



عملیات صحیح ساخت

(GMP)

راهنمای تضمین کیفیت داروسازی



دکتر علی اصغر صفری فرد (PhD)

Management & GXP

(GMP, GLP, GSP/GDP, Cleanroom)



بهترین سلام ها و درودهای خداوند، فرشتگان، عرفا و صلحا

تقدیم به روح مطهر خواجه دو عالم، حضرت رسول اعظم (ص) و خاندان گرانقدرش (ع)



عملیات صحیح ساخت

(GMP)

راهنمای تضمین کیفیت داروسازی

دکتر علی اصغر صفری فرد (PhD)

نویسنده، مشاور و مدرس

Management & GXP

(GMP, GLP, GSP/GDP, Cleanroom)



09122137144

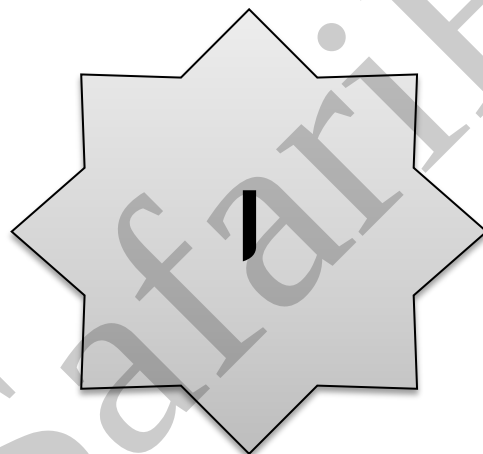
www.linkedin.com/in/drsafarifard

فصل اول: مقدمه‌ای بر GMP، تعریف، هدف و پیشینه تاریخی	۵
فصل دوم: اصول و اجزای اصلی GMP	۸
فصل سوم: چارچوب‌های نظارتی جهانی و تفاوت‌های کلیدی (WHO، EMA، FDA و غیره)	۱۳
فصل چهارم: پیاده‌سازی و عملیاتی‌سازی GMP در تولید دارو	۱۹
فصل پنجم: چالش‌های رایج انطباق با GMP و راهبردهای غلبه بر آن‌ها	۲۷
فصل ششم: نمونه‌های موردی از نقض GMP و درس‌های آموخته‌شده	۳۵
فصل هفتم: روندها و تحولات اخیر در GMP	۴۰

عملیات صحیح ساخت^۱ (GMP) در صنعت داروسازی: یک راهنمای جامع

عملیات صحیح ساخت (GMP) سیستمی از مقررات و دستورالعمل‌ها است که تضمین می‌کند محصولات دارویی به طور مداوم مطابق با استانداردهای کیفی تولید و کنترل می‌شوند. GMP بخش کلیدی تضمین کیفیت دارویی است که با هدف جلوگیری از آسیب به بیماران با تضمین ایمنی، کیفیت و اثربخشی داروها انجام می‌گردد. این متن، مروری آموزشی بر GMP برای متخصصان داروسازی و رشته‌های مرتبط ارائه می‌دهد که تعریف، اصول اساسی، چارچوب‌های نظارتی جهانی، پیاده‌سازی آن در داروسازی صنعتی، چالش‌های رایج انطباق، مطالعات موردی شکست‌های GMP و روندهای اخیر شکل‌دهنده تکامل آن را شامل می‌گردد.

¹ Good Manufacturing Practice



مقدمه‌ای بر GMP

تعریف، هدف و پیشینه تاریخی

❖ مقدمه‌ای بر GMP: تعریف، هدف و پیشینه تاریخی

✓ تعریف و هدف

عملیات صحیح ساخت (GMP) به مجموعه‌ای از دستورالعمل‌های اعمال شده توسط نهادهای نظارتی^۱ برای کنترل هر جنبه از تولید دارو اشاره دارد. پایبندی به GMP تضمین می‌کند که محصولات دارویی "هویت"^۲، قدرت^۳، کیفیت^۴ و خلوص^۵ را که ادعا می‌کنند دارا هستند، داشته باشند.

در عمل، GMP از تولیدکنندگان می‌خواهد که سیستم‌های مدیریت کیفیت^۶ قوی را پیاده‌سازی کنند، مواد اولیه با کیفیت بالا را تهیه نمایند، دستورالعمل‌های اجرایی استاندارد^۷ (SOP) واضح و روشنی ایجاد کنند، هرگونه انحراف^۸ را بررسی نمایند و آزمایشگاه‌های قابل اعتمادی را حفظ کنند.

هدف کلی، ایجاد کیفیت در محصول در هر مرحله است - کیفیت از طریق طراحی^۹ - نه تلاش برای آزمایش کیفیت در محصول پس از تولید. این به معنای کنترل محیط و فرآیند تولید است تا هر دسته یا بچ^{۱۰} داروی تولیدی به طور دائمی برای بیماران ایمن و مؤثر باشد.

در نهایت، هدف اصلی GMP جلوگیری از آسیب به مصرف‌کننده نهایی است که با اطمینان از عاری بودن محصولات از آلودگی، سازگاری در تولید^{۱۱}، داشتن فرآیندهای مستند و تولید توسط پرسنل آموزش دیده همراه است.

¹ Regulatory Agencies

² Identity

³ Strength

⁴ Quality

⁵ Purity

⁶ Quality Management Systems

⁷ Standard Operating Procedures

⁸ Deviation

⁹ Quality by Design

¹⁰ Batch

¹¹ Consistent in Manufacturing

مبانی مدرن GMP در پاسخ به تراژدی‌های بهداشت عمومی ناشی از شیوه‌های تولید ضعیف پدید آمد. یکی از نقاط عطف اولیه، فاجعه سولفاتiazول^۱ در سال ۱۹۴۱ بود که در آن قرص آنتی‌بیوتیک به طور تصادفی با داروی فنوباریتال^۲ آلوده شد و منجر به بیش از ۳۰۰ مسمومیت و مرگ گردید. تحقیقات سازمان غذا و داروی^۳ آمریکا (FDA) در مورد آن حادثه، شکست‌های کنترلی شدیدی را آشکار کرد و این نهاد نظارتی را بر آن داشت تا کنترل‌های تولید سخت‌گیرانه‌ای - اساساً اولین الزامات GMP - را در سراسر این صنعت اعمال کند.

یکی دیگر از رویدادهای محوری، فاجعه تالیدومید^۴ در اواخر دهه ۱۹۵۰ و اوایل دهه ۱۹۶۰ بود، جایی که یک داروی آرام‌بخش که به خوبی آزمایش نشده بود، باعث نقص مادرزادی در هزاران نوزاد در سراسر جهان گردید. پس از آن، قوانین دارویی مورد بازنگری قرار گرفتند: اصلاحات کفاور-هریس^۵ ایالات متحده در سال ۱۹۶۲ نه تنها اثبات اثربخشی داروهای جدید را الزامی کرد، بلکه تولیدکنندگان را ملزم به رعایت عملیات صحیح ساخت (GMP) به عنوان شرط تأیید محصول کرد.

سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) اولین مقررات رسمی GMP برای داروها را در سال ۱۹۶۳ صادر نمود که بعداً تا سال ۱۹۷۸ به صورت مقررات الزام‌آور تدوین شدند. در سال ۱۹۶۸ سازمان بهداشت جهانی (WHO) اولین پیش‌نویس دستورالعمل‌های GMP خود را منتشر کرد که در سال ۱۹۶۹ توسط مجمع جهانی بهداشت به عنوان بخشی از طرح صدور گواهینامه WHO برای تسهیل استانداردهای کیفیت جهانی تصویب گردید.

از آن زمان، الزامات GMP (با به‌روزرسانی‌های مداوم) در قوانین یا دستورالعمل‌های بیش از ۱۰۰ کشور گنجانده شده است. امروزه GMP سنگ بنای مقررات دارویی در سراسر جهان را تشکیل می‌دهد و تضمین می‌کند که هیچ دارویی بدون رعایت حداقل استانداردهای کیفیت و ایمنی تعیین‌شده توسط نهادهای نظارتی^۶ به دست بیماران نمی‌رسد.

¹ Sulfathiazole

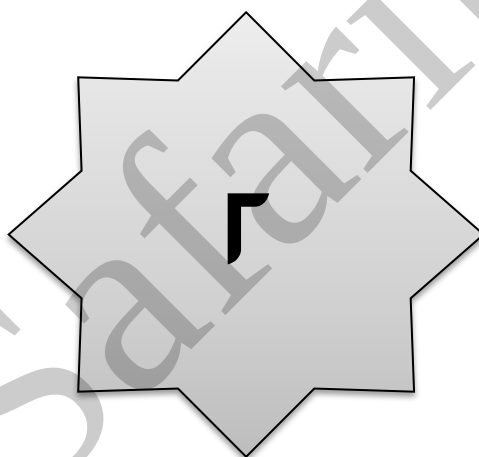
² Phenobarbital

³ Food and Drug Administration

⁴ Thalidomide

⁵ Kefauver-Harris

⁶ Regulatory Authorities



اصول و اجزای اصلی GMP

❖ اصول و اجزای اصلی GMP

دستورالعمل‌های GMP در سطح جهانی مجموعه‌ای از اصول اساسی را به اشتراک می‌گذارند که شامل تمام جنبه‌های تولید دارو و کنترل کیفیت می‌شود. این اصول را می‌توان به شرح زیر خلاصه کرد:

✓ سیستم مدیریت کیفیت

یک سیستم مدیریت کیفیت^۱ (QMS) قوی باید بر تولید نظارت داشته باشد. تولیدکنندگان باید سیستم‌های رسمی کنترل را ایجاد کنند که همه چیز را از مواد اولیه ورودی گرفته تا آزمایش محصول نهایی را پوشش دهد.

✓ پرسنل و آموزش

تمام پرسنل باید واجد شرایط بوده و به اندازه کافی برای نقش خود آموزش دیده باشند. باید مسئولیت‌های واضحی برای هر کارمند تعریف شود. رویه‌های خوب، بهداشت و نظافت را الزامی می‌کنند - کارمندان باید بهداشت فردی دقیقی را رعایت نمایند و لباس‌های محافظ مناسب بپوشند تا از آلودگی محصول جلوگیری شود. برنامه‌های آموزشی مداوم برای به‌روز نگه داشتن کارکنان در مورد رویه‌ها و انتظارات نهادهای نظارتی^۲ ضروری است.

✓ تاسیسات و تجهیزات

تاسیسات تولیدی باید به درستی طراحی و نگهداری شوند تا نظافت و تمیزی محیط کاری، همچنین تولید منظم را تسهیل کنند. مکان‌ها باید شرایط محیطی کنترل‌شده (مانند دما، رطوبت و فیلتراسیون هوا) را به طور درست داشته باشند تا از آلودگی متقابل^۳ محصولات جلوگیری گردد. تجهیزات باید به خوبی طراحی، کالیبره و تمیز شوند. ملزوماتی مانند آب، هوا و گازهایی که با محصولات در تماس هستند باید از کیفیت مناسبی برخوردار باشند. به طور کلی، محیط فیزیکی باید از عملیات مداوم و بدون آلودگی پشتیبانی کند.

^۱ Quality Management System

^۲ Regulatory Expectations

^۳ Cross Contamination

✓ مستندسازی و سوابق

عملیات صحیح مستندسازی^۱ (GDP) یکی از اصول اساسی GMP است. هر مرحله از فرآیند تولید باید به‌طور واضح و در زمان واقعی، مستندسازی شود تا ثابت گردد که تمام رویه‌های مورد نیاز رعایت شده‌اند. این شامل حفظ دستورالعمل‌های اجرایی استاندارد (SOPs)، سوابق بچ تولیدی^۲، سوابق آزمایشگاهی، گزارش‌های مربوط به عملیات تمیزکاری تجهیزات و استفاده از آن‌ها و سوابق توزیع می‌شود. اسناد باید به زبانی واضح و بدون ابهام نوشته شوند و برای مواردی مانند ممیزی و بازرسی به راحتی در دسترس باشند. سوابق کامل و قابل‌ردیابی که امکان مشاهده تاریخچه هر بچ محصول تولیدی را فراهم می‌کند - در صورت نیاز اموری مانند انجام تحقیقات و فراخوان‌ها^۳ را تسهیل می‌کنند.

✓ کنترل‌های تولید و معتبرسازی فرآیند^۴

فرآیندهای تولید باید به خوبی تعریف و معتبرسازی شوند تا به‌طور مداوم محصولاتی مطابق با مشخصات کیفی تولید کنند. فرآیندهای حیاتی (مانند فیلتراسیون استریل یا فشردن قرص^۵) نیاز به مطالعات معتبرسازی دارند تا نشان دهند که به‌طور قابل اعتمادی نتایج مورد انتظار را به دست می‌آورند. هرگونه تغییر در فرآیندها^۶ باید به‌طور رسمی^۷ ارزیابی و در صورت لزوم معتبرسازی شود تا اطمینان حاصل گردد که بر کیفیت محصول تأثیر منفی نمی‌گذارد. در طول تولید روتین، کنترل‌های حین فرآیند^۸ (مانند نظارت و مانیتورینگ محیطی، نمونه‌برداری و بررسی تجهیزات) تضمین می‌کنند که فرآیند در حالت کنترل باقی می‌ماند.

¹ Good Documentation Practices

² Batch Manufacturing Records

³ Recalls

⁴ Process Validation

⁵ Tablet Compression

⁶ Changes to Processes

⁷ Formally

⁸ in-process controls

✓ کنترل کیفیت و تست‌های آزمایشگاهی

عملیات صحیح ساخت (GMP) به یک آزمایشگاه کنترل کیفیت^۱ (QC) مستقل نیاز دارد تا مواد اولیه، مواد در حال تولید و محصولات نهایی را آزمایش کند. محصولات باید قبل از عرضه، تمام آزمایش‌های مشخص شده (مانند قدرت، خلوص، انحلال^۲، استریل بودن) را با موفقیت پشت سر بگذارند. باید از روش‌های تحلیلی^۳ قابل اعتماد و ابزارهای کالیبره شده مناسب استفاده شود. اگر هر یک تولیدی از محصولات، مطابق مشخصات^۴ نباشد یا انحرافات^۵ وجود داشته باشد، باید تحقیقات کاملی برای یافتن علت اصلی^۶ و جلوگیری از تکرار آن انجام گردد. واحد کنترل کیفیت همچنین نمونه‌های ذخیره را نگهداری می‌کند و اغلب آزمایش‌های پایداری^۷ را مدیریت می‌نماید تا اطمینان حاصل شود که محصولات در طول عمر مفید^۸ خود در محدوده مشخصات باقی می‌مانند.

✓ بهداشت و پاکیزگی

یک منطقه تولیدی تمیز و بهداشتی ضروری است. دستورالعمل‌های اجرایی استاندارد مکتوب باید برنامه‌های نظافت تجهیزات و تأسیسات را شرح دهند و این دستورالعمل‌ها باید با دقت رعایت شوند. معتبرسازی عملیات نظافت برای تجهیزات حیاتی، انجام می‌شود تا اطمینان حاصل گردد که هیچ‌گونه باقیمانده یا آلودگی بین بیج‌های تولیدی منتقل نمی‌شود. بهداشت مناسب شامل کنترل آفات، جابه‌جایی صحیح زباله و نظارت بر محیط کاری (به‌ویژه مناطق تولید استریل) برای تشخیص هرگونه آلودگی میکروبی یا ذرات معلق است.

¹ Quality Control

² Dissolution

³ Reliable Analytical Methods

⁴ Specifications

⁵ Deviations

⁶ Root Cause

⁷ Stability Testing

⁸ Shelf Life

✓ ممیزی‌ها و بهبود مستمر

عملیات صحیح ساخت (GMP) ایستا نیست - تولیدکنندگان باید ممیزی‌های داخلی^۱ (خودبازرسی^۲) منظمی را برای ارزیابی انطباق و شناسایی زمینه‌های بهبود انجام دهند. هرگونه نقص^۳ مشاهده شده از طریق اقدامات اصلاحی و پیشگیرانه^۴ (CAPA) برطرف می‌شود. علاوه بر این، نهادهای نظارتی ممکن است بازرسی‌های دوره‌ای^۵ را برای تأیید انطباق^۶ انجام دهند.

فرهنگ بهبود مستمر^۷ تشویق می‌شود، به این معنی که شرکت‌ها به طور مداوم به دنبال بهبود کیفیت محصول و کارایی فرآیند فراتر از حداقل الزامات GMP هستند. در واقع واژه c - current در واژه cGMP بر استفاده از فن‌آوری‌های مدرن و سیستم‌های به‌روز برای بهبود کیفیت در هر کجا که ممکن باشد تأکید دارد.

زیربنای همه این اصول، این ایده است که کیفیت باید در هر مرحله در محصول گنجانده شود، نه این‌که فقط در محصول نهایی آزمایش شود. فلسفه راهنمای GMP این است که با کنترل افراد، محل‌ها، فرآیندها و محصولات، (که گاهی اوقات 5P نامیده می‌شود: افراد^۸، محل‌ها^۹، فرآیندها^{۱۰}، محصولات^{۱۱} و رویه‌ها^{۱۲}) یا دستورالعمل‌های مکتوب^{۱۳}) تولیدکننده خطراتی مانند اشتباه، آلودگی یا خطاهایی را که می‌تواند ایمنی بیمار را به خطر بیندازد، به حداقل می‌رساند. به طور خلاصه، GMP یک رویکرد جامع است که کل چرخه عمر تولید^{۱۴} را پوشش می‌دهد و تضمین می‌کند که هر بچ تولیدی از داروها تحت استانداردهای بالای کیفیت و ثبات تولید می‌شوند.

¹ Internal Audits

² Self Inspection

³ Deficiencies

⁴ Corrective and Preventive Actions

⁵ Periodic Inspectionsto

⁶ Compliance

⁷ Continuous Improvement

⁸ People

⁹ Premise

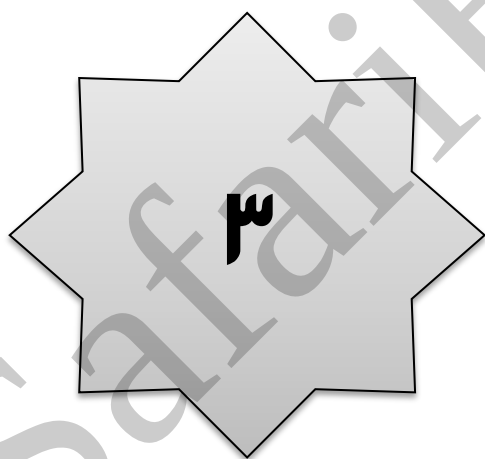
¹⁰ Processes

¹¹ Products

¹² Procedures

¹³ Paperwork

¹⁴ The Entire Production Lifecycle



چارچوب‌های نظارتی جهانی و تفاوت‌های کلیدی
(WHO، EMA، FDA و غیره)

❖ چارچوب‌های نظارتی جهانی و تفاوت‌های کلیدی (WHO، EMA، FDA و غیره)

در حالی که اصول GMP اساساً در سراسر جهان مشابه هستند، چارچوب‌ها و اصطلاحات نظارتی می‌توانند بین مناطق مختلف متفاوت باشند. نهادهای نظارتی اصلی مانند سازمان غذا و داروی ایالات متحده^۱ (FDA)، آژانس دارویی اروپا^۲ (EMA) و سازمان جهانی بهداشت^۳ (WHO) ستون فقرات استانداردهای GMP را در سطح جهان ارائه می‌دهند و چند تفاوت کلیدی وجود دارد که باید به آن‌ها توجه کرد.

✓ ایالات متحده (FDA - cGMP)

در ایالات متحده، الزامات GMP برای داروها به طور قانونی در مجموعه مقررات فدرال^۴ (CFR) تدوین شده است. این مقررات cGMP دارای قدرت قانونی هستند و حداقل الزامات را برای روش‌ها، امکانات و کنترل‌های مورد استفاده در تولید، فرآوری، بسته‌بندی و نگهداری محصولات دارویی مشخص می‌کنند.

سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) همچنین GMP را برای داروهای بیولوژیک و تجهیزات پزشکی اعمال می‌کند (به عنوان مثال 21 CFR Part 820 برای دستگاه‌ها). یکی از ویژگی‌های متمایز سیستم FDA تأکید آن بر شیوه‌های به‌روز و مبتنی بر علم و سیستم‌های الکترونیکی است - به عنوان مثال 21 CFR Part 11 الزاماتی را برای سوابق و امضاهای الکترونیکی تعیین می‌کند تا از یکپارچگی داده‌ها و قابلیت ردیابی در سیستم‌های دیجیتال اطمینان حاصل شود.

بازرسی‌های FDA معمولاً بدون اطلاع قبلی انجام می‌شوند و می‌توانند در هر زمانی رخ دهند و به‌شدت بر مستندات و انطباق با رویه‌های واقعی تمرکز دارند. FDA از تولیدکنندگان انتظار دارد که از فن‌آوری‌ها و سیستم‌های به‌روز (cGMP) استفاده کنند و تا زمانی که شرکت بتواند انطباق و کنترل مداوم فرآیندهای خود را نشان دهد، انعطاف‌پذیری در نحوه برآورده کردن الزامات را برای شرکت‌ها فراهم می‌نماید. عدم رعایت این قوانین

¹ Food and Drug Administration

² European Medicines Agency

³ World Health Organization

⁴ Code of Federal Regulations

در ایالات متحده می‌تواند منجر به ارسال نامه‌های هشدار، توقیف محصول، فراخوان یا تعطیلی کارخانه شود، زیرا توزیع دارویی که مطابق با cGMP ساخته نشده باشد توزیع یک محصول تقلبی و نقض قانون فدرال محسوب می‌گردد.

✓ اتحادیه اروپا (EU - EMA) و نهادهای نظارت ملی)

در اروپا، دستورالعمل‌های GMP از طریق EudraLex Volume 4 - مجموعه‌ای از قوانین و دستورالعمل‌های GMP منتشر شده توسط کمیسیون اروپا - استانداردسازی می‌شوند. این دستورالعمل‌ها توسط نهادهای نظارتی کشورهای عضو اتحادیه اروپا تحت هماهنگی آژانس دارویی اروپا (EMA) استفاده می‌شوند. راهنمای GMP اتحادیه اروپا، یک چارچوب اصلی (بخش اول برای داروهای نهایی، بخش دوم برای مواد مؤثر دارویی و غیره) و ضمیمه‌هایی که الزامات اضافی را برای انواع خاص محصولات یا فرآورده‌ها (به عنوان مثال، پیوست ۱ برای محصولات استریل، پیوست ۲ برای محصولات بیولوژیکی و غیره) ارائه می‌دهند.

یکی از تفاوت‌های قابل توجه در سیستم اتحادیه اروپا، نقش شخص واجد شرایط^۱ (QP) است: هر بچ تولیدی از محصولات دارویی قبل از عرضه به بازار باید توسط یک شخص واجد شرایط - یک متخصص آموزش دیده و ثبت شده^۲ (اغلب یک داروساز یا شیمیدان) - تأیید شود. شخص واجد شرایط (QP) تضمین می‌کند که این بسته مطابق با GMP و مجوز بازاریابی^۳ تولید و آزمایش شده است. این پاسخگویی فردی^۴ جنبه منحصر به فرد GMP اتحادیه اروپا است، در حالی که ایالات متحده به واحد کیفیت شرکت به عنوان یک کل و واحد نظارتی متکی است تا یک فرد دارای مجوز که بچ‌های تولیدی را آزاد و ریلیز^۵ می‌کند.

مقامات نظارتی اتحادیه اروپا معمولاً بازرسی‌های معمول GMP را بر اساس برنامه مبتنی بر ریسک^۶ انجام می‌دهند (به عنوان مثال، هر ۲ تا ۳ سال برای تولیدکنندگان پرخطر) و شرکت‌ها باید مجوز تولید را حفظ کنند.

¹ Qualified Person

² Registered

³ Marketing Authorization

⁴ Individual Accountability

⁵ Release

⁶ Risk-Based Schedule

استانداردهای GMP اتحادیه اروپا و ایالات متحده تا حد زیادی از نظر هدف معادل هستند و توافق‌نامه‌های شناسایی متقابل وجود دارد به طوری که بازرسان FDA و اتحادیه اروپا می‌توانند در بسیاری از موارد به یافته‌های بازرسی یکدیگر اعتماد نمایند. با این حال، در برخی موارد خاص تفاوت‌هایی وجود دارد - به عنوان مثال، سبک مستندسازی، اصطلاحات خاص و الزامات اضافی اتحادیه اروپا مانند گواهی‌نامه شخص واجد شرایط (QP) و دستورالعمل‌های دقیق‌تر در برخی زمینه‌ها. علی‌رغم این تفاوت‌ها، با توجه به تلاش‌های مداوم برای هماهنگ‌سازی، تولیدکننده‌ای که مطابق با cGMP سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) عمل کند، عموماً اکثر انتظارات GMP اتحادیه اروپا را برآورده خواهد کرد و برعکس.

✓ سازمان جهانی بهداشت (WHO - GMP بین‌المللی)

سازمان جهانی بهداشت دستورالعمل‌های GMP را منتشر می‌نماید که به عنوان یک استاندارد پایه جهانی^۱ عمل می‌کنند، به ویژه برای کشورهایی که در حال ایجاد سیستم‌های نظارتی خود یا برای برنامه‌های تدارکات بین‌المللی هستند.

اولین متن GMP سازمان جهانی بهداشت در سال ۱۹۶۸ تصویب شد و از آن زمان، راهنمایی‌های GMP سازمان بهداشت جهانی توسط بسیاری از کشورها به عنوان مبنایی برای مقررات ملی GMP خود مورد استفاده قرار گرفته است. بیش از ۱۰۰ کشور اصول GMP سازمان جهانی بهداشت را در قانون خود گنجانده‌اند و GMP سازمان جهانی بهداشت همچنین جزئی جدایی‌ناپذیر از طرح صدور گواهی‌نامه سازمان جهانی بهداشت^۲ و برنامه پیش‌صلاحیت^۳ داروها و واکسن‌های خریداری شده توسط آژانس‌های سازمان ملل متحد است.

دستورالعمل‌های GMP سازمان جهانی بهداشت همان اصول اصلی مدیریت کیفیت، بهداشت، معتبرسازی و غیره را پوشش می‌دهند و اغلب منعکس‌کننده محتوای GMP اتحادیه اروپا/FDA هستند (در واقع، از نظر تاریخی،

¹ Global Baseline Standard

² WHO Certification Scheme

³ Prequalification Program

راهنمایی‌های GMP سازمان جهانی بهداشت به‌شدت از دستورالعمل‌های اولیه UK/MHRA و FDA گرفته شده است).

در مناطقی که نظارت نظارتی محلی محدود است، رعایت GMP سازمان جهانی بهداشت (که اغلب از طریق بازرسی‌های سازمان جهانی بهداشت یا سازمان‌های همکار تأیید می‌شود) یک الزام کلیدی برای عرضه دارو به سازمان‌های بین‌المللی یا فراتر از مرزها است. به طور خلاصه، استانداردهای GMP - WHO بین‌المللی با هدف یکپارچه‌سازی و افزایش شیوه‌های کیفی در سطح جهانی اطمینان حاصل می‌کنند که داروهای ضروری حداقل استاندارد کیفی را صرف نظر از محل تولید خود، رعایت می‌نمایند.

✓ سایر چارچوب‌های نظارتی و هماهنگ‌سازی

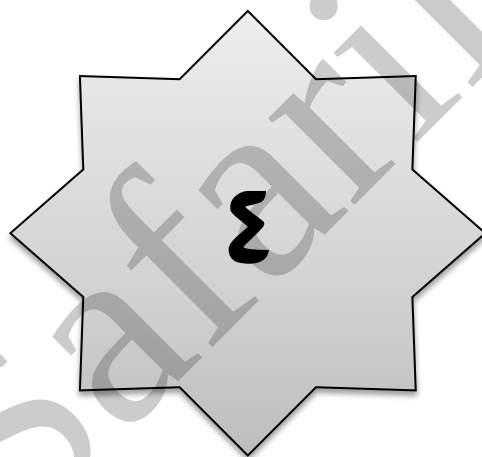
بسیاری از کشورهای دیگر دستورالعمل‌های GMP خود را دارند، اما بیشتر آن‌ها با چارچوب‌های فوق هم‌سو هستند. به عنوان مثال، کانادا، ژاپن، استرالیا، هند، چین و سایر کشورها استانداردهای GMP دارند که به مقدار زیاد از GMP ایالات متحده، اتحادیه اروپا یا WHO (یا ترکیبی از آن‌ها) پیروی می‌کنند. برای کاهش تکرار و ترویج هماهنگی، تلاش‌های هماهنگ‌سازی بین‌المللی در عرصه GMP قابل توجه است. طرح همکاری بازرسی دارویی^۱ (PIC/S) که در سال ۱۹۷۰ تأسیس شد، یک توافق همکاری بین ده‌ها مرجع نظارتی در سراسر جهان است تا بازرسی‌های GMP را به طور متقابل به رسمیت بشناسند و استانداردهای GMP را هم‌سو کنند.

طرح همکاری بازرسی دارویی (PIC/S) یک راهنمای GMP منتشر می‌کند که بسیار نزدیک به راهنمای GMP اتحادیه اروپا است و عضویت در PIC/S نشان می‌دهد که بازرسان و قوانین GMP یک کشور از استاندارد بالایی برخوردار هستند. به همین ترتیب، شورای بین‌المللی هماهنگ‌سازی^۲ (ICH) دستورالعمل‌هایی را تدوین کرده است که مکمل GMP هستند - برای مثال ICH Q7 یک راهنمای GMP پذیرفته‌شده جهانی برای مواد مؤثره دارویی

^۱ Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme

^۲ International Council for Harmonisation

است و ICH Q10 بهترین شیوه‌ها را برای سیستم‌های کیفیت دارویی (که به عملیاتی کردن اصول GMP در شرکت‌ها کمک می‌کند) شرح می‌دهد. دستورالعمل اخیر ICH با عنوان Q13 در مورد تولید مداوم (که در سال ۲۰۲۲ نهایی شد) رویکردی هماهنگ برای پذیرش نظارتی فن‌آوری پیشرفته تولید در مناطق مختلف ارائه می‌دهد. به طور کلی، از طریق PIC/S و ICH و توافق‌نامه‌های مختلف شناسایی متقابل، روند جهانی به سمت هم‌گرایی استانداردهای GMP بوده است، به طوری که دارویی که تحت GMP در یک بازار اصلی ساخته می‌شود، می‌تواند در بازار دیگری نیز به همین صورت شناخته شود. با این حال، تولیدکنندگان هنوز باید به تفاوت‌های منطقه‌ای (به عنوان مثال جزئیات در اسناد، انتظارات برای آزمایش‌های خاص یا مقررات قانونی محلی) توجه داشته باشند و از انطباق با الزامات GMP هر بازاری که در آن ارائه خدمت می‌کنند، اطمینان حاصل نمایند.



پیاده‌سازی و عملیاتی‌سازی GMP در تولید دارو

❖ پیاده‌سازی و عملیاتی‌سازی GMP در تولید دارو

تبدیل مقررات GMP به رویه‌های روزمره، نیازمند تعهد گسترده شرکت به کیفیت و سیستم‌های عملیاتی با طراحی خوب است. تولیدکنندگان داروسازی، GMP را از طریق یک سیستم کیفیت دارویی^۱ (PQS) اجرا می‌کنند که تمام اصول GMP را در فرآیندهای سازمانی خود ادغام می‌نماید. جنبه‌های کلیدی عملیاتی کردن GMP عبارتند از:

✓ ایجاد یک سیستم کیفیت قوی

شرکت‌ها باید یک سیستم مدیریت کیفیت رسمی^۲ ایجاد کنند که ساختار سازمانی، فرآیندها و منابع مربوط به کیفیت را تعریف نماید. این شامل تدوین یک دفترچه راهنمای کیفیت^۳، دستورالعمل‌های اجرایی استاندارد (SOP) برای تمام عملیات حیاتی^۴، سیستم‌های کنترل تغییر و انحراف، همچنین فرآیندهای CAPA (اقدام اصلاحی و اقدام پیشگیرانه)^۵ و بررسی عملکرد کیفیت توسط مدیریت می‌شود. واحدهای کیفیت (QA/QC) باید اختیار تأیید یا رد مواد و محصولات و توقف تولید در صورت بروز مشکل را داشته باشد. اجرای مؤثر GMP اغلب با دستورالعمل‌های بین‌المللی مانند ICH Q10 (سیستم کیفیت دارویی) هم‌سو است که ادغام کنترل‌های GMP را در طول چرخه عمر محصول و بهبود مستمر ترویج می‌دهد.

حمایت مدیریت بسیار مهم است. سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) به صراحت خاطرنشان می‌کند که مسئولیت مدیریت با اختیارات اجرایی، ایجاد فرهنگ کیفیتی است که به یکپارچگی داده‌ها ارزش می‌دهد و کارکنان را به گزارش مشکلات و موارد عدم انطباق تشویق می‌کند. در عمل، این بدان معناست که رهبران ارشد منابع مناسبی را به کیفیت اختصاص می‌دهند و انتظار دارند که رعایت الزامات، مسئولیت همه افراد باشد.

¹ Pharmaceutical Quality System

² Formal Quality Management System

³ Quality Manual

⁴ Critical Operations

⁵ Corrective and Preventive Action

✓ آموزش پرسنل و فرهنگ کیفیت

یک عملیات GMP موفق، به افراد بستگی دارد. شرکت‌ها باید از آموزش اولیه و مداوم برای همه کارکنان در مورد اصول GMP و رویه‌های خاص شغلی‌شان اطمینان حاصل کنند. معمولاً کارکنان جدید در بدو استخدام آموزش فشرده GMP و پس از آن آموزش‌های سالانه تکمیلی را دریافت می‌نمایند.

فراتر از آموزش‌های رسمی، شرکت‌ها تلاش می‌کنند تا یک فرهنگ کیفیت^۱ را القاء کنند - جایی که هر کارمند، از اپراتورها گرفته تا مدیریت، متعهد به انجام درست کار است و اهمیت پیروی از دستورالعمل‌های اجرایی استاندارد (SOP) را درک می‌کند. این امر می‌تواند از طریق ارائه مثال‌های مدیریتی، ایجاد انگیزه‌هایی برای بهبود کیفیت، برقراری ارتباطات باز در مورد معیارهای کیفیت و جلوگیری از هرگونه نگرشی که سرعت فرآیند تولید را بر رعایت قوانین ترجیح می‌دهد، تقویت گردد.

هنگامی که یک فرهنگ کیفیت قوی وجود دارد، کارکنان بیشتر احتمال دارد که انحرافات یا مشکلات احتمالی را شناسایی و گزارش کنند که به شناسایی زودهنگام مشکلات کمک می‌نماید.

✓ مستندسازی و اجرای SOP

اجرای GMP به این معنی است که برای هر عملیات یک روش اجرایی مکتوب و مستند وجود داشته، برای هر روش اجرایی نیز شواهدی در سوابق وجود دارد که نشان می‌دهد از آن روش اجرایی پیروی شده است. عملیاتی‌سازی شامل نوشتن دستورالعمل‌های اجرایی استاندارد (SOP) واضح برای تمام فعالیت‌های تولیدی و آزمایشگاهی با استفاده از عملیات صحیح مستندسازی^۲ (GDP) و سپس آموزش کارکنان برای پیروی دقیق از آن SOPها است.

سوابق تولید هر بچ تولیدی هم‌زمان با انجام هر مرحله تکمیل می‌شوند و یک تاریخچه قابل ردیابی از هر بچ ایجاد می‌کنند. در صورت هرگونه انحراف (یک رویداد یا نتیجه غیرمنتظره)، رویه‌های اجرایی مستلزم مستندسازی آن و انجام تحقیقات برای تعیین علت اصلی بروز و تأثیر آن بر کیفیت محصول هستند. تمام این اسناد (SOPها، سوابق

¹ Quality Culture

² Good Documentation Practices

بج تولیدی، سوابق آزمایشگاهی، گزارش‌های تجهیزات، سوابق آموزشی و غیره) تحت سیستم‌های مدیریت اسناد^۱ کنترل می‌شوند تا اطمینان حاصل گردد که فقط ویرایش‌های تأیید شده فعلی^۲ در حال استفاده هستند و سوابق به طور ایمن ذخیره می‌شوند.

بسیاری از شرکت‌ها اکنون از سیستم‌های اسناد الکترونیکی^۳ برای ساده‌سازی این امر استفاده می‌کنند اما آن‌ها نیز باید الزاماتی مانند پشتیبان‌گیری از داده‌ها و غیره را برای اطمینان از قابل اعتماد بودن سوابق رعایت نمایند.

✓ معتبرسازی تأسیسات، تجهیزات و فرآیندها

در عمل، قبل از شروع تولید روتین، تولیدکنندگان فعالیت‌های دقیق صلاحیت‌یابی^۴ و معتبرسازی^۵ را انجام می‌دهند. سیستم‌های تأسیسات (سیستم‌های تهویه مطبوع، سیستم‌های آب، هوای فشرده و غیره) برای عملکرد در محدوده پارامترهای مورد نیاز، تجهیزات تولید نصب شده برای بررسی عملکرد صحیح، همچنین رویه‌های تمیزکاری برای حذف مداوم باقیمانده‌ها، معتبرسازی می‌شوند.

از همه مهم‌تر، خود فرآیندها نیز معتبرسازی می‌شوند: شرکت‌ها چندین بج متوالی را تحت نظارت دقیق، تولید می‌کنند تا نشان دهند که فرآیند می‌تواند به طور مداوم محصولی را مطابق با تمام ویژگی‌های کیفی^۶ تولید نماید. تنها پس از اجرای موفقیت‌آمیز معتبرسازی، یک فرآیند تجاری‌سازی^۷ می‌گردد. حتی پس از معتبرسازی، فرآیندها تحت نظارت مداوم هستند. هرگونه تغییر قابل توجه باعث انجام عملیات معتبرسازی مجدد می‌شود. این رویکرد عملیاتی تضمین می‌کند که کیفیت در طراحی فرآیند گنجانده شده و تولید مداوم در حالت کنترل^۸ باقی می‌ماند.

¹ Document Management Systems

² Current Approved Versions

³ Electronic Documentation Systems

⁴ Qualification

⁵ Qualification and Validation

⁶ Quality Attributes

⁷ Commercialized

⁸ A State of Control

✓ عملیات روتین و کنترل حین فرآیند

تولید روزانه تحت GMP شامل پیروی از فرآیند تعریف شده و نظارت بر آن است. اپراتورها از چک لیست‌ها و دستورالعمل‌های ثبت بچ^۱ برای انجام هر مرحله (اندازه‌گیری مواد تشکیل دهنده، راه‌اندازی دستگاه‌ها و غیره) استفاده می‌کنند و سرپرستان در صورت نیاز مراحل را تأیید می‌نمایند.

بررسی‌های کیفیت حین فرآیند^۲ (IPQC) اجرا می‌شوند - به عنوان مثال بررسی وزن یا سختی قرص در فواصل زمانی در طول فشرده‌سازی یا نظارت محیطی در یک واحد پرکن استریل - تا هرگونه انحراف از مشخصات^۳ را فوراً تشخیص دهند. اگر هر پارامتری از محدوده از پیش تعریف‌شده خارج شود، رویه‌ها یک بررسی و احتمالاً توقف بچ تولیدی را الزامی می‌کنند، زیرا ادامه یک فرآیند بالقوه غیرمنطبق می‌تواند محصول بی‌کیفیت تولید کند.

طرز فکر و نگرش، کنترل پیشگیرانه^۴ است نه واکنشی^۵؛ تا زمانی که آزمایش‌های کیفیت نهایی انجام شود، GMP انتظار دارد که درجه بالایی از اطمینان وجود داشته باشد که بچ تولیدی خوب است زیرا فرآیند در کل به درستی کنترل شده است.

✓ کنترل کیفیت و ترخیص

آزمایشگاه کنترل کیفیت نقش عملیاتی محوری ایفا می‌کند: آزمایش بر روی مواد اولیه (برای اطمینان از مطابقت آن‌ها با مشخصات دارویی یا داخلی^۶) باید قبل از استفاده انجام شود؛ نمونه‌های در حال تولید ممکن است برای ویژگی‌های حیاتی آزمایش شوند و هر سری تولید نهایی قبل از آزادسازی و ترخیص^۷، برای تمام ویژگی‌های کیفی (خلوص، قدرت، استریل بودن و غیره در صورت لزوم) آزمایش می‌شود.

تنها زمانی که واحدهای تضمین کیفیت و کنترل کیفیت (QA/QC) تأیید کنند که یک بچ تولیدشده تمام الزامات را برآورده می‌کند و تمام انحرافات برطرف شده است، می‌توان بچ تولیدی را برای توزیع ترخیص کرد. در اتحادیه

¹ Batch Record Instructions

² In-Process Quality Checks

³ Specifications

⁴ Proactive Control

⁵ Reactive

⁶ Pharmacopeial or in-house Specifications

⁷ Release

اروپا، این جایی است که شخص واجد شرایط (QP) سری تولید را تأیید می‌کند. یک تعداد نمونه از بچ تولید شده اغلب برای مراجعات بعدی نگهداری می‌شود. رویه ترخیص به شدت کنترل می‌گردد زیرا این آخرین نقطه بازرسی برای جلوگیری از رسیدن داروی ناایمن^۱ یا غیراستاندارد به بیماران است.

✓ نظارت، ممیزی و بهبود مستمر

اجرای GMP یک تلاش مداوم است. شرکت‌ها برای ارزیابی وضعیت انطباق خود، ممیزی‌های داخلی منظمی^۲ انجام می‌دهند. با بررسی و چک کردن وضعیت^۳ تاسیسات، شیوه‌های کاری و سوابق با الزامات GMP، هرگونه شکاف^۴ شناسایی شده به سرعت مورد تصحیح قرار می‌گیرد.

شرکت‌ها همچنین تجزیه و تحلیل روند داده‌های فرآیند، انحرافات، شکایات و غیره را انجام می‌دهند تا زمینه‌های بهبود را شناسایی کنند. به عنوان مثال، اگر یک مرحله خاص فرآیند که نیاز به بازنگری داشته باشد، ممکن است باعث آغاز و انجام یک پروژه بهبود فرآیند^۵ شود. علاوه بر این، جلسات بررسی مدیریت^۶ (اغلب سالانه) برای بررسی سلامت کلی سیستم کیفیت - با در نظر گرفتن معیارهایی مانند تعداد انحرافات، وضعیت آموزش، شکایات مشتریان، یافته‌های ممیزی و غیره و تعیین اهداف کیفی برای بهبود، برگزار می‌گردد. تحولات نظارتی پیگیری می‌شوند تا شرکت بتواند شیوه‌های خود را مطابق با دستورالعمل‌های جدید به‌روزرسانی کند (به عنوان مثال گنجاندن راهنمای جدید یکپارچگی داده‌ها^۷ یا الزامات جدید برای نظارت بر زنجیره تأمین). بنابراین، اجرای GMP چرخه‌ای از برنامه‌ریزی، اجرا، بررسی و بهبود است - که شامل ذهنیت بهبود مستمر^۸ می‌شود که خود از انتظارات اصلی GMP است.

¹ Unsafe

² Regular Internal Audits

³ Status – Checking

⁴ Gap

⁵ Process Improvement

⁶ Management Review

⁷ Data Integrity

⁸ Continuous Improvement

✓ استفاده از فن آوری در عملیات GMP

تولیدکنندگان مدرن به طور فزاینده‌ای از فن آوری برای پشتیبانی از انطباق با GMP استفاده می‌کنند. سیستم‌های مدیریت کیفیت الکترونیکی^۱ (eQMS) مستندات، انحرافات، CAPA و تغییر جریان‌های کاری کنترل را به صورت دیجیتالی مدیریت می‌کنند. سیستم‌های اجرای تولید^۲ (MES) و سوابق بچ الکترونیکی، اپراتورها را در مراحل تولید هدایت می‌نمایند و داده‌ها را به صورت بلادرنگ ثبت می‌کنند و خطاها را کاهش می‌دهند. سیستم‌های مدیریت اطلاعات آزمایشگاهی^۳ (LIMS) داده‌های آزمایشگاهی را به‌طور خودکار ردیابی می‌کنند. اتوماسیون و نظارت درون خطی، مانند فن آوری تحلیلی فرآیند^۴ (PAT) برای کنترل دقیق‌تر فرآیندها در زمان واقعی استفاده می‌شود. سیستم‌های کامپیوتری خود مشمول معتبرسازی، برای مثال معتبرسازی سیستم کامپیوتری^۵ (CSV) هستند تا از عملکرد صحیح و ایمن آن‌ها اطمینان حاصل گردد. این فن آوری‌ها در صورت پیاده‌سازی صحیح، می‌توانند با افزایش یکپارچگی داده‌ها، تضمین ثبات فرآیند و ارائه داده‌های غنی‌تر برای تصمیم‌گیری، انطباق را افزایش دهند. مقررات GMP استفاده از فن آوری‌های پیشرفته و به‌روز را - تا زمانی که شرکت‌ها آن‌ها را معتبرسازی و کنترل کنند - برای دستیابی به نتایج با کیفیت بهتر تشویق می‌کند.

به طور خلاصه، عملیاتی کردن GMP به معنای ادغام کیفیت در هر جنبه از عملیات تولید است. این امر مستلزم برنامه‌ریزی جامع، اجرای دقیق دستورالعمل‌های اجرایی استاندارد، نظارت دقیق و فرهنگ سازمانی است که کیفیت را بر میان‌برها^۶ اولویت می‌دهد. وقتی GMP به خوبی انجام شود، به سادگی به راه و روش کاری^۷ برای یک سازمان تبدیل می‌گردد - که منجر به تولید محصولاتی می‌شود که برای استفاده مناسب هستند و از همان اول کار، به صورت درست^۸ تولید می‌شوند.

¹ Electronic Quality Management Systems

² Manufacturing Execution Systems

³ Laboratory Information Management Systems

⁴ Process Analytical Technology

⁵ Computer System Validation

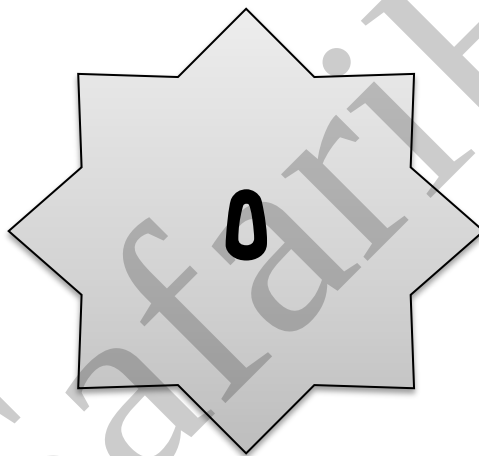
⁶ Short-Cuts

⁷ The Way of Working

⁸ Right-First-Time

همان‌طور که در بیانیه سازمان جهانی بهداشت به درستی آمده است: GMP بخشی از تضمین کیفیت است که تضمین می‌کند محصولات به طور مداوم مطابق با استانداردهای کیفی مناسب برای کاربرد مورد نظرشان تولید و کنترل می‌شوند. اجرای موثر GMP همان چیزی است که این اصل را به یک واقعیت روزمره در کارخانه تبدیل می‌کند.

Dr. Safari Fard



چالش‌های رایج انطباق با GMP
و راهبردهای غلبه بر آنها

❖ الش‌های رایج انطباق با GMP و راهبردهای غلبه بر آن‌ها

حتی با وجود بهترین سیستم‌ها، تولیدکنندگان دارو اغلب در حفظ انطباق با GMP با چالش‌هایی روبرو می‌شوند. انتظارات نظارتی به طور مداوم در حال تغییر است و عملیات روزانه، خطرات جدیدی را نشان می‌دهد که باید مدیریت شوند. در ادامه برخی از چالش‌های رایج انطباق با GMP و راهبردهایی که شرکت‌ها برای غلبه بر آن‌ها استفاده می‌کنند، آورده شده است:

✓ همگامی با مقررات در حال تحول

چشم‌انداز نظارتی عملیات صحیح ساخت (GMP) ایستا نیست - نهادهای نظارتی مرتباً دستورالعمل‌ها را به‌روزرسانی می‌کنند و الزامات جدیدی را صادر می‌نمایند. به عنوان مثال در سال‌های اخیر نهادهای نظارتی^۱ انتظارات خود را در مورد یکپارچگی داده‌ها^۲ افزایش داده‌اند، کنترل‌های قوی برای داده‌های الکترونیکی و برنامه‌های ممیزی را الزامی کرده‌اند و دستورالعمل‌های جدیدی را برای حوزه‌هایی مانند ناخالصی‌های عنصری^۳ یا تولید مداوم^۴ معرفی نموده‌اند.

همگام بودن با این تغییرات یک چالش مداوم است. شرکت‌ها باید به طور مداوم به‌روزرسانی‌های سازمان‌های FDA، WHO و غیره را رصد کنند و رویه‌های داخلی و برنامه‌های آموزشی خود را بر اساس آن به‌روز نمایند. یک استراتژی برای مدیریت این امر، اتخاذ رویکرد مدیریت ریسک کیفیت^۵ (QRM) است. با استفاده از ارزیابی ریسک، شرکت‌ها می‌توانند اولویت‌بندی کنند که کدام تغییرات نظارتی^۶ یا به‌روزرسانی‌های راهنما^۷ بیشترین تأثیر را بر فرآیندهای آن‌ها دارند و تغییرات را به صورت کنترل‌شده و به موقع اجرا نمایند. علاوه بر این، مشارکت در انجمن‌های صنعتی و درخواست مشاوره از مشاوران نظارتی^۸ می‌تواند به تفسیر الزامات جدید کمک کند. در نهایت، یک طرز فکر

¹ Regulators

² Data Integrity

³ Elemental Impurities

⁴ Continuous Manufacturing

⁵ Quality Risk Management

⁶ Regulatory Changes

⁷ Guidance Updates

⁸ Regulatory Consultants

پیشگیرانه - پیش‌بینی تغییرات و آمادگی برای سازگاری - کلیدی است. شرکت‌هایی که انطباق را به عنوان یک فرآیند بهبود مستمر (به جای یک موضوع و مانع یک‌باره)^۱ در نظر می‌گیرند، تمایل دارند با انتظارات در حال تغییر GMP بهتر کنار بیایند.

✓ پیچیدگی زنجیره تأمین جهانی

امروزه زنجیره‌های تأمین دارویی، اغلب جهانی و پیچیده هستند. یک داروی نهایی ممکن است شامل تأمین مواد اولیه از چندین کشور، مراحل تولید در مراکز و سایت‌های مختلف و انجام آزمایش‌ها یا بسته‌بندی‌ها توسط طرف ثالث باشد. اطمینان از رعایت GMP در بین همه شرکا و تأمین‌کنندگان یک چالش مهم است. مسائل رایج شامل تغییرپذیری در کیفیت مواد ورودی، عدم رعایت رویه‌ها و دستورالعمل‌های مناسب توسط تأمین‌کنندگان، یا شرایط حمل‌ونقل/نگهداری است که می‌تواند بر کیفیت محصول تأثیر بگذارد. برای رسیدگی به این موضوع، شرکت‌ها برنامه‌های قوی مدیریت کیفیت تأمین‌کننده را اجرا می‌کنند: آن‌ها ممیزی‌های صلاحیت تأمین‌کننده را به‌طور کامل انجام می‌دهند، توافق‌نامه‌های کیفیتی را الزامی می‌نمایند که تأمین‌کنندگان را ملزم به رعایت استانداردهای GMP می‌کند و اغلب ممیزی‌ها یا بازرسی‌های دوره‌ای از تأمین‌کنندگان اصلی را انجام می‌دهند.

مواد ورودی قبل از استفاده (طبق الزامات GMP) به عنوان یک شبکه ایمنی، آزمایش و تأیید می‌شوند. برای تولیدکنندگان یا آزمایشگاه‌های پیمان‌کار، انتظار می‌رود واحد تضمین کیفیت شرکت پیمان‌کار، بر آن شرکا نیز نظارت داشته باشد و اطمینان حاصل کند که آن‌ها نیز با GMP مطابقت دارند (در نهایت، دارنده مجوز بازاریابی و پروانه فروش، مسئولیت کیفیت محصول را بر عهده دارد حتی اگر عملیات برون‌سپاری شود).

ارتباط و نظارت مؤثر در زنجیره تأمین - گاهی اوقات با استفاده از ابزارهایی مانند کارت امتیاز تأمین‌کنندگان یا نظارت بر داده‌های زنجیره تأمین - می‌تواند به کاهش این خطرات کمک کند. نهادهای نظارتی همچنین به طور فزاینده‌ای از شرکت‌ها انتظار دارند که نسبت به زنجیره تأمین خود دید^۲ و نظارت داشته باشند و آن را با همان دقتی که بر روی مجموعه تحت پوشش خود دارند، مدیریت کنند.

¹ One-Time Hurdle

² Visibility

✓ تغییرات فن آوری و یکپارچگی داده‌ها

با مدرن شدن تولید، شرکت‌ها با چالش ادغام فن آوری‌های جدید (مانند سیستم‌های اتوماسیون، ثبت سوابق الکترونیکی^۱ یا نرم‌افزار تحلیلی^۲) به گونه‌ای که همچنان مطابق با قوانین باشد، مواجه هستند. معرفی فن آوری جدید می‌تواند شکاف‌هایی را آشکار کند - به عنوان مثال، اگر یک سیستم الکترونیکی به درستی معتبرسازی نشود یا اگر کارکنان به طور کامل در مورد آن آموزش ندیده باشند، ممکن است مشکلات یکپارچگی داده‌ها ایجاد گردد. نهادهای نظارتی در سال‌های اخیر، شیوه‌های ضعیف یکپارچگی داده‌ها - مانند داده‌های ناقص، فقدان برنامه‌های ممیزی امن^۳ یا حتی جعل عمدی - را به عنوان یک مشکل عمده انطباق با قوانین اعلام کرده‌اند.

برای غلبه بر این موارد، شرکت‌ها باید در معتبرسازی جامع سیستم کامپیوتری^۴ (CSV) برای همه نرم‌افزارها و تجهیزات مرتبط با GMP سرمایه‌گذاری کنند. این امر تضمین می‌نماید که سیستم‌ها مطابق انتظار عمل می‌نمایند و داده‌ها به طور دقیق ثبت و محافظت می‌شوند. شرکت‌ها همچنین برنامه‌هایی برای مدیریت داده‌ها ایجاد می‌کنند و اصول ALCOA^۵ (داده‌های GMP باید قابل انتساب، خوانا، هم‌زمان، اصلی، دقیق، کامل، سازگار، پایدار و در دسترس باشند) را به عنوان بخشی از آموزش اجرا می‌کنند. بررسی‌های دوره‌ای از برنامه‌های ممیزی الکترونیکی و عملکرد سیستم برای تشخیص هرگونه ناهنجاری انجام می‌شود. در صورت مشاهده هرگونه مشکل (به عنوان مثال، تغییرات یا حذف داده‌های غیرقابل توضیح)، انحرافات جدی بررسی می‌شوند.

با ایجاد کنترل‌هایی پیرامون فن آوری‌های جدید - و ایجاد درک در بین کارکنان مبنی بر این که یکپارچگی داده‌ها از اهمیت بالایی برخوردار است - شرکت‌ها می‌توانند بدون به خطر انداختن انطباق، از نوآوری بهره‌مند شوند. در واقع، هنگامی که این موارد به درستی مدیریت گردد، دیجیتالی شدن می‌تواند با کاهش خطاهای دستی^۶ و ارائه نظارت بیشتر، انطباق را افزایش دهد (به عنوان مثال، یک سوابق بچ الکترونیکی می‌تواند در صورت از دست رفتن

¹ Electronic Record-Keeping

² Analytical Software

³ lack of secure audit trails

⁴ Computer System Validation

⁵ Attributable, Legible, Contemporaneous, Original, Accurate, Complete, Consistent, Enduring, and Available

⁶ Manual Errors

یک مرحله، از ادامه کار جلوگیری کند، در حالی که در شکل کاغذی ممکن است به طور تصادفی از آن صرف نظر شود).

✓ مستندسازی و انطباق رویه‌ها

یک چالش همیشگی، تضمین انجام فرآیند مستندسازی کامل و دقیق در همه زمان‌ها است. مستندسازی ناکافی یا عدم رعایت دستورالعمل‌های اجرایی استاندارد (SOP)، استناد اصلی^۱ در بازرسی‌های نظارتی است. انسان‌ها مستعد خطا هستند - یک اپراتور ممکن است فراموش کند که گزارش یک مرحله از بچ تولیدی را امضا کند، یا یک نفر از کارکنان آزمایشگاه ممکن است بدون این که متوجه شود از یک دستورالعمل کاری منحرف گردد. این خطاها، اگرچه اغلب غیرعمدی هستند، در GMP جدی می‌باشند زیرا اگر کاری مستند نشده باشد، اتفاق هم نیفتاده است. شرکت‌ها با ساده‌سازی و شفاف‌سازی رویه‌ها (برای کاربرپسند کردن و بدون ابهام نمودن آن‌ها) و انجام مکرر بازنگری‌های آموزشی GMP با تأکید بر اهمیت مستندسازی مناسب، با این مشکل مقابله می‌کنند.

بسیاری از شرکت‌ها در طول عملیات، بررسی‌های داخلی روتین سوابق را برای یافتن خطاها در زمان واقعی انجام می‌دهند - به عنوان مثال، یک سرپرست ممکن است به صورت روزانه گزارش‌های عملیات نظافت و پاک‌سازی را بررسی کند.

استراتژی دیگر، استفاده از سیستم‌های دیجیتال با بررسی‌های عدم انطباق داخلی است - به عنوان مثال، فرم‌های الکترونیکی در صورت عدم تکمیل تمام فیلدهای مورد نیاز، اجازه ادامه مراحل کاری را نمی‌دهند. وقتی خطاها یا انحرافات مستندسازی رخ می‌دهد، شرکت‌ها دلیل آن را تجزیه و تحلیل می‌کنند (مثلاً آیا رویه کاری گیج‌کننده بوده است؟ آیا حجم کار خیلی زیاد بوده است؟ آیا آموزش کافی نبوده است؟) و اقدامات اصلاحی مورد نیاز را اجرا می‌نمایند. هدف، کاهش مداوم نرخ خطاهای مستندسازی و شیوه‌ای از طریق ترکیبی از آموزش، بهبود فرآیند و پاسخگویی است.

¹ Top Citation

² User-Friendly

✓ محدودیت‌های منابع و شکاف‌های آموزشی

تولیدکنندگان کوچک‌تر یا آن‌هایی که در بازارهای در حال توسعه^۱ هستند، ممکن است با چالش‌هایی همانند منابع محدود - پرسنل با کیفیت کمتر، بودجه‌های محدودتر برای ارتقاء تأسیسات یا دسترسی کمتر به تخصص‌های پیشرفته - دست و پنجه نرم کنند. این امر می‌تواند انطباق کامل با الزامات GMP را چالش‌برانگیز کند. به عنوان مثال یک شرکت کوچک ممکن است به دلیل هزینه، ارتقاء سیستم گرمایش، تهویه و تهویه مطبوع^۲ (HVAC) خود را به تأخیر بیندازد یا ممکن است متخصصان داخلی را برای انجام موارد معتبرسازی پیچیده نداشته باشد.

این استراتژی اغلب شامل اولویت‌بندی و تخصیص هوشمند منابع^۳ است. شرکت‌ها در ابتدا برای سرمایه‌گذاری روی حوزه‌های پرخطر (مثلاً هر چیزی که مستقیماً بر استریل بودن یا قدرت^۴ محصول تأثیر می‌گذارد) تمرکز می‌کنند. آن‌ها ممکن است برخی از وظایف را به مشاوران GMP برون‌سپاری نمایند یا برای تکمیل قابلیت‌های خود با آزمایشگاه‌های پیمان‌کار قرارداد ببندند. برنامه‌های آموزشی را می‌توان به طور مناسب با استفاده از روش‌های ارزان‌قیمت مانند آموزش الکترونیکی، آموزش متقابل کارکنان برای انجام وظایف متعدد و غیره برنامه‌ریزی کرد. همکاری در انجمن‌های صنعتی یا کنسرسیوم‌های کیفیت همچنین می‌تواند برای شرکت‌های کوچک‌تر دانش مشترک و گاهی اوقات نتایج متمایز مشترک را فراهم کند تا بار کاری کاهش یابد.

نکته مهم این است که حتی یک شرکت با منابع محدود نیز می‌تواند یک فرهنگ کیفیت قوی - تعهد رهبری بدون هزینه - را پرورش دهد که به نوبه خود به اطمینان از استفاده مؤثر از هر مقدار پول یا هر میزان زمان موجود برای انطباق کمک می‌کند. نهادهای نظارتی محدودیت‌ها را تشخیص می‌دهند، اما همچنان انتظار انطباق را دارند، بنابراین برای غلبه بر این چالش، خلاقیت و تعهد لازم است.

¹ Developing Markets

² Heating, Ventilation, and Air Conditioning

³ Prioritization and Smart Resource Allocation

⁴ Potency

✓ مدیریت مؤثر انحرافات و CAPA

چالش دیگر، بررسی صحیح انحرافات (هرگونه انحراف از فرآیند مصوب یا هرگونه عدم موفقیت در برآورده کردن الزامات) و اجرای اقدامات اصلاحی/پیشگیرانه است. نهادهای نظارتی اغلب شرکت‌ها را به دلیل عدم بررسی کافی انحرافات یا شکست‌ها سرزنش می‌کنند. گاهی اوقات، تحت فشار برنامه کاری، شرکت‌ها ممکن است بدون شناسایی واقعی علت اصلی بروز مشکل، تحقیقات و بررسی‌ها را متوقف نمایند که می‌تواند منجر به تکرار مشکلات گردد. استراتژی غلبه بر این مشکل، القاء شیوه‌های دقیق تحلیل علت ریشه‌ای (استفاده از ابزارهایی مانند نمودار استخوان ماهی^۱، پنج چرا^۲ و غیره) و عدم عجله داشتن در فرآیند تحقیق و بررسی است. همچنین داشتن یک تیم تحقیق چندوظیفه‌ای آموزش‌دیده (QA، تولید، مهندسی و غیره) تضمین می‌کند که همه دیدگاه‌ها و نظرات در نظر گرفته می‌شوند. پس از شناسایی CAPA، باید تا زمان تکمیل آن پیگیری؛ و اثربخشی آن نیز تأیید گردد (یعنی آیا اقدام اصلاحی واقعاً از تکرار جلوگیری کرده است؟).

بسیاری از شرکت‌ها دارای گروه‌های بررسی CAPA یا شوراهای کیفیت هستند که روند انحرافات و CAPAها را رصد می‌کنند تا از عملکرد صحیح سیستم اطمینان حاصل شود. یک سیستم انحراف/CAPA درست، سیستمی است که در آن مشکلات به عنوان فرصت‌هایی برای بهبود دیده می‌شوند، نه چیزی برای پنهان کردن - و این به داشتن فرهنگی متمرکز بر کیفیت برمی‌گردد.

شایان ذکر است که خود نهادهای نظارتی از این چالش‌های رایج آگاه هستند و اغلب برای کمک به صنعت، راهنماها یا هشدارهایی منتشر می‌کنند. به عنوان مثال، راهنماهای یکپارچگی داده‌ها^۳، انتظارات برای جلوگیری از خطاها را مشخص می‌کنند و سازمان‌های نظارتی اغلب مشاهدات برتر و ویژه از بازرسی‌ها را منتشر می‌نمایند (در ایالات متحده، مسائلی مانند مستندسازی، کنترل‌های آزمایشگاهی و تمیز کردن تجهیزات، یافته‌های رایجی هستند). با مطالعه این موارد و یادگیری از اشتباهات دیگران، شرکت‌ها می‌توانند به طور فعال نقاط ضعف خود را برطرف کنند.

¹ Fishbone Diagram

² 5 Whys

³ Data Integrity Guidances

به طور خلاصه، غلبه بر چالش‌های GMP نیازمند ترکیبی از هوشیاری، سازگاری و آموزش مداوم است. شرکت‌هایی که در انطباق با قوانین موفق می‌شوند معمولاً شرکت‌هایی هستند که GMP را نه به عنوان یک موضوع یک‌باره، بلکه به عنوان یک سفر مداوم می‌بینند - به طور مداوم شیوه‌های خوب را تقویت می‌کنند، از مسائل گذشته درس می‌گیرند و در پاسخ به خطرات جدید چابک و پویا باقی می‌مانند.

Dr. Safari Fard

۱

نمونه‌های موردی از نقض GMP
و درس‌های آموخته‌شده

❖ نمونه‌های موردی از نقض GMP و درس‌های آموخته‌شده

بررسی نمونه‌های واقعی از شکست‌های GMP می‌تواند درس‌های ارزشمندی در مورد اهمیت رعایت آن ارائه دهد. در طول سال‌ها، چندین حادثه مهم رخ داده است که در آن‌ها نقض GMP منجر به آسیب به بیماران، فراخوان محصول^۱ یا اقدامات قانونی گردیده است. در زیر چند مورد قابل توجه و درس‌های آموخته‌شده از آن‌ها بیان شده است:

✓ شیوع مننژیت مرکز ترکیبات نیوانگلند (NECC) ۲۰۱۲

یکی از فاجعه‌بارترین فجایع اخیر مرتبط با GMP، شیوع مننژیت قارچی^۲ در ایالات متحده در سال ۲۰۱۲ بود که به مرکز ترکیبات نیوانگلند^۳ (NECC) مرتبط می‌باشد. این مرکز یک داروخانه ترکیبات دارویی بود. لازم به ذکر است که داروخانه‌های ترکیبات دارویی، فرمولاسیون‌های دارویی سفارشی را تهیه می‌کنند و انتظار می‌رود استانداردهای کیفی مشابه GMP را رعایت نمایند. در این حادثه، NECC ویال‌های تزریقی استروئید (متیل پردنیزولون استات)^۴ تولید می‌کرد که به دلیل شرایط بسیار غیربهداشتی در اتاق تمیز خود، به قارچ آلوده شده بودند. ویال‌های تزریقی آلوده باعث شیوع مننژیت قارچی در سراسر کشور گردید که بیش از ۷۵۰ نفر را بیمار کرد و باعث مرگ ۶۴ نفر از آن‌ها شد.

تحقیقات متعاقب این حادثه نشان داد که NECC الزامات پایه و اولیه GMP را نادیده گرفته بود. منطقه تولید استریل آن‌ها دارای مشکلات تمیزی و آلودگی قارچی (کپک) بود، آن‌ها قبل از تأیید نهایی استریل بودن تولیدات، محصولات را ترخیص نمودند و در نگهداری صحیح تجهیزات کوتاهی کردند. میزان آلودگی یافت شده در محصولی که باید استریل می‌بود، تکان‌دهنده بود و به فروپاشی کامل کنترل‌های GMP اشاره داشت. این پرونده منجر به اتهامات جنایی شد؛ مالک و داروسازان NECC تحت پیگرد قانونی قرار گرفتند و کنگره ایالات متحده را بر آن داشت تا نظارت فدرال بر داروخانه‌های ترکیبی را تقویت کند.

¹ Recall

² Fungal Meningitis

³ New England Compounding Center

⁴ Methyl Prednisolone Acetate

درس آموخته شده: شیوه‌های سختگیرانه GMP آسپتیک^۱ (همان‌طور که در مقررات تولید داروهای استریل تعریف شده است) به معنای واقعی کلمه، نجات‌بخش هستند - اتخاذ میان‌برها یا سهل‌انگاری در تولید استریل می‌تواند عواقب مرگ‌باری داشته باشد. این فاجعه بر اهمیت نظارت بر محیط کاری، معتبرسازی استریلیزاسیون مناسب و پای‌بندی به رویه‌ها در ترکیب و تولید تأکید کرد. همچنین نشان داد که نظارت توسط نهاد نظارتی را نمی‌توان بدیهی فرض کرد؛ مراکزی که زیر ردیابی^۲ نظارت دقیق FDA فعالیت می‌کنند، همواره باید GMP را به دقت رعایت نمایند و شکاف در نظارت می‌تواند منجر به فجایع بهداشت عمومی شود.

✓ رسوایی یکپارچگی داده‌های رانباکسی (Ranbaxy) ۲۰۰۴-۲۰۱۳

آزمایشگاه‌های رانباکسی، که زمانی یکی از بزرگترین تولیدکنندگان داروهای ژنریک^۳ کشور هند بود، به داستان هشداردهنده‌ای از تقلب سیستماتیک GMP تبدیل شد. در دهه ۲۰۰۰، رانباکسی برای داروهای ژنریک متعددی تأییدیه FDA را دریافت کرد اما یک افشاگر فاش کرد که این شرکت در چندین کارخانه، داده‌ها را جعل کرده و به طور سیستماتیک عملیات صحیح ساخت (GMP) و عملیات صحیح آزمایشگاهی (GLP) را نقض کرده است. تحقیقات نشان داد که رانباکسی داده‌های پایداری ساختگی برای داروها ارائه کرده، از آزمایش‌های تحلیلی به صورت گزینشی برای دستیابی به نتایج مطلوب استفاده نموده و از کنترل‌های تولید مناسب پیروی نکرده است (برخی از داروها با تجهیزاتی ساخته شده‌اند که واجد شرایط نبوده‌اند و غیره). در اصل، آن‌ها داروهای تقلبی را پخش می‌کردند - محصولاتی که ممکن است از کیفیت و قدرت ادعا شده برخوردار نبوده باشند.

در سال ۲۰۱۳ شرکت رانباکسی در ایالات متحده به اتهامات سنگین کلاهبرداری و نقض GMP اعتراف کرد و موافقت نمود که ۵۰۰ میلیون دلار جریمه را بپردازد. سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) همچنین واردات از کارخانه‌های متخلف رانباکسی را تا زمان بازگشت به شرایط عادی ممنوع کرد.

¹ Aseptic

² Radar

³ Generic Drug

درس آموخته شده: یکپارچگی داده‌ها سنگ بنای GMP است - اگر داده‌های زیربنایی کیفیت محصول به خطر بیافتد، ایمنی بیماران نیز به خطر می‌افتد. پرونده رانباکسی عواقب شدید اولویت دادن به تجارت بر رعایت قوانین را نشان داد: نه تنها خسارت مالی و اعتباری برای شرکت، بلکه از دست دادن اعتماد به داروهای ژنریک. این امر باعث شد تا نهادهای نظارتی جهانی، بررسی دقیق‌تری در مورد یکپارچگی داده‌ها (با دستورالعمل‌های جدید و بازرسی‌های تهاجمی‌تر^۱ با تمرکز بر کشف دست‌کاری داده‌ها) انجام دهند. این پرونده همچنین ارزش افشاگران و نظارت قوی بر امور دارویی را مشخص کرد. این یک سرنخ داخلی و تلاش نظارتی بعدی بود که این مسائل را آشکار کرد. شرکت‌ها باید فرهنگی داخلی را پرورش دهند که در آن حقیقت و صداقت علمی، غیرقابل مصالحه باشند. از دیدگاه سیستمی، مجرای رانباکسی بسیاری از شرکت‌ها را وادار کرد تا آزمایشگاه‌ها و کنترل داده‌های تولید خود را با دقت بیشتری ممیزی کنند و نظارت قوی‌تری بر سایت‌های تولیدی خارجی اعمال نمایند. شعار «اگر چیزی مستند نشده باشد، اتفاق نیفتاده است» به «اگر چیزی به اشتباه مستند شده باشد، می‌تواند کشنده باشد» نیز تعمیم می‌یابد - صداقت کامل در ثبت سوابق و انجام آزمایش غیرقابل مذاکره است.

✓ تخلفات GMP منجر به اجرای احکام FDA (درس‌های عمومی):

هر تخلف GMP منجر به اعلان‌های عمومی نمی‌شود، اما نامه‌های هشدار FDA و فراخوان‌های متعدد محصول هر ساله، مشکلات رایج را نشان می‌دهند. به عنوان مثال، "تمیز کردن ناکافی و آلودگی متقابل" منجر به فراخوان محصولاتی شده است که حاوی ردپاهایی از سایر داروها^۲ یا آلاینده‌ها بوده‌اند. یک مورد قابل توجه، فراخوان داروهای بدون نسخه کودکان توسط بخش مک‌نیل^۳ از شرکت جانسون و جانسون^۴ در سال ۲۰۱۰ بود، پس از این که FDA باکتری‌هایی را در مواد اولیه و مواردی از تمیز کردن ضعیف تجهیزات پیدا کرد. این امر برند جانسون و جانسون را لکه‌دار نمود و میلیون‌ها دلار هزینه داشت.

¹ More Aggressive

² traces of other drugs

³ McNeil

⁴ Johnson & Johnson's McNeil division

به طور مشابه، "کنترل‌های محیطی ناکافی" منجر به آلودگی داروهای تزریقی استریل گردیده است (علاوه بر NECC، مواردی در تولیدکنندگان تحت نظارت FDA وجود داشته است که منجر به صدور احکام رضایت شده است). سوابق ناقص تولید یا انحرافات بچ تولیدی نادیده گرفته شده نیز باعث شده است که شرکت‌ها وقتی متوجه می‌شوند نمی‌توانند ثابت نمایند که محصول به درستی ساخته شده است و محصولات را فراخوان کنند. به‌طور کلی هر اقدام اجرایی درس‌های خاصی را تقویت می‌کند:

- "یک اونس^۱ پیشگیری، ارزش یک پوند درمان را دارد". سرمایه‌گذاری در تأسیسات خوب، آموزش و سیستم‌های کیفیت پیش‌بینی شده از قبل، بسیار ارزان‌تر از هزینه‌های فراخوان، طرح دعوی یا تعطیلی کارخانه است.

- نظارت مدیریتی بسیار مهم است. در بسیاری از فجایع GMP، یا مدیریت از واقعیت‌های میدانی بی‌اطلاع بوده یا بدتر از آن، عمداً هشدارها و پرچم‌های قرمز^۲ را نادیده گرفته است. اطمینان از یک برنامه ممیزی داخلی مؤثر می‌تواند مشکلات را قبل از این‌که نهادهای نظارتی متوجه شوند، شناسایی کند.

- ایمنی بیمار اولویت اصلی و نهایی است. شرکت‌ها هرگز نباید فراموش کنند که پشت هر شماره بچ تولیدی، بیمارانی هستند که به آن دارو متکی می‌باشند. تخلفات GMP مسائل فنی^۳ یا کاغذی^۴ نیستند، همان‌طور که مطالعات موردی به طرز غم‌انگیزی نشان می‌دهند می‌توانند تأثیرات واقعی انسانی داشته باشند.

هر یک از این موارد، چه شامل آلودگی باشد و چه شامل دست‌کاری داده‌ها، در نهایت یک درس اصلی را آموزش می‌دهد: رعایت GMP کاملاً حیاتی است و نمی‌توان آن را بدون عواقب و نتایج وخیم به خطر انداخت. الزامات و استانداردهای نظارتی^۵ با خون نوشته شده‌اند - بسیاری از قوانین به دلیل حوادثی که در آن‌ها سهل‌انگاری باعث آسیب شده است، به وجود آمده‌اند. متخصصان داروسازی می‌توانند از این درس‌ها برای حمایت از سیستم‌های کیفی قوی‌تر در سازمان‌های خود و هوشیار ماندن استفاده کنند، زیرا می‌دانند که بی‌خیال بودن یا مصلحت‌اندیشی در امور GMP می‌تواند به سرعت منجر به از دست دادن اعتماد بیماران، پیامدهای قانونی یا آسیب به زندگی انسان‌ها شود.

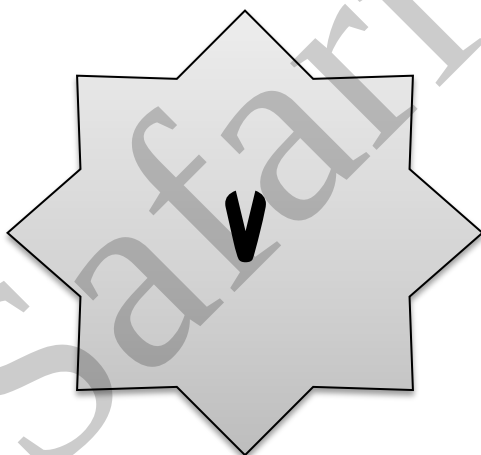
¹ Ounce

² Red Flags

³ Technical

⁴ Paper

⁵ Regulatory Standards



روندها و تحولات اخیر در GMP

❖ روندها و تحولات اخیر در GMP

حوزه GMP به طور مداوم در حال تکامل است. پیشرفت در فن‌آوری، تغییرات در انواع روش‌های درمانی ارائه شده و بینش‌های حاصل از تجربیات نظارتی، روندهای جدیدی را در نحوه تفسیر و اجرای GMP ایجاد می‌کند. از سال ۲۰۲۵ برخی از روندها و تحولات اخیر در GMP عبارتند از:

✓ دیجیتالی شدن و داروسازی ۴/۰

صنعت داروسازی در حال پذیرش یک تحول دیجیتال است که اغلب با نام "داروسازی ۴/۰" در راستای انقلاب صنعتی چهارم شناخته می‌شود. این روند، تولیدکنندگان را در حال ادغام فن‌آوری‌های دیجیتال برای افزایش انطباق و کارایی GMP می‌بیند. به عنوان مثال هوش مصنوعی^۲ (AI) و تجزیه و تحلیل پیشرفته داده‌ها برای پیش‌بینی مسائل مربوط به کیفیت (مانند استفاده از یادگیری ماشینی^۳ برای پیش‌بینی نیازهای نگهداری تجهیزات یا تشخیص ناهنجاری‌ها در داده‌های فرآیند) مورد بررسی قرار می‌گیرند.

اینترنت اشیا^۴ (IoT) برای نظارت بر تجهیزات و شرایط محیطی در زمان واقعی به کار گرفته می‌شود – حس‌گرهای IoT می‌توانند به طور مداوم دما، رطوبت یا ارتعاش^۵ تجهیزات را ردیابی کرده و داده‌ها را برای هشدارهای فوری به سیستم‌های نظارتی ارسال کنند.

فن‌آوری بلاکچین^۶ برای ردیابی زنجیره تأمین به صورت آزمایشی در حال اجرا است که می‌تواند با جلوگیری از ورود مواد تقلبی یا بی‌کیفیت به زنجیره تأمین و فعال کردن ثبت سوابق تغییرناپذیر، GMP را تقویت کند. محاسبات ابری^۷ و سیستم‌های داده متمرکز^۸، امکان اشتراک‌گذاری و تجزیه و تحلیل آسان‌تر داده‌های کیفی را در مراکز مختلف فراهم می‌کنند.

¹ Pharma 4.0

² Artificial Intelligence

³ Machine Learning

⁴ Internet of Things

⁵ Vibration

⁶ Blockchain

⁷ Cloud Computing

⁸ Centralized Data Systemsallow

همه این ابزارهای دیجیتال نویدبخش بهبود کنترل بر فرآیندهای تولید و داده‌ها هستند. نهادهای نظارتی عموماً از این نوآوری‌ها حمایت کرده‌اند، مشروط بر این‌که شرکت‌ها سیستم‌های جدید را معتبرسازی کرده، یکپارچگی داده‌ها را حفظ کنند. در واقع، گروه‌های صنعتی مانند انجمن بین‌المللی مهندسی داروسازی^۱ (ISPE) در حال توسعه چارچوب‌هایی برای پیاده‌سازی سیستم‌های کیفیت دیجیتال^۲ به شیوه‌ای سازگار بوده‌اند.

چشم‌انداز نهایی، کارخانه‌های بسیار خودکار و هوشمند است که در آن‌ها انحرافات به حداقل رسیده و کیفیت در زمان واقعی نظارت می‌شود - اما رسیدن به این چشم‌انداز مستلزم ادغام دقیق فن‌آوری با اصول GMP است. نکته مهم این است که راهنماهای نظارتی برای تطبیق با چنین فن‌آوری در حال تکامل است. به عنوان مثال تیم فن‌آوری نوظهور^۳ سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) با کارخانه‌ها در مورد فن‌آوری‌های جدید تولید همکاری می‌کند و دستورالعمل‌ها برای پرداختن به مفاهیمی مانند نظارت مداوم و ثبت سوابق دیجیتال به‌روزرسانی می‌شوند.

✓ تمرکز بر یکپارچگی داده‌ها و فرهنگ کیفیت

همان‌طور که قبلاً ذکر شد، در طول دهه گذشته، یکپارچگی داده‌ها^۴ به یک حوزه اصلی تمرکز در انطباق با GMP تبدیل شده است. نهادهای نظارتی در سراسر جهان (FDA ایالات متحده، MHRA انگلستان، WHO، EMA و غیره) دستورالعمل‌ها و انتظارات سختگیرانه‌تری را برای اطمینان از قابل اعتماد بودن تمام داده‌های GMP (الکترونیکی یا کاغذی) صادر کرده‌اند.

ما شاهد تلاش‌های مداوم برای القای یک فرهنگ کیفیت قوی‌تر در سازمان‌ها به عنوان راهی برای اطمینان از یکپارچگی داده‌ها و انطباق کلی هستیم. به عنوان مثال، راهنمایی FDA در سال ۲۰۱۸ در مورد یکپارچگی داده‌ها به صراحت بیان می‌کند که ایجاد یک فرهنگ کیفیت که در آن کارمندان درک می‌کنند که یکپارچگی داده‌ها یک ارزش اصلی است و تشویق می‌شوند که به سرعت مشکلات را گزارش دهند، مسئولیت مدیریت است. به طور مشابه،

¹ Society for Pharmaceutical Engineering

² Digital Quality Systems

³ Emerging Technology Team

⁴ Data Integrity

سایر نهادهای نظارتی مانند TGA استرالیا خاطرنشان کرده‌اند که نقض مکرر یکپارچگی داده‌ها به مشکلات فرهنگی در شرکت‌ها مرتبط است.

به عنوان یک روند، نهادهای نظارتی نه تنها کنترل‌های فنی (مانند برنامه‌های ممیزی و SOPها) را بررسی می‌کنند، بلکه تعهد مدیریت ارشد را نیز در طول بازرسی‌ها ارزیابی می‌نمایند - آن‌ها انتظار دارند ببینند که کیفیت در بالاترین سطوح مطرح است و مسئولیت‌پذیری برای پرورش رفتارهای صحیح وجود دارد. شرکت‌ها با آموزش رهبری در GMP و بهبود ارتباطات و شفافیت، اهمیت قائل بودن به فرهنگ کیفیت را نشان می‌دهند. تأکید بر یکپارچگی داده‌ها همچنین منجر به تکنیک‌های ممیزی پیچیده‌تری شده است - بازرسان اکنون اغلب به داده‌های الکترونیکی خام و فراداده‌ها^۱ نگاه می‌کنند - نه فقط بررسی نسخه‌های چاپی، آن‌گاه بررسی‌های قانونی را انجام می‌دهند. در سال‌های آینده، می‌توانیم انتظار توسعه بیشتر ابزارها و گواهی‌نامه‌ها (شاید مدل‌های بلوغ یکپارچگی داده‌ها^۲) را برای ارزیابی این‌که شرکت‌ها چقدر خوب این جنبه را مدیریت می‌کنند، داشته باشیم. به‌طور خلاصه، اطمینان از یکپارچگی داده‌ها یک روند مداوم است که همچنان محوری خواهد ماند و این اصل را تقویت می‌کند که هر قطعه داده‌ای که برای تصمیم‌گیری کیفی استفاده می‌شود باید قابل اعتماد و قابل استناد باشد.

✓ ساخت مداوم و فن‌آوری‌های تولید نوآورانه

به طور سنتی، داروها در فرآیندهای دسته‌ای/بچ^۳ ساخته می‌شدند. با این حال، ساخت مداوم^۴ - که در آن تولید به طور مداوم انجام می‌شود و مواد به طور هم‌زمان اضافه و محصولات خارج می‌شوند - به عنوان یک نوآوری کلیدی ظهور کرده است. فرآیندهای مداوم می‌توانند کارایی بهبود یافته و کیفیت محصول پایدارتری را ارائه دهند اما نیاز به بازنگری در رویکردهای خاص GMP (مانند نحوه تعریف بچ، نحوه معتبرسازی یک فرآیند مداوم، نحوه انجام آزمایش کیفیت در خط تولید و غیره) دارند.

¹ Metadata

² Data Integrity Maturity

³ Batch Processes

⁴ Continuous Manufacturing

نهادهای نظارتی به طور فعال این تغییر را تشویق کرده‌اند؛ به ویژه FDA چندین داروی ساخته شده با تولید مداوم را تأیید نموده و حتی راهنمایی‌هایی در مورد ملاحظات کیفی برای تولید مداوم منتشر کرده است. در سال ۲۰۲۲ شورای بین‌المللی هماهنگ‌سازی (ICH)، "راهنمای Q13 در مورد تولید مداوم" را منتشر کرد که انتظارات نظارتی را در سطح جهانی برای این فن‌آوری هماهنگ می‌کند.

پیاده‌سازی تولید مداوم شامل استفاده از فن‌آوری تحلیلی فرآیند^۱ (PAT) و آزمایش ریلیز و آزادسازی در زمان واقعی^۲ (RTRT) است - حسگرها و کنترل‌های تحلیلی تعبیه شده در جریان فرآیند برای نظارت مداوم بر ویژگی‌های کیفی و اطمینان از مطابقت خروجی با مشخصات. این امر اتکا به آزمایش محصول نهایی را کاهش می‌دهد و به سمت یک راهبرد کنترل پیشگیرانه‌تر حرکت می‌کند. روند تولید مداوم همچنین با ابتکارات برای تولید چابک و انعطاف‌پذیر هم‌سو است که به ویژه در طول رویدادهایی مانند همه‌گیری ویروس کووید-۱۹، زمانی که نیاز به افزایش سریع تولید بود، اهمیت پیدا کرد.

هرچه شرکت‌ها فرآیندهای مداوم بیشتری را اتخاذ می‌کنند، دستورالعمل‌های GMP نیز در حال تطبیق هستند - به عنوان مثال، تعریف نحوه برخورد با انحرافات فرآیند در یک زمینه مداوم، نحوه انجام تمیزکاری بین بچ‌های تولیدی و غیره. نکته قابل توجه برای متخصصان صنعت این است که آشنایی با اصول تولید مداوم و کنترل‌های GMP مرتبط (مانند سیستم‌های خودکار و اتوماسیون پیشرفته، کنترل فرآیند چند متغیره و غیره) به طور فزاینده‌ای ارزشمند خواهد بود. تولید مداوم، همراه با سایر تکنیک‌های جدید مانند چاپ سه‌بعدی^۳ داروها یا تولید مبتنی بر کشت سلولی، نمایانگر جبهه پیشرفته‌ای است که GMP در آن آزمایش و بررسی شده، گسترش می‌یابد تا با پیشرفت فن‌آوری سازگار گردد.

¹ Process Analytical Technology

² Real-Time Release Testing

³ 3D printing

✓ پزشکی شخصی سازی شده و ATMP ها

یکی دیگر از پیشرفت‌ها در داروسازی، ظهور محصولات دارویی درمانی پیشرفته^۱ (ATMP ها) مانند ژن درمانی، سلول درمانی و درمان‌های شخصی سازی شده^۲ سرطان است. این موارد اغلب شامل بچ‌های تولیدی بسیار کوچک (حتی بچ‌هایی برای یک بیمار در مورد درمان‌های سلولی اتولوگ^۳) و روش‌های تولید جدید هستند.

نهاد‌های نظارتی شروع به صدور دستورالعمل‌های تخصصی GMP برای ATMP ها و داروهای بیولوژیک کرده‌اند - به عنوان مثال، پیوست ۲ اتحادیه اروپا برای درمان‌های بیولوژیک به روزرسانی شده است و FDA راهنمایی‌هایی برای تولید ژن درمانی دارد.

این درمان‌ها چالش‌های GMP منحصر به فردی را ایجاد می‌کنند: چگونه از آلودگی متقاطع^۴ جلوگیری کنیم وقتی که بسیاری از محصولات مختلف مختص بیمار از یک مرکز استفاده می‌کنند، چگونه زنجیره هویت سلول‌های هر بیمار را حفظ نماییم، چگونه محصولی را به سرعت آزاد کنیم که نتوان هفته‌ها برای همه آزمایش‌ها منتظر بماند و غیره. روندهای تولید داروی شخصی سازی شده، GMP را به سمت انعطاف پذیری بیشتر و رویکردهای مبتنی بر ریسک^۵ سوق می‌دهد، زیرا رویکرد GMP تک اندازه^۶ برای بچ‌های بزرگ تولیدی مستقیماً به این موقعیت‌ها منجر نمی‌گردد.

ما شاهد پیشرفت‌هایی مانند افزایش اتکا به اتوماسیون (برای کاهش خطاها هنگام کار با سلول‌های بیمار)، استفاده از سیستم‌های تولید بسته^۷ و واحدهای اتاق تمیز مدولار^۸ هستیم که می‌توانند به سرعت پیکربندی مجدد شوند. نهاد‌های نظارتی (تنظیم کنندگان مقررات) هنوز انتظار رعایت کامل مقررات را دارند، اما نیاز به سازگاری را درک می‌کنند - بنابراین، آن‌ها گفتگوهای اولیه را از طریق برنامه‌های علمی نظارتی تشویق می‌نمایند تا اطمینان حاصل شود که GMP با نوآوری علمی همگام است. نکته اصلی این است که متخصصان GMP باید به طور مداوم اصول را

¹ Advanced Therapy Medicinal Products

² Personalized

³ Autologous Cell Therapies

⁴ Cross-Contamination

⁵ Risk-Based Approaches

⁶ One-Size

⁷ Closed Manufacturing Systems

⁸ Modular Cleanroom Units

با زمینه‌های جدید یاد بگیرند و تطبیق دهند و همیشه اصول اصلی کیفیت محصول و ایمنی بیمار را حفظ کنند، حتی با این که آن چه یک "محصول" یا "فرآیند" را تشکیل می‌دهد، تکامل می‌یابد.

✓ ادغام مدیریت ریسک کیفیت^۱ (QRM) و علوم نظارتی^۲

یک روند ظریف اما مهم، ادغام عمیق‌تر مدیریت ریسک کیفیت در تمام فعالیت‌های GMP است. از زمان انتشار دستورالعمل ICH Q9 در مورد QRM (که ابتدا در سال ۲۰۰۵ و نسخه به‌روز شده آن در سال ۲۰۲۳ منتشر گردید)، نهادهای نظارتی انتظار دارند تولیدکنندگان از مدیریت ریسک نه تنها برای تغییرات بزرگ یا معتبرسازی‌ها، بلکه به عنوان ابزاری روزمره^۳ استفاده کنند. این به معنای ارزیابی رسمی و مستندسازی ریسک‌ها برای مواردی مانند دلیل انتخاب یک تناوب خاص نظارت محیطی^۴ یا این که کدام پارامترهای فرآیند، حیاتی هستند، می‌باشد. مزیت این امر، اطمینان از تمرکز تلاش‌ها بر روی مواردی است که بیشترین اهمیت را برای کیفیت محصول و ایمنی بیمار دارند.

مفهوم QRM با ابتکارات دیگری مانند انعطاف‌پذیری نظارتی^۵ مرتبط است: اگر شرکتی بتواند از طریق علم و ارزیابی ریسک نشان دهد که یک رویکرد نوآورانه خاص به خوبی کنترل می‌شود، نهادهای نظارتی ممکن است حتی اگر به صراحت در قوانین قدیمی GMP شرح داده نشده باشد، اجازه آن را بدهند. بنابراین، نهادهای نظارتی از طریق برنامه‌های علمی نظارتی (برنامه فن‌آوری‌های نوظهور FDA، کارگروه نوآوری EMA و غیره) برای بحث در مورد راهبردهای جدید تولید و کنترل، بیشتر با صنعت تعامل می‌کنند.

الگوی GMP به تدریج از صرفاً مبتنی بر قانون به الگویی مبتنی بر عملکرد و علم^۶ تغییر می‌کند. برای متخصصان صنعت، تسلط بر ابزارهای مدیریت ریسک و آگاهی از اسناد راهنمای نظارتی (مانند Q9 که اخیراً در مورد QRM

¹ Quality Risk Management

² Regulatory Science

³ A Day-to-Day Tool

⁴ A Certain environmental Monitoring Frequency

⁵ Regulatory Flexibility

⁶ Performance- and Science-based

اصلاح شده است، یا راهنماهای FDA/EMA در مورد موضوعات خاص) برای حفظ انطباق و رقابت‌پذیری مهم هستند.

در نتیجه، GMP یک حوزه پویا است. فن‌آوری‌های نوظهور (سیستم‌های دیجیتال، هوش مصنوعی، پردازش مداوم) فرصت‌هایی را برای بهبود کیفیت ارائه می‌دهند، اما نیاز به ادغام دقیق در چارچوب‌های انطباق دارند. یکپارچگی داده‌ها و فرهنگ کیفیت همچنان اساسی هستند - مهم نیست که فن‌آوری چقدر پیشرفته باشد، عنصر انسانی و انطباق اخلاقی باید قوی باشد. تلاش‌های هماهنگ‌سازی جهانی^۱ ادامه دارد و اجرای یک سیستم کیفیت یکپارچه که بازارهای متعدد را پوشش می‌دهد را برای شرکت‌ها آسان‌تر می‌کند، اگرچه تفاوت‌های ظریف نظارتی همچنان پابرجاست. متخصصان داروسازی باید از طریق مجلات علمی^۲، راهنماهای منتشر شده^۳ و کنفرانس‌ها در مورد GMP آگاه باشند، زیرا روند پیشرفت‌های علمی به طور مداوم در حال حرکت است. پذیرش فعالانه این روندها نه تنها انطباق با مقررات را تضمین می‌کند، بلکه کارایی و قابلیت اطمینان تولید داروسازی را نیز بهبود می‌بخشد و در نهایت با ارائه داروهای با کیفیت بالاتر و تحویل به موقع آن‌ها به نفع بیماران خواهد بود.

¹ Global Harmonization Efforts

² Journals

³ Guidances

**Good Manufacturing Practice
(GMP)**

Pharma Quality Assurance Guide

Adrien Laurent

Intuition Labs

2025



دکتر علی اصغر صفری فرد (PhD)

نویسنده، مشاور و مدرس

Management & GXP

(GMP, GLP, GSP/GDP, Cleanroom)

دارای سابقه تدریس در ۱۲۰ دانشگاه، مرکز آموزش عالی، انستیتو،

پژوهشگاه، نهاد، سازمان، شرکت تولیدی و موسسه آموزشی

۰۹۱۲۲۱۳۷۱۴۴

سوابق تدریس دکتر علی اصغر صفری فرد (PhD)

GMP, GLP, GSP/GDP, HSE & Cleanroom

شرکت‌های تولیدی: ثامن - مشهد مقدس، دکتر عیبدی، شهید قاضی - تبریز، هلال ایران (سها)، فارابی - اصفهان، شفا، ابوریحان، سینادارو، لقمان، پویش دارو، گروه دارویی بركت، کارخانجات داروپخش، تولید مواد اولیه داروپخش (تماد)، شیمی دارویی داروپخش، شرکت توزیع داروپخش، رازک، اکتورکو، کوثر، فارما شیمی، ایران هورمون، جابراین حیان، توفیق دارو، شفا فارمد، کیمیاگران امروز - شازند، ارسطو - ساوه، آوه سینا - ساوه، اکسیر - بروجرد، نشاط دارو - ساوه، سه‌دال ناو - ساوه، بهان‌سار - ساوه، نمک پارس کاوه - ساوه، رهاورد تامین - ساوه، صنایع دینه ایران - قزوین، دنون لبنی پارس (دنت) - آپیک، لبنیات و بستنی دومینو، طبیب درمان پژوهش قلب - کاشان، پدیده شیمی جم، هستی آریا شیمی، آربن سلامت سینا، طبیعت سبز (سینره)، فارما زند، آتی درمان، رسناک طب پارسه، البرز دارو - قزوین، آفا شیمی، رویان دارو - سمنان، فرآیند شیمی حکیم - تاکستان، مصون دارو، توسعه پند فرآور، سلامت برون امین، پیشگامان سنجش ایستاتیس، گروه شرکت‌های درمان‌یاب، شرکت مادر تخصصی پالایش و پژوهش خون، مراکز پلاسمافرزیز تولیدی بیودارو، داروپلاسمای ایرانیان - قائمیه، دایا آربن دارو - شهر ری، خوارزمی - اسلام‌شهر و فردیس - البرز

صنایع: صنایع الکترونیک ایران (صایران) وزارت دفاع، سازمان پژوهش و نوآوری‌های دفاعی (سپند) وزارت دفاع، مجتمع فولاد جادرمیلو - اردکان یزد، فولاد غدیر ایرانیان - اردکان یزد، آهن و فولاد ارفع - اردکان یزد، گندله سازی سه چاهون - بافق یزد، خودروسازی زامیاد، خودروسازی پارس خودرو، خودروسازی سیلان خودرو مایوان - اردبیل، نفت ایرانول، سرمایه‌گذاری دارویی تامین (تیبیکو)، گروه صنعتی مینو، مروارید پنیهریز، گروه صنعتی مهرابزار، پیشرو صنعت سلامت ایرانیان (کارخانه نوآوری و صنایع خلاق البرز)، چاپ و بسته‌بندی کیسان چاپ - فرودگاه پیام، پردازش تصویر رایان، تصویر نگار جاوید، پخش ممتاز، میلان پارس فارمد - تبریز

دانشگاه‌ها: دانشگاه فرماندهی و ستاد (دافوس) ارتش جمهوری اسلامی ایران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، دانشگاه علوم پزشکی تهران (مرکز تحقیقات و بانک فرآورده‌های پیوندی ایران - پژوهشکده ژن، سلول و بافت)، دانشگاه علوم پزشکی تبریز (مرکز رشد بیوتکنولوژی دارویی)، واحد آموزش الکترونیکی دانشگاه آزاد اسلامی، سازمان جهاد دانشگاهی، موسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون

مراکز تحقیقاتی و پژوهشی: مجتمع تولیدی تحقیقاتی انستیتو پاستور ایران، موسسه واکسن و سرم‌سازی رازی - حصارک کرج، پژوهشگاه رویان، شرکت فناوری بن باخته‌های رویان، شرکت زیست فن‌آوری کوثر

سازمان‌ها و انجمن‌ها: انجمن تولید کنندگان و صادر کنندگان تجهیزات و ملزومات پزشکی و دارویی، هیات امنای صرفه جویی ارزی (وابسته به وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی)، بسیج جامعه پزشکی ایران، بسیج جامعه پزشکی سازمان انتقال خون ایران، انجمن علمی جراحان عمومی ایران، انجمن علمی پرودنتولوژی ایران، انجمن تالاسمی ایران، انجمن پزشکان عمومی استان فارس، ستاد مرکزی سازمان انتقال خون ایران، ادارات کل انتقال خون استان‌های تهران، خراسان رضوی، کهگیلویه و بویراحمد، سمنان و خراسان شمالی

موسسه‌های آموزشی: مرکز آموزش و تحقیقات صنعتی ایران، مدیریت بهین آفرین رهیار یزد، موسسه‌های آموزشی افق فارمد، نوآوران صنعت پویای پیشرو، آفاق صنعت، دانش پویان، تسهیلگران توسعه تفکر، کاوشگران راستین، فیدار دانش، مرزبان کیفیت دانش، اکسیر دانش، معیار دانش اصفهان، بهینه پرداز آرتا قزوین، نوبانگ اندیشه زنجان، حامیان توسعه اصفهان، نوین پارسیان کرج و آکادمی مدیریت دانش نوین

دکتر علی اصغر صفری فرد

دارای سابقه تدریس در ۱۲۰ دانشگاه، پژوهشگاه، مرکز آموزش عالی،

انستیتو، نهاد، سازمان، شرکت تولیدی و موسسه آموزشی

۰۹۱۲۲۱۳۷۱۴۴

بسمه تعالی شأنه

معرفی دوره‌های آموزشی دکتر علی اصغر صفری فرد (PhD)

GMP, GLP, GSP/GDP, HSE & Cleanroom

- ✓ سیستم مدیریت کیفیت (QMS)
- ✓ عملیات صحیح ساخت (GMP) محصولات دارویی - مقدماتی
- ✓ عملیات صحیح ساخت (GMP) محصولات دارویی - پیشرفته
- ✓ GMP ویژه صنایع مختلف (محصولات غذایی، آرایشی بهداشتی، زیستی، مواد اولیه دارویی و موارد مرتبط)
- ✓ GMP ویژه تولید داروهای استریل در شرایط آسپتیک
- ✓ GMP ویژه مراکز پلاسمافرزس تولیدی
- ✓ خطاهای رایج در عدم پیروی از الزامات GMP
- ✓ ده قانون طلایی GMP
- ✓ عملیات صحیح آزمایشگاهی (GLP)
- ✓ مدیریت ریسک کیفی (QRM)
- ✓ عملیات صحیح انبارداری (GSP)
- ✓ عملیات صحیح توزیع (GDP)
- ✓ الزامات GMP در انبار
- ✓ اصول بازرسی و خودبازرسی (Self-Inspection)
- ✓ رفتار درست کارکنان در اتاق تمیز (Cleanroom Discipline)
- ✓ گانینگ (Gowning) و فرآیندهای ورود/ خروج در فضاهای تمیز
- ✓ نظافت و پاک‌سازی (Cleaning) فضاهای تمیز
- ✓ شناسایی آلودگی و کنترل آلودگی در اتاق تمیز
- ✓ رفتار درست کارکنان در بخش‌های تولید، آزمایشگاه و انبار
- ✓ بهداشت فردی و حرفه‌ای کارکنان در شرکت‌های تولیدی
- ✓ تحلیل خطر و کنترل نقاط بحرانی (HACCP) در صنایع غذایی
- ✓ کلیات نظام آراستگی (5S)
- ✓ نظام آراستگی (5S) در بخش‌های اداری، تولید، انبار و آزمایشگاه
- ✓ اصول بهداشت و ایمنی شغلی (HSE)
- ✓ بهداشت و ایمنی شغلی (HSE) در بخش‌های تولید، آزمایشگاه و انبار
- ✓ آشنایی با برگه‌های ایمنی مواد شیمیایی (MSDS)
- ✓ اصول نظافت، تمیزکاری و پاک‌سازی بخش‌های تولید، آزمایشگاه و انبار

دکتر علی اصغر صفری فرد

دارای سابقه تدریس در ۱۲۰ دانشگاه، پژوهشگاه، مرکز آموزش عالی،

انسستیتو، نهاد، سازمان، شرکت تولیدی و موسسه آموزشی

۰۹۱۲۲۱۳۷۱۴۴



شبکه آموزشی "دنیای شکوفا"

**Management & GXP
(GMP, GLP, GSP/GDP, Cleanroom)**



t.me/shokofa_world



eitaa.com/shokofa_world

www.ShokofaWorld.blogfa.com

www.ShokofaOnline.blogsky.com



Good Manufacturing Practice (**GMP**)

(Pharma Quality Assurance Guide)

Adrien Laurent

Intuition Labs

2025