

## کلیات جی ام پی در تولید فرآورده های گیاهی روشهای مطلوب تولید (GMP)

### الف) تعاریف:

- دارو یا فرآورده گیاهی: عبارتست از محصولی که در ساختمان آن از اجزا گیاه، عصاره، اسانس یا تنطور گیاهی استفاده شده است.

- جی ام پی: عبارت از روش های بهینه یا مطلوب تولید که به منظور بالا بردن کیفیت و اطمینان از کارآیی فرآورده بکار می رود. کاهش ضایعات و جلوگیری از خطرهای احتمالی در تولید نیز از فواید اجرای جی ام پی محسوب می گردد.

- الزام جی ام پی: اجرای اصول جی ام پی برای تولیدکننده موضوع قانونی بوده و در موارد تخلف کلیه مسئولین اجرایی شرکت مورد سؤال و پیگرد قانونی قرار می گیرند.

### ب) اصول جی ام پی:

- اصول جی ام پی بطور عمومی عبارتند از:
- ۱ و ۲- ساختمان ها و تاسیسات ( انبارها، تولید، بسته بندی، آزمایشگاهها، خدمات )
  - ۳- دستگاهها و تجهیزات ( ماشین آلات، وسایل )
  - ۴- نیروی انسانی
  - ۵- کنترل کیفی Q.C.
  - ۶- مستند سازی ( سیستم تهیه و بایگانی اسناد و مدارک تولید، کنترل های حین تولید، بسته بندی، انبار، آزمایشگاهها )
  - ۷- دستورالعمل ها و روش ها ( بخشی از Q.A. )
  - ۸- بهداشت و نظافت
  - ۹- کالیبره کردن و تنظیم دستگاهها
  - ۱۰- ارزیابی وسایل و شرایط کار
  - ۱۱- آموزش پرسنل
  - ۱۲- بازرسی داخلی SELF - INSPECTION
  - ۱۳- کنترل های پایداری و بررسی کیفیت در بازار
  - ۱۴- رسیدگی به شکایت مصرف کنندگان محصول

### ۲) ساختمانها و تاسیسات

۱) ساختمانها و تاسیسات یک کارگاه یا کارخانه تولید داروها یا فرآورده های گیاهی باید طوری طراحی شوند که متناسب با نوع عملیات تولید بوده و گردش کار با رعایت اصول جی ام پی در آن آسان باشد.

۲) کارگاه یا کارخانه باید در منطقه تمیز و ترجیحا دور از مناطق مسکونی و محل های آلاینده باشد ( اماکن و مناطق آلاینده عبارتند از دامداری، مرغداری، روستاها، زباله دانی، بیمارستان، کارخانجات مولد دود و گاز سمی، صنایع چرم و پوست، تولید سالامبور،

تهیه و تنظیم: معاونت برنامه ریزی اداره کل فرآورده های طبیعی، سنتی و مکمل

تولیدات مواد غذایی، اطراف فاضلاب های صنعتی و غیره). فاصله با مناطق آلاینده بر حسب نوع آلودگی باید بین یک تا ۳ کیلومتر بوده و احتمال انتقال آلودگی بوسیله باد وجود نداشته باشد.

۳) مساحت کارخانه باید طوری باشد که نیمی از آن برای انبارها، تولید و بسته بندی بکار رفته و نیم دیگر برای توسعه اختصاص یابد.

تقسیمات ساختمان باید طوری در نظر گرفته شود که حدود یک ششم آن را ماشین آلات اشغال کرده و پنج ششم فضا جهت کار و رفت و آمد و توسعه خالی باشد و دارای انبارهای متعدد، بخش های تولید، آزمایشگاه کنترل، بخش های اداری، نمازخانه، رستوران، رخت کن و سرویسهای بهداشتی به مقدار کافی باشد. کلا قسمت های مهم یک واحد تولیدی گیاهی بشرح زیر می باشد:

الف - انبارها

ب - ساختمان یا محوطه تولید

ج - محل بسته بندی

د - آزمایشگاهها

ه - قسمت سرویس و خدمات عمومی

و - قسمت های اداری

**الف) انبارها:** انبارها باید از نظر وسعت و قفسه بندی متناسب با نوع و مقدار تولید بوده و شامل قسمت های زیر باشند:

الف. ۱) انبار قرنطینه مواد اولیه

الف. ۲) انبار مواد اولیه آزمایش شده و قابل مصرف

\* این ۲ انبار می توانند توسط دیوار، توری و یا با سیستم کارتی از هم جدا شوند.

الف. ۳) انبار قرنطینه فرآورده های ساخته شده و منتظر آزمایش

الف. ۴) انبار فروش

الف. ۵) انبار مواد و حلال های آتش گیر

الف. ۶) انبار ضایعات و مواد معدوم شدنی

الف. ۷) انبار لوازم بسته بندی

الف. ۸) انبار لوازم مکانیکی و قطعات یدکی

الف. ۹) اطاق توزین

- بجز انبار مواد آتش گیر که در ساختمان مجزا با سیستم ایمنی و هواکش دائمی می باشد، بقیه انبارها را می توانند توسط

توری از هم جدا نمایند. کلیه انبارها باید مسقف بوده و دارای دیوار، درب و پنجره باشند و استفاده از انبارهای مسقف بدون دیوار یا محوطه های باز توصیه نمی گردد.

- کف و دیوار انبارها باید قابل تمیز کردن بوده و زیر درب ها باز و یا دارای منفذ نباشند.

- برای جلوگیری از ورود حشرات لازم است که بیرون انبار سم پاشی شده و پنجره ها بسته و هواکش ها دارای قاب توری

باشند. وجود کف شور و چاهک فاضلاب در کف انبار توصیه نمی شود و در صورت داشتن باید دهانه چاهک ها را با توری ریز بپوشانند.

- در موقع سم پاشی داخل انبار باید بشکه ها و ظروف را از انبار خارج کرده و بعد از ۴۸-۲۴ ساعت تهویه هوا دوباره ظروف را

بچینند. ولی کلا باید احتیاطاتی صورت بگیرد که نیاز به سم پاشی داخلی نباشد.

- استفاده از مواد غذایی، استعمال دخانیات، تردد افراد متفرقه و غیر مسئول در محوطه های انبار ممنوع می باشد.

تهیه و تنظیم: معاونت برنامه ریزی اداره کل فرآورده های طبیعی، سنتی و مکمل

- روی دیوار انبارها باید رطوبت سنج، دماسنج و کپسول های آتش نشانی نصب نمایند و در صورت نیاز از سیستم های ایمنی ( اعلام حریق، اطفاء حریق ) استفاده شود.

- درجه حرارت انبار در اکثر مواقع  $22 \pm 3$  درجه سانتی گراد و رطوبت آن حدود ۴۰٪ توصیه می شود. برای محصولات خاص در صورت پیش بینی شرایط نگهداری ویژه باید شرایط حرارتی را رعایت نمود و اطاق خاصی را برای این کار در نظر بگیرند.

### شرح انبارها:

انبار قرنطینه مواد اولیه: مخصوص مواد اولیه تازه رسیده است که منتظر نمونه برداری و آزمایش می باشند. این انبار می تواند مجزا بوده و یا بوسیله دیوار توری از انبار اصلی جدا باشد. در طول مدت قرنطینه باید برچسب سفید یا زرد ( تحت قرنطینه یا تحت آزمایش ) روی بسته ها یا ظروف الصاق باشد.

انبار مواد اولیه: انبار مواد اولیه باید از گرد و غبار، رطوبت و عوامل خارجی محافظت شود لذا بهتر است که درب ورودی و خروجی آن ۲ درب با پاگرد باشد. کلیه محصولاتی که از انبار قرنطینه به انبار مواد اولیه منتقل می شوند باید دارای بسته بندی تمیز بوده و برچسب سبز قابل قبول با مهر و امضا رئیس آزمایشگاه داشته باشند. هر ماده از مواد اولیه، بسته بندی، مواد آزمایشگاهی و معرف ها باید دارای کارت موجودی باشند. در کارت مخصوص هر ماده موارد زیر به ترتیب در ستون های کوچک یادداشت می گردند: شماره انبار، شماره ساخت، شماره آزمایش، تاریخ ورود، مقدار تحویل گرفته، دفعات و مقدار صادره، شماره سفارش و در صورت لزوم نام فروشنده، موجودی به روز.

مواد اولیه در انبار باید طوری چیده شوند که مواد قدیمی تر زودتر از انبار خارج شوند (سیستم FIRST IN - FIRST OUT)

انبار قرنطینه فرآورده های ساخته شده: این انبار می تواند در جوار انبار فروش باشد و شرایط حرارتی و رطوبتی آن مانند شرایط کلی انبارها است. انبار قرنطینه داروهای ساخته شده می تواند در محوطه مشترک با انبار فروش بوده و توسط توری جدا سازی انجام گیرد. کلیه محصولات این انبار باید دارای برچسب تحت قرنطینه بوده و تا قبل از اعلام نتیجه آزمایش و الصاق برچسب قابل قبول یا غیرقابل قبول نقل و انتقال از این انبار ممنوع است.

انبار فروش: این انبار در کنار انبار قرنطینه داروهای ساخته شده قرار دارد. کلیه محصولات این انبار باید دارای برچسب سبز قابل قبول باشند. در برچسب نام محصول، شماره سری، تاریخ آزمایش، امضا و مهر رییس آزمایشگاه باید موجود باشد. شرایط حرارتی و رطوبتی این انبار مطابق مندرجات روی بسته بندی فرآورده می باشد. در این انبار می توان قسمتی را به داروهای مرجوعی و قسمتی را به ضایعات اختصاص بدهند ولی کلیه قسمت ها باید توسط دیواره توری و تابلو از هم مجزا باشند.

انبار مواد آتش گیر: این انبار باید بیرون از محوطه انبارها و تولید باشد به نحوی که در مواقع احتمال انفجار و آتش سوزی خطراتی برای بخش های دیگر ایجاد ننماید. این انبار باید در سقف هواکش دائمی داشته و پنجره های آن در بالا و مجهز به نرده و توری باشند. کلید برق باید بیرون درب انبار بوده و ضدجرقه باشد. کلیه شرایط ایمنی را باید در این انبار رعایت نمایند و وسایل اعلام و اطفاء حریق در دسترس باشد. کف انبار باید از جنسی باشد که الکتریسیته بزمین برود.

انبار ضایعات و مواد معدوم شدنی: مواد معدومی و ضایعات بخشها را می باید در یک اطاق در بسته و دور از دسترس به نام انبار ضایعات قرارداد تا در برنامه های داروهای معدومی قرارگیرند و در روزهای معین توسط کارشناسان وزارت بهداشت و درمان، دارایی و نمایندگی دادستانی معدوم شوند.

اطاق توزین: این اطاق ترجیحا در بیرون انبار مواد اولیه است. این اطاق باید تمیز بوده و دارای ترازوهای مناسب و تنظیم شده ( کالیبره ) باشد. وسایل توزین باید قبلا تمیز شده و عاری از آلودگی های شیمیایی و میکروبی باشند. ظروف مواد را باید قبلا شناسایی و تمیز کرده و به اطاق توزین بیاورند. توزین باید در کیسه نایلونی و یا در ظروف مناسب باشد. در هنگام توزین افراد مسئول تولید و

تهیه و تنظیم: معاونت ریزی اداره کل فرآورده های طبیعی، سنتی و مکمل

انبار باید حضور داشته و اوراق مربوط به سری ساخت را امضا نمایند. باقیمانده مواد را باید در ظروف در بسته گذارده و به انبار اصلی منتقل نمایند.

## ب - ساختمان تولید:

۱- لایراتوار تولید داروهای گیاهی باید دارای ساختمان محکم بوده و کف ها نسبت به زلزله و ارتعاشات مقاوم باشند. در استحکام و ایزولاسیون سقفهای لایراتوارهایی که بیش از یک طبقه دارند دقت کافی به عمل آید و بهتر است از طبقات همکف با زیر پر برای ماشین آلات سنگین و از طبقات بالاتر برای ماشین آلات سبکتر، آزمایشگاهها، قسمت اداری، رستوران و غیره استفاده شود.

۲- ساختمان تولید باید متناسب با نوع و مقدار تولید باشد. کف، دیوارها و سقف باید قابل تمیز کردن و شستشو باشند. در دهانه کف شورها باید توری ظریف بگذارند تا حشرات وارد محوطه تولید نشوند. در صورتی که تولید مستلزم خرد کردن، آسیاب، پودر کردن و عملیات غبارزا می باشد لازم است که هواکش های متعدد نصب و هوای خروجی از فیلتر کیسه یی عبور نماید و محیط زیست آلوده به ذرات گیاهی نشود.

۳- سرویس های بهداشتی باید در منطقه ایزوله و دور از تولید باشند به نحوی که انتقال آلودگی به بخش تولید پیش نیاید. معمولا به ازای هر ۱۵ نفر یک توالت، یک دست شویی و یک حمام در نظر می گیرند و کف آنها باید هر روز با مواد پاک کننده و ضدعفونی کننده شسته شود.

سرویس های بهداشتی باید دارای هواکش کافی بوده و انتقال بو و رطوبت به بخش تولید و راهروهای اطراف آن صورت نگیرد. ۴- در کارخانه هایی که از گیاهان دارویی به صورت تازه استفاده می کنند باید فضاهای جداگانه ای جهت نگهداری کوتاه مدت گیاهان تازه و پاک کردن آن، شستشو، خشک کردن، بوجاری ( Sorting ) و خرد کردن گیاهان در نظر گرفته شود.

۵- گیاهان خام (فرآوری نشده) باید در محیط های جداگانه نگهداری شوند. محیط های نگهداری باید به خوبی تهویه شده و به نحوی تجهیز شوند تا از ورود حشرات و سایر حیوانات به خصوص جوندگان جلوگیری شود. باید جهت جلوگیری از انتشار هر گونه حیوان و میکروارگانیسم که همراه گیاهان خام وارد می شوند و همچنین جلوگیری از آلودگی متقابل تدابیر موثر اتخاذ شود. محل استقرار ظروف باید به نحوی باشد که امکان عبور آزادانه هوا را میسر سازد.

۶- محل خشک کردن، بوجاری و خرد کردن گیاهان و سالن های تولید پر گرد و غبار ( مانند تولید پودر، گرانول و سایر داروهای جامد ) باید در کنار ساختمان قرار گرفته و به هوای آزاد راه داشته باشند و قسمت تولید اسانس، عصاره و سایر فرآورده های حاصله از گیاه، مایعات و داروهای نیمه جامد از نظر عدم وجود ذرات در قسمتهای مرکزی ساختمان قرار گیرند. در سالنهای خشک کردن، بوجاری و خرد کردن گیاهان و کلیه قسمتهای تولید باید کانالهای تهویه هوا با دریچه های مناسب در نظر گرفته شود. دریچه های دمنده هوا باید در بالا و دریچه های مکند هوا باید در پایین دیوار و اطراف ماشین آلات باشند.

۷- پنجره ها باید مناسب و قابل نظافت باشند و بهتر است طوری ساخته شوند که فقط نور را عبور داده و قابل باز کردن نباشند و هوای بخش ها به وسیله سیستم تهویه مطبوع تامین گردد.

۸- درهای ساختمان باید به مقدار کافی و با طول و عرض مناسب جهت عبور ماشین آلات و تانک های بزرگ در نظر گرفته شده و فاقد درز بوده و قابل شستشو و ضدعفونی باشند.

۹- لوله های آب سرد و گرم و شوفاژ و غیره را باید از داخل یک کانال مشخصی عبور داده تا در موقع تعمیر لوله ها مجبور به کندن کف ها یا دیوارها نباشند. لوله های گاز و برق باید از هم جدا بوده و از رطوبت و گرما محفوظ باشند و با رنگهای متفاوت آنها را مشخص نمایند.

تهیه و تنظیم: معاونت برنامه ریزی اداره کل فرآورده های طبیعی، سنتی و مکمل

۱۰- نوع سیمهای برق و طرز تقسیم و انشعابات آنها و مقاومت مورد لزوم باید به وسیله مهندس الکترونیک تعیین و محاسبه گردد. کلیه کلیدها و پریزها بهتر است که ضد جرقه بوده و از نظر سیستم ایمنی هر ماشین یا دستگاه دارای یک فیوز جداگانه باشد و الکتریسیته ساکن دستگاهها را باید به وسیله سیم اتصال به زمین خارج کنند.

۱۱- محوطه های تولید باید با تسهیلات مربوط به کنترل هوا (شامل کنترل دما و در صورت لزوم رطوبت و فیلتراسیون) متناسب با نوع فرآورده های تولید و عملیاتی که بر روی آنها انجام می گردد تجهیز شوند.

### ج - محل های بسته بندی:

محل های بسته بندی بهتر است جدا از محوطه تولید باشند. کف و دیوارها و سقف باید قابل شستشو و تمیز کردن بوده و میزهای متعدد برای بسته بندی در نظر بگیرند. در صورتی که ۲ محصول در یک زمان بسته بندی می شوند باید خطوط بسته بندی را توسط جداکننده (پارتیشن) مجزا نمایند تا هر قسمت جدا بوده و پرسنل متفرقه در آن رفت آمد ننمایند.

در هنگام شروع به بسته بندی باید کلیه وسایل مربوط به محصول قبلی از محوطه خارج شوند.

### د - آزمایشگاههای کنترل:

محل آزمایشگاهها باید وسعت و نور کافی داشته و دارای هواکش یا تهویه مناسب باشند. آزمایشگاههای کنترل عبارتند از آزمایشگاه کنترل های فیزیکی و شیمیایی، آزمایشگاه میکرب شناسی. در هر آزمایشگاه باید محل مناسبی برای نگهداری محلول ها، معرف ها و شستشوی ظروف وجود داشته باشد.

در صورت زیاد بودن حجم کار لازم است که اطاق شستشوی جداگانه با میز استیل در نظر گرفته شود. ظروف آزمایشگاه میکرب شناسی را باید قبلا توسط اتوکلاو ۱۲۱ درجه استریل نموده و سپس بشویند.

در جوار آزمایشگاه باید اطاق خنکی را جهت نگهداری نمونه های ساخت در نظر بگیرند و از هر سری ساخت مقدار کافی برای ۵ آزمایش بردارند. نمونه ها باید تا یکسال بعد از تاریخ مصرف فرآورده ها نگهداری شوند. لذا این اطاق باید متناسب با حجم نمونه ها دارای وسعت و طبقات کافی باشد.

### ۳) ماشین آلات، دستگاهها و تجهیزات:

۱- ماشین آلات، دستگاهها و تجهیزات باید به نحوی انتخاب شوند که امکان اشتباه و آلودگی را به حداقل رسانیده و ظرفیت و بازده مناسب داشته باشند.

۲- تجهیزات و ماشین آلات باید دارای سیستم ایمنی باشند و طوری در محل های مناسب نصب گردند که سرویس و تعمیرات آنها آسان باشد.

۳- جنس ماشین آلات باید طوری باشد که اثر نامطلوب روی فرآورده نگذارد و ایجاد ناخالصی در محصول ننماید. بعنوان مثال ظروف، ماشین آلات و لوله هایی که از جنس آهن، چدن، مس و حتی آلومینیوم می باشند توصیه نمی گردند.

تانک های تهیه باید از جنس استیل ۳۱۴-۳۱۶ باشند. لوله های رابط شیشه یی یا استیل با زانو و پیچ و مهره زنگ نزن بوده و در صورت جوشکاری فاقد خوردگی یا زایده باشند.

ستون های تقطیر بهتر است استیل یا شیشه ای باشند و از فلزات دیگر استفاده نشود. فیلترهای مورد مصرف باید فاقد پرز و لیاف بوده و از جنس مرغوب انتخاب گردند.

تهیه و تنظیم: معاونت برنامه ریزی اداره کل فرآورده های طبیعی، سنتی و مکمل

- ۴- داشتن برنامه منظم برای نظافت، تعمیر و نگهداری ماشین آلات و وسایل مورد استفاده در تولید، آماده سازی و بسته بندی فرآورده های گیاهی ضروری می باشد.
- ۵- دستگاهها و ظروف تهیه هر محصول باید بعد از پایان کار طبق دستورالعمل خاص شسته شوند و روی آن برچسب تمیز شدن یا قابل مصرف الصاق نموده و روی دستگاه پوشیده باشد.
- برچسب تمیز کردن ماشین آلات و دستگاهها، تانک ها و لوله های رابط باید به امضا فرد مسئول رسیده باشد.
- در صورتی که از نظافت دستگاه یا وسیله مدت طولانی ( تقریبا بیش از یک ماه ) گذشته باشد باید عملیات پاک کردن مقدماتی تکرار گردد.
- ۶- از نگهداری لوازم بسته بندی در فضاهای باز آلوده باید خودداری گردد. پوشش خارجی وسایل بسته بندی باید قبل از ورود به محوطه تولید باز و یا کاملا تمیز گردد.

#### ۴) نیروی انسانی:

- پرسنل یا کارکنان تولید داروهای گیاهی باید آموزش دیده بوده و به وظایف خود آشنا باشند. کلیه پرسنل باید در موقع استخدام از نظر معاینات پزشکی عمومی (سل، سیفلیس و انگل های مسری دستگاه گوارش) آزمایش شده و فاقد عفونت های دیگر و زخم باز باشند.
- معاینات پزشکی باید حداقل سالی یکبار تکرار شوند و مدارک بایگانی گردند. در صورت مشاهده بیماری عفونی مشخص، بیمار باید توسط پزشک شرکت یا پزشک دیگر معالجه گردد.
- کلیه پرسنل باید در موقع ورود به کارخانه در رخت کن عمومی لباس و کفش کار بپوشند و جهت ورود به قسمت های تولید و بسته بندی باید مجددا در مدخل بخش تعویض روپوش انجام و بعد از عبور از Bench و تعویض کفش، با کفش مخصوص تولید وارد محوطه شوند. استفاده از لباس و کفش کار عمومی در داخل محل تولید و بسته بندی مجاز نمی باشد.
- رفت و آمد در محوطه تولید و بسته بندی برای بازدیدکنندگان نیز مشمول همین مقررات است و بهتر است که این افراد نیز از روپوش، کلاه و روکش کفش یکبار مصرف استفاده نمایند.
- برای رفت و آمد در راهروها، رستوران، دست شویی و محوطه های روباز از لباس و کفش عمومی کارخانه استفاده می شود.
- کشیدن سیگار، خوردن، آشامیدن، نگهداری یا حمل و نقل پرندگان و گیاهان ریشه دار و گلدان های محتوی خاک، حمل نقل دارو و اشیا شخصی در محوطه انبار، تولید و بسته بندی ممنوع است و باید به پرسنل آموزش دهند که مقررات فوق را رعایت نمایند.
- پرسنل کلیدی (اصلی) شامل مسئول فنی، مدیر تولید و مدیر کنترل کیفی ترجیحا دکتر داروساز تمام وقت می باشند. پرسنل مجری که تحت نظارت پرسنل کلیدی هستند می توانند دارای مدارک تحصیلی دکترا، فوق لیسانس، لیسانس یا دیپلم باشند ولی باید قبلا به وظایف خود آشنا شده و آموزش های تئوری و عملی را طی کرده و مدتی تحت نظر باشند.
- استفاده از افراد کم سواد با ضریب هوشی پایین در محوطه های انبار، تولید، بسته بندی و آزمایشگاهها توصیه نمی شود.

#### ۵) کنترل کیفی (Q.C.) QUALITY CONTROL

- ۱- هر واحد تولید دارو یا فرآورده گیاهی باید دارای قسمت کنترل کیفیت باشد.
- در این قسمت آزمایشهای لازم روی مواد اولیه، مواد حد واسط، مواد حین تولید و محصول ساخته شده انجام و با برگ آزمایش، محصول قبول یا مردود می گردد.

تهیه و تنظیم: معاونت برنامه ریزی اداره کل فرآورده های طبیعی، سنتی و مکمل

ظروف، درپوش ها، برچسب، جعبه و کارتن نیز مشمول مقررات آزمایشی و بازرسی بوده و برای کلیه آنها برگ کنترل با مهر و امضا قابل قبول یا مردود صادر می گردد.

کلیه مدارک آزمایشها در ۳ نسخه نوشته شده و در بایگانی مسئول فنی، مدیر تولید و مدیر آزمایشگاه نگهداری می شوند.

۲- کارکنان قسمت Q.C. باید در مورد شناسایی گیاه، آزمایشهای آن، موارد کشف تقلب و شناسایی آلودگی ها (باکتری یا قارچ) آموزش های لازم عملی و تئوری را دیده باشند و کلیه آزمایشها طبق استانداردهای تایید شده انجام گیرد.

۳- واحد کنترل کیفی باید مجهز به وسایل لازم برای آزمایش گیاه و محصول باشد.

۴- آزمایشگاههای کنترل کیفی باید دارای قسمت های زیر باشند:

- آزمایشگاههای کنترل فیزیکی و شیمیایی

- آزمایشگاه کنترل های میکروبی

- آزمایشگاه فرمولاسیون و پایداری

- محل نگهداری نمونه های بایگانی سری های ساخت و مواد اولیه

این محل باید دارای وسعت کافی بوده و دارای قفسه باشد از هر محصول حداقل ۱۰ بسته که کفایت برای ۵ آزمایش نماید نگهداری نمایند. مدت نگهداری نمونه ها یکسال بیش از تاریخ مصرف می باشد. از مواد اولیه نیز حدود ۵۰-۱۰ گرم نگهداری نمایند.

- در آزمایشگاههایی که از اسید، قلیا، حلال های آلی و مواد خطرناک استفاده می شود باید تابلو ایمنی جهت کمک های اولیه موجود باشد.

- کلیه آزمایشگاهها باید دارای دوش، پتوی ضدحریق، چشم شوی و عینک ایمنی باشند.

- وسایل اطفای حریق باید در دسترس بوده و ترجیحا از وسایل اعلام حریق نیز استفاده شود.

- برای وسایل الکترونیکی حساس باید اطاق خشک و خنک در نظر گرفته و از میزهای غیرفلزی و بدون ارتعاش استفاده شود.

۵- آزمایشهای کلی و اساسی عبارتند از:

الف - تشخیص فیزیکی گیاه با چشم معمولی و مسلح.

ب - کنترل های شیمیایی روی پودر، عصاره، محلول، تنتور و اسانس گیاه

ج - آزمایشهای حین تولید

د - آزمایشهای نهایی

ه - کنترل های فیزیکی شیمیایی دارو

و - پایداری

آزمایشهای پایداری فرآورده باید در کوتاه مدت (۴۰ درجه حرارت و ۷۵٪ رطوبت به مدت ۶-۳ ماه) و دراز مدت (در شرایط معمولی) انجام و سپس تاریخ مصرف محصول محاسبه گردد.

- کنترل های حین تولید عبارتند از: کنترل pH، حجم، یکنواختی ماده موثره، میزان رطوبت، زمان باز شدن و سختی

(در قرص یا کپسول) که باید بطور متناوب در طول تولید انجام گردند. معمولا برای کنترل حجم یا وزن هر نیم ساعت و برای سایر فاکتورها ۳ بار در طول هر سری ساخت کنترل انجام می گیرد.

تهیه و تنظیم: معاونت برنامه ریزی اداره کل فرآورده های طبیعی، سنتی و مکمل

۶- بعد از اتمام آزمایشهای نهایی و مقایسه با محدوده قابل قبول و بررسی شرایط فیزیکی، شیمیایی، میکربی و عدم نشت ظرف، شرایط برجسب و جعبه را از نظر کیفی، درج شماره سری، تاریخ مصرف و غیره بازرسی نموده و سپس برگ سبز قابل قبول بر روی سری ساخت الصاق می گردد و با مهر قابل قبول آزمایشگاه و تایید مسئول فنی سری ساخت قابل فروش است.

۷- کلیه واحدهای بسته بندی هر سری ساخت باید یکنواخت بوده و از نظر مشخصات فیزیکی و شیمیایی و غیره در محدوده قابل قبول باشند. لذا از روی نوسان وزن یا حجم در داروهای گیاهی باید کنترل های آماری را انجام و منحنی های مربوطه را رسم نمایند.

۸- نمونه های ادواری هر ۶ ماه یکبار مورد بازرسی و بازبینی فیزیکی قرار می گیرند و بطور راندوم تعدادی را آزمایش می نمایند. نمونه هایی که تغییر فیزیکی دارند باید از بازار جمع آوری و مورد رسیدگی قرار گرفته و نتیجه نهایی را باید به اطلاع اداره داروهای گیاهی اداره کل نظارت بر امور دارو و مواد مخدر برسانند.

از فرآورده های موجود در بازار در طول مدت تاریخ مصرف باید نمونه برداری شده و آزمایش نمایند و پایداری دارو در بازارهای مختلف دارویی ارزیابی شود (سیستم P.M.S).

#### ۶) مستند سازی ( سیستم اسناد و مدارک )

مستند سازی از اصول جی ام پی و رکن اصلی تضمین کیفیت می باشد. نوشتن واضح مستندات و نگهداری آنها پی گیری سوابق را در موارد رسیدگی به شکایات یا بررسی های فرمولی آسان می نماید و از خطاهای ناشی از ارتباطات شفاهی جلوگیری می کند.

#### ۱-۶ - مستندات عبارتند از:

- ۱- پرونده مشخصات برای هر ماده یا محصول بطوریکه بیانگر ویژگی های فیزیکی، شیمیایی، میکربی و عمر محصول باشد.
- ۲- فرمول ساخت: بیانگر نام و مقادیر مواد اولیه بکار رفته در یک واحد دارویی با ذکر رفرانس
- ۳- مشخصات بسته بندی: شرح نوع بسته بندی از نظر کمی و کیفی و شرایط نگهداری.
- ۴- روش ساخت: بیانگر عملیات فرآوری و بسته بندی.
- ۵- SOPs یا دستورالعمل های استاندارد برای عملیات پاکسازی، ایجاد شرایط محیط کار، نمونه برداری، آزمایشها و کاربرد دستگاهها، ضدعفونی اماکن و دستگاهها، برجسب زنی، قرنطینه و غیره.
- ۶- سوابق سری ساخت ( BATCH-RECORD ) شامل شرح کلیه مراحل توزین، تولید، بسته بندی، کنترل، توزیع و کنترل کیفی در بازار و در صورت لزوم پایداری.
- ۷- مدارک یا مستندات باید با دقت تهیه و بایگانی شوند و هر کدام حداقل ۳ نسخه باشند. محتویات مدارک باید بیانگر تطبیق کالا با مندرجات پروانه باشد.
- ۸- کلیه مدارک باید دارای تاریخ، نام و امضا آزمایش کننده، امضا مدیر آزمایشگاه و مهر قابل قبول یا غیرقابل قبول باشند. مستندات نباید دارای خط خوردگی بوده یا مخدوش باشند و در صورت تغییر اعداد، باید نام و امضا تغییر دهنده با ذکر دلایل و شرح کافی ضمیمه باشد.
- ۹- کلیه روش ها و دستورالعمل ها ( SOPs - INSTRUCTIONS ) باید هر چند یکبار مورد بازنگری قرار گرفته و نسخه های قدیمی و منسوخ جمع آوری گردند.
- ۱۰- مندرجات موجود در مدارک را نباید پاک نموده و در نتایج نباید جای خالی گذارده شود و هر گونه دلیل برای موارد مذکور باید با تاریخ و امضا و نام فرد مسئول باشد.

تهیه و تنظیم: معاونت برنامه ریزی اداره کل فرآورده های طبیعی، سنتی و مکمل

۱۱- مدارک آزمایشها باید تا یکسال بعد از تاریخ مصرف نگهداری شوند.

۱۲- داده ها ممکن است توسط سیستم پردازشگر و عکس پردازشی ثبت گردند. لذا فقط افراد مجاز قادر به ورود یا اصلاح داده ها در رایانه هستند. از سوابق هر سری که بطور رایانه ای نگهداری می شود باید انتقال سوابق روی نوار مغناطیسی، میکروفیلم، کاغذ و غیره انجام گیرد.

## ۲-۶ - مدارک الزامی:

### الف - مشخصات مواد اولیه گیاهی:

- نام بوتانیکال ( نام علمی جنس و گونه )
- شرح تفصیلی مبدا گیاه با ذکر منطقه مبدا کشت، زمان برداشت، روش های جمع آوری و استفاده از مواد ضدآفت احتمالی.
- تعیین قسمت مورد استفاده گیاه
- سیستم خشک کن ( اگر نیاز باشد )
- روش های شناسایی ماکروسکوپی و میکروسکوپی
- آزمایشهای شناسایی شامل تشخیص ماده موثره ( مارکهای موجود در گیاه )
- تعیین مقدار اجزا موثره ( مارکها )
- روش تعیین باقیمانده مواد ضدآفت و محدوده قابل قبول
- روش آزمایشهای لازم برای تجسس باکتری و قارچ بخصوص آفلاتوکسین
- روش آزمایشهای لازم برای تجسس حشرات
- روش آزمایشهای لازم برای تجسس فلزات سمی، سموم، مواد آلاینده و افزودنی
- روش عملیات بهسازی و بالا بردن کیفیت محصول
- اینگونه روش های اجرایی باید در دسترس بوده و شامل جزئیات فرآیندها، آزمایش ها و محدوده های قابل قبول مواد باقیمانده باشند.

### ب - مشخصات مواد اولیه شیمیایی و بسته بندی:

- نام و کد ماده اولیه یا مواد بسته بندی
- رفرانس منوگراف فارماکوپه رسمی یا مرجع معتبر دیگر
- مشخصات تولید کننده اصلی ماده اولیه یا مواد بسته بندی و عرضه کننده آن
- مشخصات قابل قبول با ذکر محدوده ( مشخصات فیزیکی، شیمیایی، میکربی )
- شرایط نگهداری و حمل
- زمان لازم برای آزمایش مجدد ( RETEST )

### ج - مشخصات محصولات بینابینی و بالک:

چنانچه محصول بینابینی و بالک به همان صورت خریداری می شود باید مشخصات فیزیکی، شیمیایی و میکربی بصورت مکتوب و با ذکر محدوده قابل قبول در مدارک موجود باشد.

تهیه و تنظیم: معاونت برنامه ریزی اداره کل فرآورده های طبیعی، سنتی و مکمل

د - مشخصات محصولات نهایی:

- ۱- نام اختصاصی محصول و کد فرانس
- ۲- فرمول و اثر دارویی
- ۳- شکل دارویی و جزییات بسته بندی
- ۴- نمونه برداری و آزمایش با ذکر دستورالعمل های مربوطه
- ۵- استانداردهای کمی و کیفی با ذکر محدوده
- ۶- شرایط نگهداری و حمل
- ۷- زمان عمر قفسه ( EXP ) یا SHELF - LIFE

ه - فرمول و روش ساخت:

اول - فرمول ساخت: در پرونده هر دارو (DRUG MASTER FILE (D.M.F.) می باید فرمول ساخت در یک واحد دارویی و در یک سری ساخت به طور واضح درج گردیده و اطلاعات ذیل نیز در آن مکتوب گردد.

- ۱- نام فرآورده و کد
- ۲- شکل دارویی
- ۳- میزان ماده در یک واحد دارویی
- ۴- اندازه سری ساخت و فرمول مواد برای یک سری
- ۵- لیست تمام مواد اولیه، حلال ها و مواد افزودنی ( نام و رفرانسی که برای هر ماده بطور اختصاصی تعریف شده است ) که در طول تولید بکار رفته و در داروی نهایی موجود هستند یا خارج شده اند.

دوم - روش ساخت:

- ۱- در روش ساخت باید محل و تجهیزات مورد استفاده مشخص باشند.
- ۲- روشهای پاکسازی، آماده سازی، راه اندازی، سیستم کالبیره کردن دستگاهها و عملیات نهایی مشخص باشد.
- ۳- شرح هر مرحله بطور کامل و با ذکر زمان های لازم مندرج باشد.
- ۴- نحوه کنترل ها مشخص گردد.
- ۵- کلیه احتیاجات لازم ذکر شود.
- ۶- بازده طبیعی یا راندمان سری ساخت ذکر شود.

و - دستورالعمل های بسته بندی در مدارک و اسناد:

برای هر محصول باید دستورالعمل بسته بندی تهیه و به تایید اداره کل نظارت بر امور دارو و مواد مخدر برسد. در مشخصات و دستورالعمل بسته بندی هر دارو باید موارد ذیل مشاهده گردد:

- ۱- نام محصول
  - ۲- شکل دارویی و میزان ماده موثره
  - ۳- اندازه بسته بندی به وزن یا حجم در ظرف نهایی
  - ۴- لیست کامل لوازم بسته بندی با ذکر کد یا شماره فرانس
  - ۵- نمونه بسته بندی با تعیین محل مناسب شماره سری ساخت و تاریخ مصرف
- تهیه و تنظیم: معاونت برنامه ریزی اداره کل فرآورده های طبیعی، سنتی و مکمل

- ۶- احتیاطات لازم قبل از شروع به بسته بندی ( پاکسازی، بازرسی و ... )  
۷- شرح عملیات بسته بندی و نحوه کنترل و نمونه برداری از بسته بندی

### ز - سوابق و مدارک ساخت ( BATCH - RECORD ):

مدارک هر سری ساخت را در یک پوشه یا پاکت نگهداری نموده و تا یک سال بعد از تاریخ مصرف، مدارک باید در دسترس باشند.

هر پرونده ساخت باید دارای مدارک ذیل باشد:

- ۱- برگ درخواست مواد از انبار با ذکر نام دارو، شماره سری و تاریخ مصرف دارو، اندازه سری ساخت دارو، مقدار و شماره سری مواد اولیه، تاریخ توزین
  - ۲- شرح عملیات پاکسازی مقدماتی با امضا فرد مسئول
  - ۳- شرح مراحل ساخت به ترتیب با امضا مجری و ناظر
  - ۴- تاریخ شروع و پایان سری ساخت
  - ۵- مدارک آزمایشهای حین تولید و نهایی
  - ۶- کپی برگ ارسال به انبار با ذکر تاریخ و بازده و ذکر میزان تحویلی
  - ۷- شرح اضافی برای هر گونه تغییر احتمالی ( انحرافات، شکایات و غیره )
  - ۸- مدارک بازرسی و کنترل ادواری یا کنترل های پایداری ( در صورت انجام این کنترلها ).
  - ۹- مدارک بسته بندی سری ساخت
- در هنگام بسته بندی سری ساخت باید مواد و اشیا اضافی از محوطه خارج شوند. در حین بسته بندی یک سری یا قسمتی از آن باید اطلاعات لازم به شرح ذیل در فرم مخصوص ثبت شود:
- ۹-۱- نام محصول، شماره سری، مقدار سری، تاریخ ساخت و مصرف در بالای صفحه.
  - ۹-۲- تاریخ شروع و پایان بسته بندی و تعداد افراد مجری با ذکر نام یا کد آنها.
  - ۹-۳- نام سرپرست یا مسئول تیم بسته بندی.
  - ۹-۴- شرح کنترل ها.
  - ۹-۵- نمونه بسته بندی بدون دارو یا با دارو با تاریخ ساخت و مصرف و شماره سری ساخت ( ذکر تاریخ ساخت الزامی نمی باشد ).

۹-۶- درج مشکلات حین کار از قبیل رطوبت هوا، نور، قطع برق و غیره.

۹-۷- میزان ضایعات و کسری ساخت و میزان تحویلی به انبار.

### ۳-۶ - مدارک آزمایشها

آزمایشگاه کنترل کیفی باید مدارک آزمایشهای مواد اولیه، حین تولید، محصول نهایی و پایداری ادواری را در ۳ نسخه تهیه کرده و یک نسخه را در بایگانی آزمایشگاه تا یک سال بعد از تاریخ مصرف نگهداری نماید. سایر نسخ مدارک باید به بایگانی مسئول فنی و مدیر تولید تحویل داده شوند. مدارک باید دارای نام ماده یا داروی مورد آزمایش، شماره سری ساخت، تاریخ ساخت ماده یا دارو، تاریخ مصرف و تاریخ آزمایش باشند. کلیه موارد مندرج در دستورالعمل آزمایش یا مندرجات فارماکوپه باید کنترل و ثبت شده باشند و به محدوده قابل قبول اشاره نمایند. نظریه واضح آزمایشگاه با مهر و امضا مدیر Q.C. و نام آزمایش کننده باید در پایین هر

تهیه و تنظیم: معاونت برنامه ریزی اداره کل فرآورده های طبیعی، سنتی و مکمل

برگ کنترل موجود باشد. هر برگ کنترل باید دارای شماره آزمایش باشد. آزمایشهای نهایی داروها و مواد اولیه باید دارای تایید مسئول فنی باشند.

#### ۴-۶ - مدارک متفرقه:

در سیستم اسناد و مدارک باید دستورالعمل های کنترل و سوابق رسیدگی موجود باشد. این دستورالعمل ها و سوابق عبارتند

از:

- ۱- ارزیابی دستگاههای سنجش مثل ترازو، اسپکتروفتومتر، pH متر و غیره
- ۲- نحوه تنظیم ترازوها و دستگاهها با بکارگیری استاندارد ( کالیبره کردن )
- ۳- مسائل آموزشی، بهداشتی و فنی پرسنل
- ۴- کنترل حشرات و حیوانات ( سم پاشی، طعمه گذاری، دستگاههای الکترونیکی و صوتی )
- ۵- نحوه رسیدگی به شکایات و سوابق شکایتی داروها
- ۶- روش جمع آوری محصولات معیوب ( RECALL ) بطور موردی
- ۷- روش جمع آوری محصول از مناطق مختلف برای بررسی پایداری ( RECALL ) به طور موردی
- ۸- روش جمع آوری محصول از مناطق مختلف جهت بررسی اثر آب و هوای مختلف در محصول ( PMS ) بطور مداوم.

#### ۵-۶ - شرح وظایف پرسنل کلیدی در سیستم اسناد و مدارک:

شرح وظایف پرسنل کلیدی و سایر پرسنل مجری باید بطور اختصار و مکتوب موجود و در اختیار مسئولین قرار بگیرد.

#### الف - خلاصه وظایف مسئول فنی عبارتست از:

- ۱- نظارت روزانه بر امر نظافت، موجودی مواد و شرایط حرارتی و رطوبتی انبارها.
- ۲- نظارت بر امور کمی و کیفی تولید و بسته بندی بطور روزانه.
- ۳- نظارت بر امور کنترل و آزمایشها.
- ۴- نظارت بر امور بهداشتی کارخانه.
- ۵- نظارت بر امور سفارشات مواد اولیه.
- ۶- نظارت بر امور برنامه ریزی تولید.
- ۷- مطالعه و امضا نتایج آزمایشها و صدور دستور قبول یا مردود نمودن ماده یا کالا.
- ۸- تهیه برنامه آموزشی لازم برای پرسنل.
- ۹- بازرسی داخلی.
- ۱۰- بررسی روش ها، دستورالعمل ها و شرح وظایف افراد.
- ۱۱- کنترل ارزیابی ها در دستگاههای دقیق.
- ۱۲- نظارت بر علل شکایات و پیگیری.

#### ب - خلاصه وظایف مدیر تولید عبارتست از:

- ۱- نظارت بر تهیه و ارسال برگ درخواست مواد اولیه.
- تهیه و تنظیم: معاونت برنامه ریزی اداره کل فرآورده های طبیعی، سنتی و مکمل

- ۲- نظارت بر توزین ها و مراحل تولید.
- ۳- نظارت بر تنظیم دستگاههای تولید به کمک گروه فنی.
- ۴- بازرنگری روش های ساخت.
- ۵- نظارت بر GMP و شرایط کار در محل تولید.
- ۶- تهیه گزارش ماهانه و هفتگی تولید و Batch Record.

#### ج - خلاصه وظایف مدیر آزمایشگاه عبارتست از:

- ۱- نظارت بر کنترل مواد اولیه و مواد ساخته شده.
- ۲- نظارت بر کنترل های حین تولید.
- ۳- صدور برگ آزمایش نهایی.
- ۴- نظارت بر سیستم بایگانی.
- ۵- نظارت بر آزمایشهای پایداری.
- ۶- بازرنگری روش ها و تهیه کتب و رفرانس های جدید.
- ۷- نظارت بر ارزیابی دستگاهها.
- ۸- آموزش.

#### ۷) روشها و دستورالعملها در جی ام پی:

کلیه روشها و دستورالعملهای اجرایی باید مطابق رفرانس های معتبر تنظیم و بصورت مدون تهیه و به تایید مسئول فنی برسند. این روش ها باید در اختیار مسئولین اجرایی قرار گیرند.

#### ۸) بهداشت و نظافت:

- ۱- محوطه بیرون کارخانه باید تمیز و عاری از مواد آلاینده بوده و در باغچه ها از کود حیوانی استفاده نشود.
- ۲- استفاده از گیاهان ریشه دار و گلدان های محتوی خاک در محوطه انبار، تولید، بسته بندی و آزمایشگاه مجاز نیست.
- ۳- کارکنان می باید در رختکن عمومی کارخانه، روپوش و کفش کار پوشیده و جهت ورود به قسمت های تولید و بسته بندی مجددا تعویض روپوش نموده و بعد از عبور از Bench تعویض کفش نمایند و رفت و آمد در محوطه تولید و بسته بندی با پوشش و کفش مخصوص تولید امکان پذیر می باشد. کلیه افراد متفرقه و بازدیدکنندگان نیز ملزم به استفاده از کفش و روپوش بخش می باشند.
- ۴- توالت ها، دست شویی و حمام و شیرآلات مربوطه باید روزی یکبار بعد از شستشو با آب یا مواد شوینده با محلول مناسب، ضدعفونی شوند.
- ۵- محل آشپزخانه و رستوران باید هفته ای یکبار با مواد ضد میکرب تمیز شوند.
- ۶- افرادی که در معاینات پزشکی آلودگی میکربی یا انگلی داشته اند باید به مرخصی رفته و بعد از معالجه دوباره آزمایش شوند ( مدارک معالجات باید در پرونده کارگر یا کارمند موجود باشد ). برای بعضی از بیماری های مسری لازم است که کلیه افراد خانواده معالجه شوند.
- ۷- ورود خوردنی، آشامیدنی و اشیا شخصی به انبارها، تولید و بسته بندی ممنوع است.

تهیه و تنظیم: معاونت برنامه ریزی اداره کل فرآورده های طبیعی، سنتی و مکمل

- ۸- از تماس دست با داروی باز ( پودر، گرانول، قطعات گیاه و غیره ) باید اجتناب بورزند. افرادی که شیشه ها را در خط پر کردن می گذارند یا با دست واشر گذاری می کنند باید از دستکش مناسب تمیز و ضدعفونی شده استفاده نمایند.
- ۹- وسایل شستن دست از قبیل صابون مایع و محلول های ضدعفونی دست باید در دست شویی ها به مقدار کافی موجود باشد.
- ۱۰- در کلیه قسمت ها سطل های زباله باید دارای درب باشند و در داخل سطل از کیسه زباله استفاده شود تا سطل آلوده نگردد.
- ۱۱- استفاده از جارو، دستمال گردگیری و وسایل نظافت سرویس های بهداشتی و آشپزخانه در مناطق دیگر ممنوع است.

#### ۹) کالیبره کردن و تنظیم دستگاهها:

کلیه ترازوها، دستگاههای اندازه گیری pH، وسایل سنجش و غیره باید با استانداردهای مشخص تنظیم و کالیبره شوند و بطور متناوب این برنامه تکرار گردد. کارت کالیبراسیون باید روی هر دستگاه نصب گردد.

#### ۱۰) ارزیابی وسایل و شرایط کار:

جهت اطمینان از صحت دستگاهها با توجه به دستورالعمل های VALIDATION، دستگاه مربوطه و محل باید ارزیابی شده و مدارک بایگانی گردد.

#### ۱۱) آموزش:

آموزش عملی و تئوری پرسنل از وظایف مسئولین کلیدی بوده و مدارک آموزش آنها باید نگهداری گردند.

#### ۱۲) بازرسی داخلی:

مسئول فنی شخصا یا بوسیله نمایندگان خود باید روزانه کلیه قسمت ها را بازرسی نموده و مدارک مشاهدات و اقدامات انجام شده در بایگانی مسئول فنی قرار بگیرد.

#### ۱۳) کنترل های پایداری و بررسی کیفیت در بازار:

به منظور تعیین تاریخ مصرف و بررسی کیفیت فرآورده انجام آزمایشهای ذیل ضروری است.

الف - آزمایشهای تسریع شده در ۴۰ درجه سانتی گراد و حدود ۷۵٪ رطوبت بمدت ۳-۶ ماه.

ب - آزمایشهای دراز مدت روی ۳ نمونه بایگانی در شرایط عادی.

ج - کنترل های فیزیکی روی کلیه نمونه های بایگانی هر ۳ ماه و آزمایشهای شیمیایی و میکروبی هر ۶ ماه بطور

راندوم.

#### ۱۴) رسیدگی به شکایات مصرف کنندگان:

در این مورد می باید نمونه مورد شکایت و نمونه همان سری از نمونه های بایگانی کارخانه و در صورت امکان نمونه همان سری از بازار جمع آوری و در آزمایشگاههای معتبر آزمایش شوند. در صورت اشکال باید شرکت نسبت به جمع آوری از بازار دارویی اقدام و مدارک لازم در بایگانی کارخانه نگهداری شود.

تهیه و تنظیم: معاونت برنامه ریزی اداره کل فرآورده های طبیعی، سنتی و مکمل