولي و مسلح.

ب ـ كنترل هاي شيميايي روي پودر، عصاره، محلول، تنتور و اسانس گياه

ج ـ آزمايشهاي حين توليد

د ـ آزمايشهاي نهايي

ه ـ كنترل هاي فيزيكي شيميايي دارو

و ـ پايداري

آزمايشهاي پايداري فرآورده بايد در كوتاه مدت (40 درجه حرارت و 75% رطوبت به مدت6-3 ماه) و دراز مدت (در شرايط معمولي) انجام و سپس تاريخ مصرف محصول محاسبه گردد.

ـ كنترل هاي حين توليد عبارتند از: كنترل pH، حجم، يكنواختي ماده موثره، ميزان رطوبت، زمان باز شدن و سختي ( در قرص يا كپسول ) كه بايد بطور متناوب در طول توليد انجام گردند. معمولا براي كنترل حجم يا وزن هر نيم ساعت و براي ساير فاكتورها 3 بار در طول هر سري ساخت كنترل انجام مي گيرد.

6ـ بعد از اتمام آزمايشهاي نهايي و مقايسه با محدوده قابل قبول و بررسي شرايط فيزيكي، شيميايي، ميكربي و عدم نشت ظرف، شرايط برچسب و جعبه را از نظر كيفي، درج شماره سري، تاريخ مصرف و غيره بازرسي نموده و سپس برگ سبز قابل قبول بر روي سري ساخت الصاق مي گردد و با مهر قابل قبول آزمايشگاه و تاييد مسئول فني سري ساخت قابل فروش است.

7ـ كليه واحدهاي بسته بندي هر سري ساخت بايد يكنواخت بوده و از نظر مشخصات فيزيكي و شيميايي و غيره در محدوده قابل قبول باشند. لذا از روي نوسان وزن يا حجم در داروهاي گياهي بايد كنترل هاي آماري را انجام و منحني هاي مربوطه را رسم نمايند.

8ـ نمونه هاي ادواري هر 6 ماه يكبار مورد بازرسي و بازبيني فيزيكي قرار مي گيرند و بطور راندوم تعدادي را آزمايش مي نمايند. نمونه هايي كه تغيير فيزيكي دارند بايد از بازار جمع آوري و مورد رسيدگي قرارگرفته و نتيجه نهايي را بايد به اطلاع اداره داروهاي گياهي اداره كل نظارت بر امور دارو و مواد مخدر برسانند.

از فرآورده هاي موجود در بازار در طول مدت تاريخ مصرف بايد نمونه برداري شده و آزمايش نمايند و پايداري دارو در بازارهاي مختلف دارويي ارزيابي شود (سيستم P.M.S.).

6) مستند سازي ( سيستم اسناد و مدارك )

مستند سازي از اصول جي ام پي و ركن اصلي تضمين كيفيت مي باشد. نوشتن واضح مستندات و نگهداري آنها پي گيري سوابق را در موارد رسيدگي به شكايات يا بررسي هاي فرمولي آسان مي نمايد و از خطاهاي ناشي از ارتباطات شفاهي جلوگيري مي كند.

1ـ6 ـ مستندات عبارتند از:

1ـ پرونده مشخصات براي هر ماده يا محصول بطوريكه بيانگر ويژگي هاي فيزيكي، شيميايي، ميكربي و عمر محصول باشد.

2ـ فرمول ساخت: بيانگر نام و مقادير مواد اوليه بكار رفته در يك واحد دارويي با ذكر رفرانس

3ـ مشخصات بسته بندي: شرح نوع بسته بندي از نظر كمي و كيفي و شرايط نگهداري.

4ـ روش ساخت: بيانگر عمليات فرآوري و بسته بندي.

5ـ SOPs يا دستورالعمل هاي استاندارد براي عمليات پاكسازي، ايجاد شرايط محيط كار، نمونه برداري، آزمايشها و كاربرد دستگاهها، ضدعفوني اماكن و دستگاهها، برچسب زني، قرنطينه و غيره.

6ـ سوابق سري ساخت ( BATCH-RECORD ) شامل شرح كليه مراحل توزين، توليد، بسته بندي، كنترل، توزيع و كنترل كيفي در بازار و در صورت لزوم پايداري.

7ـ مدارك يا مستندات بايد با دقت تهيه و بايگاني شوند و هر كدام حداقل 3 نسخه باشند. محتويات مدارك بايد بيانگر تطبيق كالا با مندرجات پروانه باشد.

8ـ كليه مدارك بايد داراي تاريخ، نام و امضا آزمايش كننده، امضا مدير آزمايشگاه و مهر قابل قبول يا غيرقابل قبول باشند. مستندات نبايد داراي خط خوردگي بوده يا مخدوش باشند و در صورت تغيير اعداد، بايد نام و امضا تغيير دهنده با ذكر دلايل و شرح كافي ضميمه باشد.

9ـ كليه روش ها و دستورالعمل ها ( SOPs - INSTRUCTIONS ) بايد هر چند يكبار مورد بازنگري قرار گرفته و نسخه هاي قديمي و منسوخ جمع آوري گردند.

10ـ مندرجات موجود در مدارك را نبايد پاك نموده و در نتايج نبايد جاي خالي گذارده شود و هر گونه دليل براي موارد مذكور بايد با تاريخ و امضا و نام فرد مسئول باشد.

11ـ مدارك آزمايشها بايد تا يكسال بعد از تاريخ مصرف نگهداري شوند.

12ـ داده ها ممكن است توسط سيستم پردازشگر و عكس پردازي ثبت گردند. لذا فقط افراد مجاز قادر به ورود يا اصلاح داده ها در رايانه هستند. از سوابق هر سري كه بطور رايانه اي نگهداري مي شود بايد انتقال سوابق روي نوار مغناطيسي، ميكروفيلم، كاغذ و غيره انجام گيرد.

2ـ6 ـ مدارك الزامي:

الف ـ مشخصات مواد اوليه گياهي:

ـ نام بوتانيكال ( نام علمي جنس و گونه )

ـ شرح تفصيلي مبدا گياه با ذكر منطقه مبدا كشت، زمان برداشت، روش هاي جمع آوري و استفاده از مواد ضدآفت احتمالي.

ـ تعيين قسمت مورد استفاده گياه

ـ سيستم خشك كن ( اگر نياز باشد )

ـ روش هاي شناسايي ماكروسكوپي و ميكروسكوپي

ـ آزمايشهاي شناسايي شامل تشخيص ماده موثره ( ماركرهاي موجود در گياه )

ـ تعيين مقدار اجزا موثره ( ماركرها )

ـ روش تعيين باقيمانده مواد ضدآفت و محدوده قابل قبول

ـ روش آزمايشهاي لازم براي تجسس باكتري و قارچ بخصوص آفلاتوكسين

ـ روش آزمايشهاي لازم براي تجسس حشرات

ـ روش آزمايشهاي لازم براي تجسس فلزات سمي، سموم، مواد آلاينده و افزودني

ـ روش عمليات بهسازي و بالا بردن كيفيت محصول

ـ اينگونه روش هاي اجرايي بايد در دسترس بوده و شامل جزئيات فرآيندها، آزمايش ها و محدوده هاي قابل قبول مواد باقيمانده باشند.

ب ـ مشخصات مواد اوليه شيميايي و بسته بندي:

ـ نام و كد ماده اوليه يا مواد بسته بندي

ـ رفرانس منوگراف فارماكوپه رسمي يا مرجع معتبر ديگر

ـ مشخصات توليد كننده اصلي ماده اوليه يا مواد بسته بندي و عرضه كننده آن

ـ مشخصات قابل قبول با ذكر محدوده ( مشخصات فيزيكي، شيميايي، ميكربي )

ـ شرايط نگهداري و حمل

ـ زمان لازم براي آزمايش مجدد ( RETEST )

ج ـ مشخصات محصولات بينابيني و بالك:

چنانچه محصول بينابيني و بالك به همان صورت خريداري مي شود بايد مشخصات فيزيكي، شيميايي و ميكربي بصورت مكتوب و با ذكر محدوده قابل قبول در مدارك موجود باشد.

د ـ مشخصات محصولات نهايي:

1ـ نام اختصاصي محصول و كد رفرانس

2ـ فرمول و اثر دارويي

3ـ شكل دارويي و جزييات بسته بندي

4ـ نمونه برداري و آزمايش با ذكر دستورالعمل هاي مربوطه

5ـ استانداردهاي كمي و كيفي با ذكر محدوده

6ـ شرايط نگهداري و حمل

7ـ زمان عمر قفسه ( EXP ) يا SHELF - LIFE

ه ـ فرمول و روش ساخت:

اول ـ فرمول ساخت: در پرونده هر دارو (D.M.F.) DRUG MASTER FILE، مي بايد فرمول ساخت در يك واحد دارويي و در يك سري ساخت به طور واضح درج گرديده و اطلاعات ذيل نيز در آن مكتوب گردد.

1ـ نام فرآورده و كد

2ـ شكل دارويي

3ـ ميزان ماده در يك واحد دارويي

4ـ اندازه سري ساخت و فرمول مواد براي يك سري

5ـ ليست تمام مواد اوليه، حلال ها و مواد افزودني ( نام و رفرانسي كه براي هر ماده بطور اختصاصي تعريف شده است ) كه در طول توليد بكار رفته و در داروي نهايي موجود هستند يا خارج شده اند.

دوم ـ روش ساخت:

1ـ در روش ساخت بايد محل و تجهيزات مورد استفاده مشخص باشند.

2ـ روشهاي پاكسازي، آماده سازي، راه اندازي، سيستم كالبيره كردن دستگاهها و عمليات نهايي مشخص باشد.

3ـ شرح هر مرحله بطور كامل و با ذكر زمان هاي لازم مندرج باشد.

4ـ نحوه كنترل ها مشخص گردد.

5ـ كليه احتياجات لازم ذكر شود.

6ـ بازده طبيعي يا راندمان سري ساخت ذكر شود.

و ـ دستورالعمل هاي بسته بندي در مدارك و اسناد:

براي هر محصول بايد دستورالعمل بسته بندي تهيه و به تاييد اداره كل نظارت بر امور دارو و مواد مخدر برسد. در مشخصات و دستورالعمل بسته بندي هر دارو بايد موارد ذيل مشاهده گردد:

1ـ نام محصول

2ـ شكل دارويي و ميزان ماده موثره

3ـ اندازه بسته بندي به وزن يا حجم در ظرف نهايي

4ـ ليست كامل لوازم بسته بندي با ذكر كد يا شماره رفرانس

5ـ نمونه بسته بندي با تعيين محل مناسب شماره سري ساخت و تاريخ مصرف

6ـ احتياطات لازم قبل از شروع به بسته بندي ( پاكسازي، بازرسي و ... )

7ـ شرح عمليات بسته بندي و نحوه كنترل و نمونه برداري از بسته بندي

ز ـ سوابق و مدارك ساخت ( BATCH - RECORD ):

مدارك هر سري ساخت را در يك پوشه يا پاكت نگهداري نموده و تا يك سال بعد از تاريخ مصرف، مدارك بايد در دسترس باشند.

هر پرونده ساخت بايد داراي مدارك ذيل باشد:

1ـ برگ درخواست مواد از انبار با ذكر نام دارو، شماره سري و تاريخ مصرف دارو، اندازه سري ساخت دارو، مقدار و شماره سري مواد اوليه، تاريخ توزين

2ـ شرح عمليات پاكسازي مقدماتي با امضا فرد مسئول

3ـ شرح مراحل ساخت به ترتيب با امضا مجري و ناظر

4ـ تاريخ شروع و پايان سري ساخت

5ـ مدارك آزمايشهاي حين توليد و نهايي

6ـ كپي برگ ارسال به انبار با ذكر تاريخ و بازده و ذكر ميزان تحويلي

7ـ شرح اضافي براي هر گونه تغيير احتمالي ( انحرافات، شكايات و غيره )

8ـ مدارك بازرسي و كنترل ادواري يا كنترل هاي پايداري ( در صورت انجام اين كنترلها ).

9ـ مدارك بسته بندي سري ساخت

در هنگام بسته بندي سري ساخت بايد مواد و اشيا اضافي از محوطه خارج شوند. در حين بسته بندي يك سري يا قسمتي از آن بايد اطلاعات لازم به شرح ذيل در فرم مخصوص ثبت شود:

1-9ـ نام محصول، شماره سري، مقدار سري، تاريخ ساخت و مصرف در بالاي صفحه.

2-9ـ تاريخ شروع و پايان بسته بندي و تعداد افراد مجري با ذكر نام يا كد آنها.

3-9ـ نام سرپرست يا مسئول تيم بسته بندي.

4-9ـ شرح كنترل ها.

5-9ـ نمونه بسته بندي بدون دارو يا با دارو با تاريخ ساخت و مصرف و شماره سري ساخت ( ذكر تاريخ ساخت الزامي نمي باشد ).

6-9ـ درج مشكلات حين كار از قبيل رطوبت هوا، نور، قطع برق و غيره.

7-9ـ ميزان ضايعات و كسري ساخت و ميزان تحويلي به انبار.

3ـ6 ـ مدارك آزمايشها

آزمايشگاه كنترل كيفي بايد مدارك آزمايشهاي مواد اوليه، حين توليد، محصول نهايي و پايداري ادواري را در 3 نسخه تهيه كرده و يك نسخه را در بايگاني آزمايشگاه تا يك سال بعد از تاريخ مصرف نگهداري نمايد. ساير نسخ مدارك بايد به بايگاني مسئول فني و مدير توليد تحويل داده شوند. مدارك بايد داراي نام ماده يا داروي مورد آزمايش، شماره سري ساخت، تاريخ ساخت ماده يا دارو، تاريخ مصرف و تاريخ آزمايش باشند. كليه موارد مندرج در دستورالعمل آزمايش يا مندرجات فارماكوپه بايد كنترل و ثبت شده باشند و به محدوده قابل قبول اشاره نمايند. نظريه واضح آزمايشگاه با مهر و امضا مدير Q.C. و نام آزمايش كننده بايد در پايين هر برگ كنترل موجود باشد. هر برگ كنترل بايد داراي شماره آزمايش باشد. آزمايشهاي نهايي داروها و مواد اوليه بايد داراي تاييد مسئول فني باشند.

4ـ6 ـ مدارك متفرقه:

در سيستم اسناد و مدارك بايد دستورالعمل هاي كنترل و سوابق رسيدگي موجود باشد. اين دستورالعمل ها و سوابق عبارتند از:

1ـ ارزيابي دستگاههاي سنجش مثل ترازو، اسپكتروفتومتر، pH متر و غيره

2ـ نحوه تنظيم ترازوها و دستگاهها با بكارگيري استاندارد ( كاليبره كردن )

3ـ مسائل آموزشي، بهداشتي و فني پرسنل

4ـ كنترل حشرات و حيوانات ( سم پاشي، طعمه گذاري، دستگاههاي الكترونيكي و صوتي )

5ـ نحوه رسيدگي به شكايات و سوابق شكايتي داروها

6ـ روش جمع آوري محصولات معيوب ( RECALL ) بطور موردي

 7ـ روش جمع آوري محصول از مناطق مختلف براي بررسي پايداري RECALL ) ( به طور موردي

 8ـ روش جمع آوري محصول از مناطق مختلف جهت بررسي اثر آب و هواي مختلف در محصول ( PMS ) بطور مداوم.

5ـ6 ـ شرح وظايف پرسنل كليدي در سيستم اسناد و مدارك:

شرح وظايف پرسنل كليدي و ساير پرسنل مجري بايد بطور اختصار و مكتوب موجود و در اختيار مسئولين قرار بگيرد.

الف ـ خلاصه وظايف مسئول فني عبارتست از:

1ـ نظارت روزانه بر امر نظافت، موجودي مواد و شرايط حرارتي و رطوبتي انبارها.

2ـ نظارت بر امور كمي و كيفي توليد و بسته بندي بطور روزانه.

3ـ نظارت بر امور كنترل و آزمايشها.

4ـ نظارت بر امور بهداشتي كارخانه.

5ـ نظارت بر امور سفارشات مواد اوليه.

6ـ نظارت بر امور برنامه ريزي توليد.

7ـ مطالعه و امضا نتايج آزمايشها و صدور دستور قبول يا مردود نمودن ماده يا كالا.

8ـ تهيه برنامه آموزشي لازم براي پرسنل.

9ـ بازرسي داخلي.

10ـ بررسي روش ها، دستورالعمل ها و شرح وظايف افراد.

11ـ كنترل ارزيابي ها در دستگاههاي دقيق.

12ـ نظارت بر علل شكايات و پيگيري.

ب ـ خلاصه وظايف مدير توليد عبارتست از:

1ـ نظارت بر تهيه و ارسال برگ درخواست مواد اوليه.

2ـ نظارت بر توزين ها و مراحل توليد.

3ـ نظارت بر تنظيم دستگاههاي توليد به كمك گروه فني.

4ـ بازنگري روش هاي ساخت.

5ـ نظارت بر GMP و شرايط كار در محل توليد.

6ـ تهيه گزارش ماهانه و هفتگي توليد و Batch Record.

ج ـ خلاصه وظايف مدير آزمايشگاه عبارتست از:

1ـ نظارت بر كنترل مواد اوليه و مواد ساخته شده.

2ـ نظارت بر كنترل هاي حين توليد.

3ـ صدور برگ آزمايش نهايي.

4ـ نظارت بر سيستم بايگاني.

5ـ نظارت بر آزمايشهاي پايداري.

6ـ بازنگري روش ها و تهيه كتب و رفرانس هاي جديد.

7ـ نظارت بر ارزيابي دستگاهها.

 8ـ آموزش.

7) روشها و دستورالعملها در جي ام پي:

كليه روشها و دستورالعملهاي اجرايي بايد مطابق رفرانس هاي معتبر تنظيم و بصورت مدون تهيه و به تاييد مسئول فني برسند. اين روش ها بايد در اختيار مسئولين اجرايي قرار گيرند.

8) بهداشت و نظافت:

1ـ محوطه بيرون كارخانه بايد تميز و عاري از مواد آلاينده بوده و در باغچه ها از كود حيواني استفاده نشود.

2ـ استفاده از گياهان ريشه دار و گلدان هاي محتوي خاك در محوطه انبار، توليد، بسته بندي و آزمايشگاه مجاز نيست.

3ـ كاركنان مي بايد در رختكن عمومي كارخانه، روپوش و كفش كار پوشيده و جهت ورود به قسمت هاي توليد و بسته بندي مجددا تعويض روپوش نموده و بعد از عبور از Bench تعويض كفش نمايند و رفت و آمد در محوطه توليد و بسته بندي با پوشش و كفش مخصوص توليد امكان پذير مي باشد. كليه افراد متفرقه و بازديدكنندگان نيز ملزم به استفاده از كفش و روپوش بخش مي باشند.

4ـ توالت ها، دست شويي و حمام و شيرآلات مربوطه بايد روزي يكبار بعد از شستشو با آب يا مواد شوينده با محلول مناسب، ضدعفوني شوند.

5ـ محل آشپزخانه و رستوران بايد هفته اي يكبار با مواد ضدميكرب تميز شوند.

6ـ افرادي كه در معاينات پزشكي آلودگي ميكربي يا انگلي داشته اند بايد به مرخصي رفته و بعد از معالجه دوباره آزمايش شوند ( مدارك معالجات بايد در پرونده كارگر يا كارمند موجود باشد ). براي بعضي از بيماري هاي مسري لازم است كه كليه افراد خانواده معالجه شوند.

7ـ ورود خوردني، آشاميدني و اشيا شخصي به انبارها، توليد و بسته بندي ممنوع است.

8ـ از تماس دست با داروي باز ( پودر، گرانول، قطعات گياه و غيره ) بايد اجتناب بورزند. افرادي كه شيشه ها را در خط پركردن مي گذارند يا با دست واشر گذاري مي كنند بايد از دستكش مناسب تميز و ضدعفوني شده استفاده نمايند.

9ـ وسايل شستن دست از قبيل صابون مايع و محلول هاي ضدعفوني دست بايد در دست شويي ها به مقدار كافي موجود باشد.

10ـ در كليه قسمت ها سطل هاي زباله بايد داراي درب باشند و در داخل سطل از كيسه زباله استفاده شود تا سطل آلوده نگردد.

11ـ استفاده از جارو، دستمال گردگيري و وسايل نظافت سرويس هاي بهداشتي و آشپزخانه در مناطق ديگر ممنوع است.

9) كاليبره كردن و تنظيم دستگاهها:

كليه ترازوها، دستگاههاي اندازه گيري pH، وسايل سنجش و غيره بايد با استانداردهاي مشخص تنظيم و كاليبره شوند و بطور متناوب اين برنامه تكرار گردد. كارت كاليبراسيون بايد روي هر دستگاه نصب گردد.

10) ارزيابي وسايل و شرايط كار:

جهت اطمينان از صحت دستگاهها با توجه به دستورالعمل هاي VALIDATION، دستگاه مربوطه و محل بايد ارزيابي شده و مدارك بايگاني گردد.

11) آموزش:

آموزش عملي و تئوري پرسنل از وظايف مسئولين كليدي بوده و مدارك آموزش آنها بايد نگهداري گردند.

12) بازرسي داخلي:

مسئول فني شخصا يا بوسيله نمايندگان خود بايد روزانه كليه قسمت ها را بازرسي نموده و مدارك مشاهدات و اقدامات انجام شده در بايگاني مسئول فني قرار بگيرد.

13) كنترل هاي پايداري و بررسي كيفيت در بازار:

به منظور تعيين تاريخ مصرف و بررسي كيفيت فرآورده انجام آزمايشهاي ذيل ضروري است.

الف ـ آزمايشهاي تسريع شده در 40 درجه سانتي گراد و حدود 75% رطوبت بمدت 6-3 ماه.

ب ـ آزمايشهاي دراز مدت روي 3 نمونه بايگاني در شرايط عادي.

ج ـ كنترل هاي فيزيكي روي كليه نمونه هاي بايگاني هر 3 ماه و آزمايشهاي شيميايي و ميكربي هر 6 ماه بطور راندوم.

14) رسيدگي به شكايات مصرف كنندگان:

در اين مورد مي بايد نمونه مورد شكايت و نمونه همان سري از نمونه هاي بايگاني كارخانه و در صورت امكان نمونه همان سري از بازار جمع آوري و در آزمايشگاههاي معتبر آزمايش شوند. در صورت اشكال بايد شركت نسبت به جمع آوري از بازار دارويي اقدام و مدارك لازم در بايگاني كارخانه نگهداري شود.