

## رویکرد گام به گام در اجرای مقررات GLP

رضا پيله‌چيان لنگرودی<sup>۱\*</sup> و کسری اسمعیل‌نیا<sup>۲</sup>

۱. استادیار، بخش تحقیق و تولید واکسن‌های بی‌هوازی، مؤسسه تحقیقات واکسن و سرم‌سازی رازی.

۲. استادیار، بخش تحقیق و تولید واکسن‌های تک‌یاخته، مؤسسه تحقیقات واکسن و سرم‌سازی رازی.

r.pilehchian@rvsri.ac.ir

### چکیده

به مجموعه‌ی مقررات و دستورالعمل‌هایی که فرآیندهای توسعه-تکوین، تولید و ساخت دارو، لوازم پزشکی و فرآورده‌های زیستی (واکسن) را هدایت و بر آنها نظارت می‌کنند GXPها گفته می‌شود. GXPها شامل سه دسته از مقررات و دستورالعمل‌های کاری GLP, GCP, GMP است. در صنعت سردرگمی و حشمتناکی در این خصوص که کدامین مقررات و در کجا باید استفاده شوند مشاهده می‌شود. سال ۱۹۸۳ در آمریکا با مرگ حدود ۱۰۰ نفر به دلیل مصرف شربت سولفانامید، اولین قانون FD&C Act وضع شد تا تضمین ایجاد کند که تنها داروهای مؤثر در بازار به فروش میرسند. قوانین FD&C Act از طریق مقررات CFR اجرا می‌شوند. هر CFR یک عنوان دارد و CFR با عنوان ۲۱ فصل یک، در مورد FD&C Act کاربرد دارد. تمامی مقررات مربوط به پذیرش، کنترل، ساخت، توزیع و فروش دارو، لوازم پزشکی و فرآورده‌های زیستی در 21CFR فصل یک منتشر می‌شوند. این مقررات را به نام GXPها می‌شناسیم. مقاله حاضر مقررات GXPها را معرفی کرده و هدف آن ارائه روشی گام به گام در اجرای مقررات GLP و تلاش در کاهش سردرگمی در استفاده از این مقررات است. همچنین این مقاله GXPها و نقش هریک از سه دسته مقررات آن را در کشف، توسعه-تکوین، تولید و ساخت دارو، لوازم پزشکی و فرآورده‌های زیستی بی‌ضرر شرح داده و توصیف میکند. جنبه‌های بنیادین GXPها و کاربردهای آنها در توسعه یک محصول جدید با تکیه بر مقررات GLP در این مقاله پوشش داده شده است.

**کلمات کلیدی:** مقررات، GCP، GLP، GMP و GXPها.

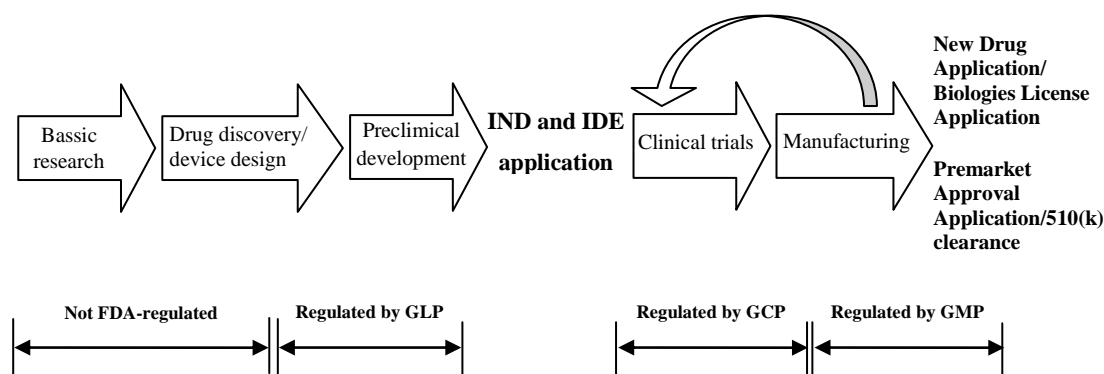
" رضا پيله چيان لنگرودی و اسمعیل نیا، رویکرد گام به گام در اجرای مقررات GLP "

## مقدمه

فرآیند کشف، توسعه و تولید محصولات جدیدی که برای درمان و یا پیشگیری از بیماری‌ها استفاده می‌شوند، همچنین ردیابی یک محصول از طریق BPRها (Batch production record) و مستندات توزیع آن و ایجاد یک سیستم برای ممیزی، فراخوان و رسیدگی به شکایات، بطور دائم در جریان است. علم همواره در تلاش است که سرطان را درمان کند، بینائی چشمان یک نابینا را بازگرداند و یا یک فرد فلج را قادر به راه رفتن کند و این سعی و تلاش بطور دائم منجر به کشف و توسعه دارو، لوازم پزشکی و فرآورده‌های زیستی می‌شود. فرآیند تکوین و توسعه محصول جدید در چهار مرحله‌ی بنیادین کشف، توسعه-تکوین، تولید و فروش انجام می‌شود (۱۷). عبور موفقیت‌آمیز از چهار مرحله‌ی بالا مستلزم رعایت قوانین و مقررات خاصی است که سالهاست در کشورهای مختلف مورد استفاده قرار می‌گیرند. در هر کشور، وظیفه برخی از مؤسسات دولتی این است که تضمین کنند قوانین و مقررات به خوبی اعمال می‌شوند و فرآورده‌های سالم، مؤثر و قوی راهی

بازار می‌شوند و این امر مسئولیت بسیار مهمی است که برای انجام آن وجود یک ارتباط دو جانبه منطقی و صحیح بین مؤسسات دولتی مذکور و مؤسسات تولیدکننده ضروری است. وحشتناک‌ترین سردرگمی صنعت تولید فرآورده‌های داروئی و زیستی این است که کدام یک از قوانین و مقررات و دستورالعمل-های کاری و در کجا باید مورد استفاده قرار گیرند (۱، ۶، ۱۴).

مجموعه مقررات پذیرش، تست، تولید، توزیع و فروش دارو، لوازم پزشکی و فرآورده‌های زیستی تحت عنوان مقررات GXP (۱۷) شناخته می‌شوند (شکل ۱) و عبارتند از: GLP (Good laboratory practices)، GCP (Good clinical practices)، GMP (Good manufacturing practices). مرجع اصلی این مقررات FDA (Food and Drug Administration) در سال ۱۹۳۸ با نام FD&C Act (Federal Food, Drug, and Cosmetic Act) بنیان گذارده شد. مقررات FDA را تحت عنوان CFR (Federal Regulation Code of) و CFR مربوط به مقررات موردنظر GXP را تحت عنوان CFR 21 فصل یک می‌شناسیم.



شکل ۱- ارتباط GLP، GCP و GMP با یکدیگر (۱).

ضروری و سمیت‌شناختی (toxicology) که باید در مورد هر دارو، وسیله پزشکی و یا فرآورده زیستی انجام گیرد و این نقش مقررات GLP است.

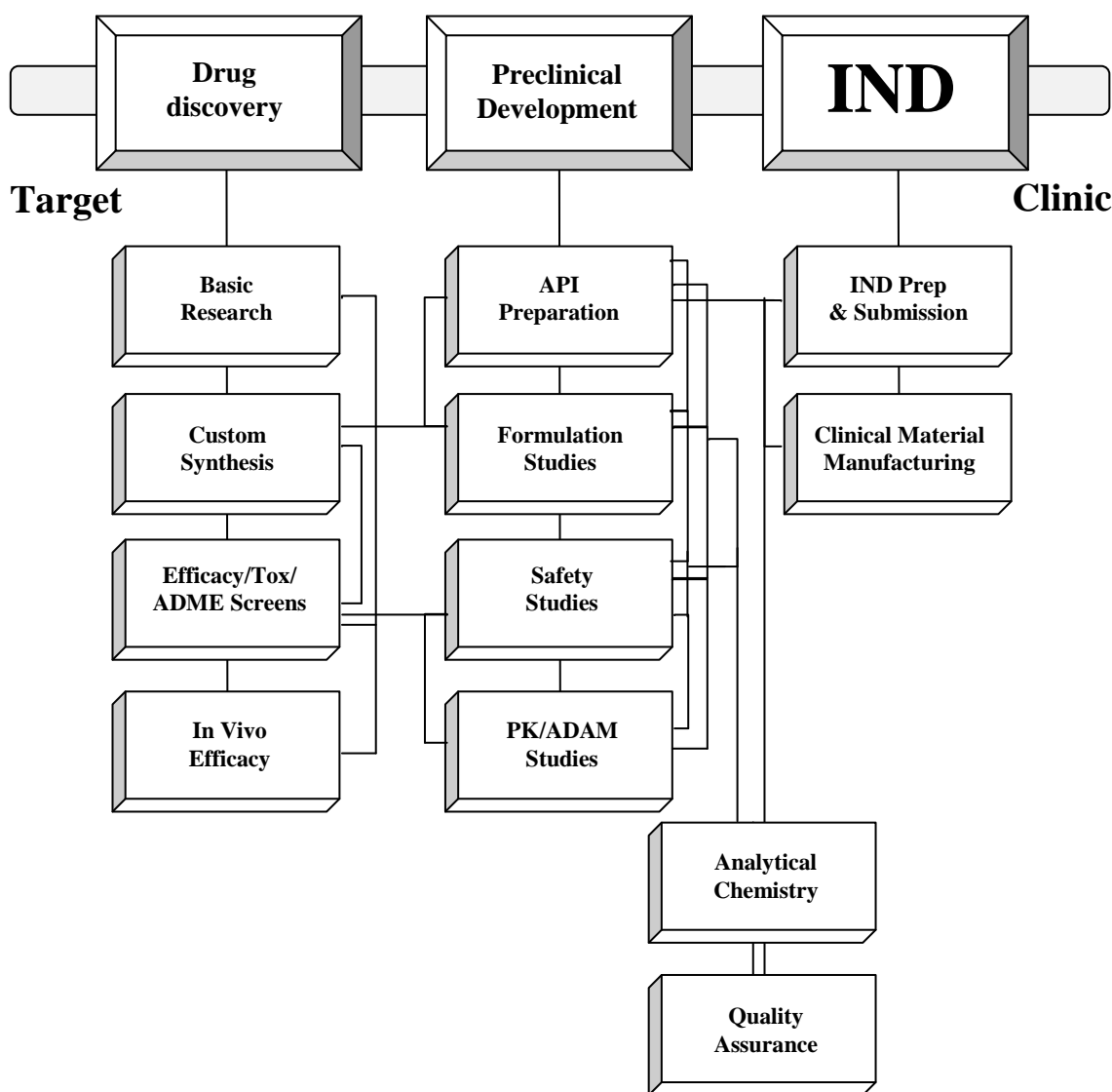
اگر محصول جدید منطبق بر مقررات GLP تولید شده باشد می‌توان آن را وارد مرحله بعدی فرآیند توسعه کرد (شکل ۲). بی‌ضروری و مؤثر بودن (clinical) یک محصول جدید را برای مصارف انسانی تحت عنوان مرحله پژوهش‌های بالینی می‌شناسیم. مجموعه مقرراتی که در این مرحله از فرآیند توسعه محصول بکار می‌روند مقررات GCP هستند. پس از اینکه محصول این مرحله را با موفقیت پشت سر گذاشت اجازه تولید دریافت می‌کند و در مرحله بعد مقررات GMP در خصوص آن به اجرا گذارده می‌شود. مقررات GMP بر این نکته متمرکز هستند که محصولات دارویی، لوازم پزشکی و فرآورده‌های زیستی

### فرآیند توسعه محصول و رابطه GLP، GMP و GCP

بی‌ضروری (Safety) در فرآیند توسعه یک محصول عبارت است از اینکه آیا یک فرآورده به حد کافی بی‌ضرر هست که روی انسان آزمایش شود یا نه؟ آزمایش محصول مورد نظر روی سیستم‌های زیستی نظیر گیاهان و یا جانوران تنها راه تعیین این موضوع است. آزمایش‌هایی را که در آنها از یک سیستم زیستی استفاده می‌شود به نام پژوهش‌های غیربالینی (non-clinical) می‌شناسیم. اولین سری مقررات GXPs در اینجا کاربرد دارند این مقررات عبارتند از GLP که در 21CFR یافت می‌شوند (۴ و ۵)، این مقررات در خصوص پژوهش‌های غیر بالینی بکار می‌رود که پیش از هر کاری تعیین می‌کنند که آیا می‌توان محصول را روی انسان آزمایش کرد یا نه؟ این آزمایش‌ها عبارتند از آزمایش‌های بی-

" رضا پیله‌چیان‌لنگرودی و اسمعیل‌نیا، رویکرد گام به گام در اجرای مقررات GLP "

مورد مصرف انسان چگونه باید تولید شوند و هدف اصلی آن تضمین این است که هیچگونه اشتباه و اختلاطی صورت نگرفته و محصولی با کیفیت عالی، بی‌ضرر و مؤثر وارد بازار شود. بطور کلی اجزاء GxPs به ترتیب عبارت‌اند از GLP، GCP و GMP و مقررات آنها.



شکل ۲- فرآیند توسعه محصول و رابطه GLP، GCP و GMP (۱۷).

و نیازهای ویژه یک پژوهش آزمایشگاهی جدید غیربالینی را فراهم می‌کنند. هدف GLP این است که تضمین ایجاد کند پژوهش

**فرآیند توسعه محصول GLP**  
مقررات GLP در قسمت‌های معینی از CFR ۲۱ منتشر می‌شوند (۵). این مقررات مستندات

مربوطه به خوبی صورت گرفته است و اگر در پایان این مرحله محصول مضر تشخیص داده شود، نباید به مصرف برسد. مقررات GLP بروی، مسیرهای که سیستم‌های مورد آزمایش (به عنوان مثال حیوانات آزمایشگاهی) طی آن بکار گرفته می‌شوند، مستندات مورد نیاز، فرآیندهای قابل پیگیری و موارد قابل درج در گزارش نهایی متمرکز هستند.

GLP در پی این است که پژوهش‌های مورد نظر پیش از آزمایش بروی انسان ابتدا به خوبی مستند شده و بازخوانی شود، و در صورتی که ثابت شد محصول مورد نظر در سیستم‌های زیستی بی‌ضرری است، می‌توان آن را در انسان آزمایش کرد تا مؤثر بودن و بی‌ضرری آن در انسان نیز ثابت شود (۱۰).

#### **فرآیند توسعه محصول GCP**

پژوهش‌های بالینی دومین مرحله‌ی فرآیند توسعه محصول است. در مواردی ضروری به نظر می‌رسد که هیبریدی از GCP و GLP باید انجام شود (۱۸). GCP مجموعه مقررات حاکم بر آزمایش‌های مربوط به یک فرآورده جدید بروی انسان است و اصول آن بر تولید یک فرآورده بی‌ضرر و مؤثر بنیاد گذاشته شده

است (۷). اولین هدف یک پژوهش بالینی اثبات این نکته است که فرآورده مورد نظر بدون شک برای انسان بی‌ضرر و مؤثر خواهد بود و به همین دلیل این پژوهش‌ها زیر ذره بین قرار گرفته و کنترل می‌شوند. پیش از آغاز این پژوهش‌ها، سازنده محصول باید درخواستی به مقامات مختار دولتی نظیر NRA (regulatory authority National) یا NCA (control authority National) تسلیم کند که بیانگر هدف و عملکرد او در این پژوهش‌ها باشد و مطرح کند که تصمیم دارد محصول را بر روی انسان آزمایش کند. این درخواست به نام IND (Investigational New Drug/Device) شناخته می‌شود.

بخش ۳۱۲ از CFR ۲۱ الزامات ضروری برای تسلیم IND را ارائه می‌دهد و اصلی‌ترین آنها، مدارکی هستند که نشان می‌دهند محصول مورد بحث در پژوهش‌های GLP موفق بوده است. بر اساس INDA (Investigation new drug application) مقامات دولتی مسئول پیش از آنکه اجازه آزمایشات بالینی را صادر کنند موظف هستند که مدارک ارائه شده را به خوبی بررسی کنند و این مهم خود هدف و فعالیت‌های INDA و مقررات آن را نشان می‌دهد. INDA باید حاوی اطلاعاتی از محصول در زمینه‌ی نتایج پژوهش‌های

یک پژوهش بالینی را متوقف کند، که اغلب نیز این کار را می‌کند.

مقامات مختار دولتی نیز مانند IRB می‌توانند پژوهش‌های بالینی را تحت نظر قرار دهند. ممیزان مختار دولتی به مستندات کلیدی GCP پرداخته و با استفاده از مستندات نظیر پروتکل‌ها، فرم‌های اطلاع‌دهنده به افراد مورد آزمایش و گزارش‌های IRB، اطمینان می‌یابند که افراد مورد آزمایش در مقابل خطرات بالقوه آزمایشات محافظت می‌شوند، در غیر این- صورت مقامات مختار دولتی به سرعت پژوهش بالینی را متوقف خواهند کرد.

GCP پژوهش‌های بالینی را به سه مرحله تقسیم می‌کند، مرحله اول آزمایش بر روی انسان مستلزم وجود گروهی کوچک (به‌طور معمول ۲۰ نفر) از داوطلبان سالم است، تا معلوم شود که آیا محصول مورد نظر به طور بالقوه، برای انسان بی‌ضرر است یا نه؟ در مرحله دوم گروه بزرگتری از داوطلبان (به‌طور معمول ۸۰-۱۰۰ نفر) برای اثبات مؤثر بودن و بی‌ضرری محصول مورد آزمایش قرار می‌گیرند. در مرحله سوم بازهم گروه بزرگتری از افراد داوطلب (به‌طور معمول هزاران نفر) مورد آزمایش واقع می‌شوند، تا اثبات شود که محصول مؤثر بی‌ضرر بوده و بیماری یا شرایط خاصی را درمان می‌کند (۱۲).

غیربالینی، چگونگی و دلایل تولید آن، و تضمین ایجاد ایمنی در داوطلبان مورد آزمایش باشد. اگر همه‌ی موارد بالا انتظارات مقامات دولتی را تأمین کند در اینصورت INDA پذیرش شده و پژوهش‌های بالینی آغاز می‌شود.

اساس مقررات GCP بر محافظت از افرادی است که محصول جدید بر روی آنها آزمایش می‌شود. بسیار مهم است که فواید و خطرات کار به طور کامل و دقیق توضیح داده شوند و هیچ شکی باقی نماند که داوطلب مورد آزمایش تمامی این توضیحات را به خوبی درک کرده است.

بخش ۵۰ از CFR ۲۱ شامل مقررات الزام آور GCP در این زمینه است، مقرراتی که تضمین می‌دهند داوطلبان مورد آزمایش، به خوبی از خطرات و فواید بالقوه این محصول جدید آگاه شده‌اند. همچنین برای محافظت بیشتر از این افراد، بخش ۵۶ از CFR ۲۱ اصول کلیدی دیگری از GCP را مطرح می‌کند که توسط IRB (Institutional review board) مورد استفاده می‌شود. گروه IRB شامل افراد مستقل و مطلع و دارای تجارب لازم برای ارزشیابی یک پژوهش بالینی است و بر روی سلامتی داوطلبان و بی‌ضرری محصول مورد آزمایش متمرکز است. IRB در هر مرحله‌ای می‌تواند

## فرآیند توسعه محصول GMP

محصول پس از پشت سر گذاشتن موفق مراحل GLP و GCP با مقررات مرحله سوم یعنی GMP مواجه می‌شود. صرفنظر از این که محصول دارو، لوازم پزشکی و یا فرآورده زیستی باشد، در این مرحله تضمین ایجاد خواهد شد که منطبق با مقررات تولید می‌شود. مقررات GMP بر تولید و توزیع محصول متمرکز است. این مقررات تضمین می‌کنند که محصولی با کیفیت عالی، بی‌ضرر و مؤثر راهی بازار شود مقررات اختصاصی GMP در 21CFR منتشر می‌شود، بخش ۲۱۰-۲۱۱ دارو و بخش ۸۲۰ لوازم پزشکی و بخش ۶۰۶ فرآورده‌های زیستی را پوشش می‌دهد. الزامات همه‌ی بخش‌های فوق بسیار شبیه به یکدیگر بوده و از نقاط کانونی ممیزی محسوب می‌شوند. مقامات مختار دولتی انتظار دارند که کلیه‌ی تجهیزات و تسهیلاتی که برای تولید محصول بکار می‌روند با مقررات کاربردی GMP منطبق باشند و رعایت این نکات تضمین می‌کند که بهداشت و سلامتی عمومی در معرض خطر قرار نگیرد (۸). GMP به فرآیندهای نوشته شده، کنترل فرآیند، آزمایش‌ها، گزارش‌های ثبت شده و آموزش نیازمند است تا تضمین شود که محصول بطور دایم بر اساس استانداردهای کیفیت، بی‌ضرر، مؤثر

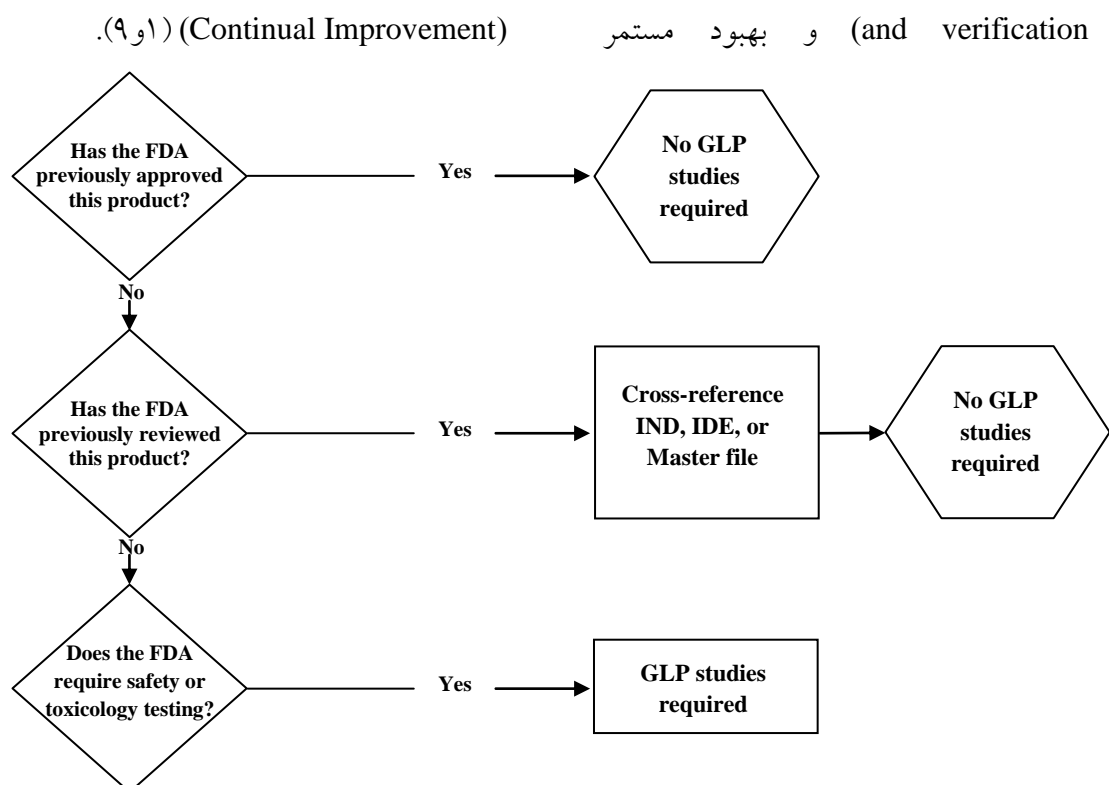
و منطبق بر الزامات و مقررات تولید می‌شود، اصل اساسی GMP پیشگیری از اختلاط و به حداقل رسانیدن خطاهاست. در موارد مختلف توسعه‌ی محصول، نیاز یا عدم نیاز به تایید در شرایط متفاوت ممکن است وجود داشته باشد (شکل ۳)، که بر حسب مورد باید به آن پرداخت.

## مراحل ضروری راه‌اندازی آزمایشگاه

### هماهنگی با مقررات GLP

امروزه مقررات GLP باید انجام گیرد. آزمایشگاه زیر چتر GLP باید به طور کامل قابل کنترل فعالیت کند. دو انگیزه اصلی در بهینه‌سازی کنترل آزمایشگاه‌ها وجود دارد. اولین و مهمترین انگیزه، امنیت ماده یا آیتم مورد آزمایش و دقت نتایج گزارش شده و دومین انگیزه تمرکز ممیزین و مجامع دولتی مسئول، بر ممیزی GLP است. یک آزمایشگاه GLP باید بتواند نشان دهد که تحت یک فرآیند دایم کنترل و مدیریت شده فعالیت می‌کند. نتایج گزارش شده باید دقیق و واقعی باشند. به همین دلیل در تأسیس یک آزمایشگاه منطبق بر مقررات GLP شش مرحله‌ی بسیار مهم وجود دارد که عبارتند از: طرح اصلی (Plan)، نقشه (Design)، تخمین تجهیزات (Equipment assessment)، اجرا (Implementation)، ارزیابی (Assessment)

" رضا پيله چيان لنگرودي و اسمعيل نيا، رويکرد گام به گام در اجراي مقررات GLP "



شکل ۳- نیاز یا عدم نیاز به تأیید FDA در موارد مختلف توسعه محصول (۱).

### طرح اصلی

طرح با تعریف و مستند کردن اهداف آزمایشگاه آغاز می شود. نوع داده هایی که در این آزمایشگاه و توسط آن تولید خواهد شد باید تعریف شود. استفاده کنندگان کلیدی و مشتریان داده های تولید شده در این آزمایشگاه باید مشخص شوند. زمان آزمایش ها باید تعریف شده، و قابل اندازه گیری باشد، کارکنان مورد نیاز در سطوح مختلف مهارتی باید معین و و لوازم و تجهیزات و مقررات مورد نیاز نیز باید مشخص شوند.

### نقشه

ویژگی های تسهیلات و تطبیق آنها با معیارهای محیطی باید تعیین و مستند شوند. الزامات و استانداردهای مورد نیاز تسهیلات سطوح مختلف هوای تمیز، حرارت و رطوبت باید در نقشه ها لحاظ شوند. نقشه ی چگونگی رفت و آمدهای کاری (Workflow) و پرسنلی شامل تحویل نمونه های کاری و نگاهداری آنها تا پایان تجزیه و تحلیل ها، هویت دار بودن نمونه ها در طول زمان انجام تست و ارائه ی داده باید به درستی تعیین شده باشند. طراحی فیزیکی آزمایشگاه با توجه به الزامات کاری آن نیازمند

مقدم بر کاربرد آنها است. کارکنان باید به خوبی آموزش دیده باشند، فرآیندهای کنترلی باید به درستی طراحی شده باشند و جریانات کاری مکفی باید منظور و ارزیابی شده باشند.

### ارزیابی

کارایی فعالیت‌های آزمایشگاه باید به طور دوره‌ای مورد ارزیابی قرار گیرد تا اطمینان حاصل شود که شرایطی که می‌توانند به طور بالقوه در نتایج تأثیر داشته باشند به حداقل رسیده و فعالیت در حد الزامات و استانداردها انجام می‌شوند. در مواردی که تغییری در فعالیت آزمایشگاه ایجاد می‌شود، طرح‌های فعالیت‌های تصحیح کننده (Corrective Plan) و به دنبال آن ممیزی (PCA) و به دنباله آن ممیزی پیگیرانه، باید انجام شوند. کلیه ارزیابی‌های آزمایشگاه باید مستند شوند.

### بهبود مستمر

آزمایشگاه موظف است که رضایت مشتری را تأمین کند. هنگامی که مشکلات مشخص شدند، سیستمی برای شناسایی، تفکیک و تصحیح آنها باید تعریف شود. فرآیند ارزشیابی شامل عناصر ضروری و اساسی شناسایی، الویت‌بندی، تعیین ریشه‌های مشکل، تجزیه و تحلیل ریشه‌ها و چگونگی تجزیه و- تحلیل (۱۳)، تصحیح، ممیزی و پایش دائم برای اطمینان از این که تصحیح‌ها مؤثر باقی

محاسبه و تعیین فضاها و انرژی مورد نیاز تسهیلات، فضاهای کاری آزمایشگاهی و دفتری همچنین فضاهای نگاه‌داری مواد و آرشیو موارد ثبت شده است. در صورت نیاز به استفاده از حیوانات آزمایشگاهی، استانداردهای کار و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی باید رعایت شوند. امنیت کارکنان، حیوانات آزمایشگاهی، قابلیت سرویس‌دهی، قابلیت نگهداری و خروج ضایعات باید در نظر گرفته شوند. اغلب به طراحان آزمایشگاه توصیه می‌شود که در طراحی آزمایشگاه موارد مورد نیاز امروز و قابلیت‌های گسترش در آینده را در نظر بگیرند (۱۵).

### تخمین تجهیزات

ارزیابی و بررسی همه جانبه‌ی انواع لوازم و تجهیزات مورد نیاز تجزیه و تحلیل‌های مختلف، از اولویت‌های آزمایشگاه است. در این ارزیابی مواردی نظیر معتبر و قابل اطمینان بودن دستگاه، قابلیت سرویس‌دهی آن، قیمت تمام شده و در دسترس بودن مواد مورد نیاز مصارف کلیدی از معیارهای تصمیم‌گیری به شمار می‌آید است.

### اجرا

معتبرسازی و نگارش (SOP Standard Operating Procedure) برای کار با لوازم،

" رضا پيله چيان لنگرودي و اسمعيل نيا، رويکرد گام به گام در اجراي مقررات GLP "

شده يا نانوشته دارند، كه سيستم كيفيت بايد از آنها براي فعاليت‌هاي آزمايشگاه استفاده كند.

• فلوجارت فعاليت آزمايشگاه تهيه مي‌شود و به اين ترتيب لزوم و عدم لزوم فرآيندها مشخص مي‌شود. الزامات سيستم كيفيت تعيين و مشخص مي‌شود كه آيا فرآيندهاي جاري با آن انطباق دارند يا نه؟ به عنوان مثال (فهرست مطالب الزامات سيستم كيفيت). سپس مي‌توان فرآيندهاي تعيين شده را به نظامنامه كيفيت الصاق و آنرا به عنوان الكوبي براي ارزيابي عناصر فرآيندي موجود و همچنين براي انطباق‌هاي مورد نياز در مميزي‌هاي آينده استفاده كرد.

#### فهرست مطالب الزامات سيستم كيفيت

دفتر الزامات سيستم كيفيت شامل موارد زير است: روي جلد، صفحه پذيرش بازننگري، تاريخچه، فهرست مطالب، بيانيه مأموريت، اهداف كيفيت، مسئوليتها، تجهيزات و كنترل‌هاي محيطي، مستندات و كنترل تغييرات، آموزش، سيستم اطلاعات آزمايشگاهي، نگهداري، معتبرسازي، تهيه نمونه و نگهداري و حفظ آن، روش‌هاي كيفيت، گزارش نتايج تجزيه و تحليل‌ها، ثبت‌ها، سياست‌هاي انحراف معيار و عدم تطابق، بهبود كيفيت، روش‌هاي استاندارد.

خواهد ماند بايد صورت پذيرد. با در نظر داشتن شش مرحله بالا، مي‌توان يك سري فعاليت‌هاي منطبق بر مقررات و استانداردها را از مرحله اول يعني طرح اصلي آغاز كرد.

#### نظامنامه كيفيت (Quality manual)

نظامنامه كيفيت نيز يك گروه از مستندات ضروري و الزامي است كه بايد تهيه شود. نظامنامه‌ي كيفيت به صورتي تدوين مي‌شود كه آزمايشگاه را متعهد مي‌كند تا با داشتن دانش كافي و تجارب بالا و بر اساس استاندارد، داده‌هاي توليد شده را تضمين كند و در اين راستا از طريق آموزش‌هاي مناسب و مستمر و تجارب خلاق كاركنان را آماده و مهيا مي‌كند تا خطاها، نقصان و مشكلات انطباق بالقوه، را به حداقل برسانند. نظامنامه كيفيت بهبود مستمر را خط مشي خود قرار داده و بر اساس آن فعاليت مي‌كند (۲). مراحل زير براي تهيه نظامنامه كيفيت توصيه مي‌شوند:

اهداف و سياست‌هاي كيفيت نظير بيانيه مأموريت (Mission statement) و سياست كيفيت (Quality policy) تعيين مي‌شوند. در اينجا دو نمونه ارائه مي‌شود.

• فرآيندهاي قابل دسترسي جمع‌آوري و مرور مي‌شوند. آزمايشگاه‌ها اغلب مقادير زيادي فرآيندها و روش‌هاي استاندارد نوشته

## نمونه بیانیه ماموریت (۳۰۲):

مؤسسه...
آزمایشگاه...مؤسسه...از اصول مدیریت سیستم کیفیت و عناصر از پیش توصیف شده 21CFR، زیر فصل A، بخش ۵۸ و Ansi ISO9001-2000 پیروی می‌کند. این نظامنامه منعکس‌کننده سیاست‌های مؤسسه...باتکیه بر ارائه چگونگی کنترل، برای سنجش و خدمات داده شده توسط مؤسسه...است. هر یک از کارکنان این مؤسسه...در قبال اینکه مشتریان داخلی و خارجی خدمات قابل اطمینان و ایجاد شده بر اساس فرآیندهایی که جزئیات آن در این نظامنامه آمده است دریافت می‌دارند، مسئول و جوابگو هستند.

## نمونه‌ی سیاست کیفیت (۳۰۲):

مدیریت مؤسسه...در قبال آزمایشگاه کیفیت و اینکه خدمات آن مکفی و در زمان مناسب تحویل شود، مسئول و متعهد است و کلیه کارکنان مسئول هستند که آزمایشات کیفی را درک کرده و به آن متعهد بوده و از آن تبعیت کنند.
--

الویت‌ها مشخص شده و پس از تجزیه و تحلیل تعیین موارد از قلم افتاده، خطر رخداد مشکلات بالقوه ارزیابی می‌شود و در این مرحله الویت‌ها به توسعه و به خطرات بالقوه تعلق می‌گیرد. اولین پیش‌نویس نظامنامه تهیه شده توسط افراد واجد شرایط مرور می‌شود. نظامنامه کیفیت نهایی تهیه شده و توسط افراد

با داشتن اطلاعات جمع‌آوری شده تجزیه و- تحلیل تعیین موارد از قلم افتاده ( gap Analysis) ترتیب داده می‌شود. جریان مستندات و الزامات نگهداری و حفاظت گزارش‌ها تعیین می‌شود. چگونگی ایجاد تضمین برای برقراری سطوح کافی ارتباطات داخلی و ارتباطات با مشتری بررسی می‌شود.

مقررات، تعهد به كيفيت، توصيف آزمايشگاه و چشم انداز خدمات قابل ارائه مطرح مي شود (۳ و ۲)، سپس رويکرد آزمايشگاه شامل برنامه هاي تحت پوشش، مسئوليت ها، چگونگي جمع آوري اطلاعات، فرآيند پذيرش دستورالعمل هاي راهنماي نگارش مستندات، چگونگي برخورد با انحراف معيارها و انتظاراتي كه آزمايشگاه از طرح اصلي دارد است. در بخش تعاريف واژه هاي متداول قابل استفاده تعريف مي شوند، و در بخش بعد به مواردی نظیر تجهیزات، لوازم، روش ها، مواد، آموزش، پروتكل ها، گزارشات و SOP ارزشيابی مواد اوليه مرجع، زمان بندي نيازهاي آموزشي وغيره پرداخته مي شود. در طرح اصلي موارد بالا تعريف شده و فهرست وظيف هر يك مشخص مي شود. در اين مرحله جدول زماني انجام وظيف، مسيرهاي بحراني و اينكه چگونه وظيف بايد رديابي شود مشخص مي شود. كليه وظيف را بايد در طرح اصلي تعريف و مشخص و رديابي كرد تا زمان بندي مورد نياز تكميل شود. مسئوليت هاي مديريت آزمايشگاه شامل كليه ارتباطات و مكاتبات و تعهد به اينكه تمامي گزارشات و خدمات مورد نياز به موقع تحويل داده شوند است همچنين مدير آزمايشگاه مسئول تمامي سيستم كيفيت است (۱۶). از جمله سياست

واجد شرايط و مطلع از الزامات مورد نياز، و افراد دست اندركار سياست هاي درج شده در نظامنامه ي كيفيت، مورد پذيرش واقع مي شود.

### نتيجه گيري

پيشتر در بخش مراحل ضروري تاسيس آزمايشگاه بر اساس مقررات GLP، از طرح اصلي صحبت كرديم ولي با توجه به اهميت طرح اصلي، و بنيادي بودن آن در طراحي تا آغاز فعاليت هاي اصولي آزمايشگاه به جمع بندي موارد گفته شده پرداخته مي شود. توليدكنندگان بطور معمول طرح اصلي را تهيه، تدوين و اجرا مي كنند تا اطمينان يابند كه تجهيزات لوازم، روش ها و مستندات با الزامات مندرج در مقررات منطبق هستند. طرح اصلي يك آزمايشگاه براي انجام صحيح و منطقي ساير مراحل، الزامي است و از بخشهاي مقدمه، رويکرد، تعاريف، آيتم ها، جدول زماني، مسئوليت هاي مديريت، سياست كيفيت، چارت سازماني، مرور مديريتي، طراحي كيفيت، مديريت تجهيزات، مسؤل پژوهش ها، تضمين كيفيت، سوپروايزر كنترل كيفيت، كاركنان، تجهيزات و كنترل هاي محيطي، سيستم HVAC (Heating, Ventilation and Air Conditioning)، و كنترل تغيير مستندات تشكيل مي شود (۱۹). در مقدمه سياست مؤسسه براي انطباق

کیفیت و به عبارت دیگر سیاست تعهد نسبت به کیفیت را تدوین و به تمامی کارکنان آزمایشگاه ابلاغ می‌کند، از این منظر و بر اساس چارت سازمانی آزمایشگاه، باید تعداد کافی کارکنان مورد نیاز در اختیار باشند تا مدیر آزمایشگاه بتواند برنامه‌های کیفی را ارائه کند. مدیران سطوح مختلف اجرایی موظف هستند که سیستم کیفیت را در فواصل زمانی تعریف شده مرور کنند تا اطمینان حاصل شود که برنامه مطابق الزمات مشخص شده پیش می‌رود. طراحی کیفیت (Quality planning) به سیاست‌های کیفیت آزمایشگاه، فرآیندها، گزارشات و نتایج پژوهش‌های مهارتی گفته می‌شود که شامل یک مرور سالیانه است و توسط مدیر آزمایشگاه انجام شده و اطمینان ایجاد می‌کند که همه کارها به طور صحیح در جریان هستند. مدیر آزمایشگاه مدیریت تجهیزات (Facility management) را عهده دار بوده و باید از کلیه‌ی موارد مرتبط با تجهیزات اطمینان حاصل کند. همچنین او یک نفر مسئول پژوهش‌ها (Study director) تعیین می‌کند که مسئولیت پذیرش طرح‌های پژوهشی و هرگونه تصحیح و پیشنهاد اصلاحی را عهده‌دار خواهد بود. مدیر آزمایشگاه در مقام مسئول تضمین کیفیت (Quality Assurance) مسئول نگهداری و

حفاظت از کلیه طرح‌های پژوهشی، SOPs (۱۱)، جدول زمانی ممیزی، نگهداری و حفظ گزارش‌های ممیزی، گزارش‌های نهایی و تأیید آنها و ارائه‌ی گزارش یافته‌های ممیزی به مدیران است. رئیس آزمایشگاه باید فردی را برای نظارت عالی، مرور، تجزیه و تحلیل و آغاز فعالیت‌های تصحیح پیشگیرانه در خصوص تمامی برنامه‌های QC در نظر بگیرد. این فرد که سوپروایزر کنترل کیفی (Quality control supervisor) خواهد بود موظف است تا تضمین دهد که کارکنان به خوبی آموزش دیده و مقررات QC را در وظایف خود اعمال می‌کنند. کارکنان آزمایشگاه (Laboratory personal) مسئول هستند که آزمایشات کیفی را درک کرده و از آن تبعیت کنند. به این افراد باید اختیار و مسئولیت داده شود تا سیستم کیفیت را ابقاء، اجرا و به روز کنند. آزمایشگاه باید اندازه و ساختار مناسبی داشته باشد و مکان آن طوری باشد که الزامات پژوهش‌ها را برآورده کنند. طراحی آزمایشگاه باید به گونه‌ای باشد که فضاهای کافی تجهیزات و کنترل‌های محیطی (Facilities and environmental controls) و فعالیت‌های مختلف در آن موجود بوده و خطر بالقوه آلودگی و یا اختلاط در آن به حداقل برسد. اطاق جداگانه‌ای برای دریافت و نگهداری

" رضا پيله چيان لنگرودی و اسمعیل نیا، رویکرد گام به گام در اجرای مقررات GLP "

همواره بسته باشند. خوردن و نوشیدن در آزمایشگاه ممنوع است، هیچگونه حیوان اهلی و غیر اهلی در آزمایشگاهی نباید وجود داشته باشد. آزمایشگاه باید واجد سیستم فیلتراسیون باشد تا حضور ذرات موجود را به حداقل برساند HVAC و کلیه لوازم و تجهیزات آزمایشگاهی باید به صورتی چیدمان شوند تا به راحتی قابل نظافت باشد. در پایان ذکر این نکته ضروری است که بر اساس مقررات کنترل تغییر مستندات ( documentation change control ) هرگونه تغییراتی در مستندات آزمایشگاهی قبل از به کارگیری باید به وسیلهی کارگروه مربوطه بازخوانی بررسی و تأیید شود (۲۰).

مستندات مربوطه و مراجع باید وجود داشته باشد. همچنین فضاهای جداگانه‌ای برای تهیه مراجع آزمایش‌ها پیش از بکارگیری آنها باید موجود باشد. تسهیلات آزمایشگاهی باید به خوبی طراحی و مکان‌یابی شده باشند تا جریان کاری کافی، فضای مناسب و مطبوع و محیط‌کاری امن را ایجاد کند. کنترل‌های محیطی که خطر بالقوه‌ی آلودگی نمونه‌ها را به حداقل رسانده و بر دقت و قابل اطمینان بودن نتایج تأکید دارند، باید برقرار شوند. توصیه می‌شود که کارکنان در هنگام کار با نمونه‌های آزمایشگاهی لباس آزمایشگاه و دستکش بپوشند. درجه حرارت آزمایشگاه باید کنترل شود تا مناسب کار با نمونه بوده و برای پرسنل نیز مناسب باشد. درها و پنجره‌ها باید

## References

## منابع مورد استفاده

1. Adamo J.E, Bauer G, Berro M, Burnett B.K, Hartman K.A, Masiello LM, Moorman-White D, Rubinstein E.P, and Schuff K.G.(2012). A Roadmap for Academic Health Centers to Establish Good Laboratory Practice-Compliant Infrastructure. Acad. Med. 87(3): 279–284.
2. American Society for Quality Control (ASQC). ANSI/ASQC Standard Q2 (1991). Quality Management and Quality System Elements for Laboratories Guidelines. ASQC.
3. American Society for Quality Control (ASQC). ANSI/ASQC E4 (1994). Specifications and Guidelines for Quality Systems for Environmental Data Collection and Environmental Technology Programs. ASQC.
4. Code of Federal Regulations. 21 CFR Part 58. Good laboratory practice for nonclinical laboratory studies. (2005).<http://www.access.gpo.gov/nara/CFR/waisidx05/21CFR5805.html>. Accessed 31 March 2009.

5. **Code of Federal Regulations. 42 CFR Part 493. Laboratory requirements. (2005).** [http://www.access.gpo.gov/nara/CFR/waisidx\\_05/42CFR493\\_05.html](http://www.access.gpo.gov/nara/CFR/waisidx_05/42CFR493_05.html). Accessed 31 March 2009.
6. **Code of Federal Regulations, Title 21, Volume 1.(2013).**CITE: 21CFR58. Title 21-food and drugs, chapter 1-food and drug, administration, department of health and human services, subchapter a-general part 58, good laboratory practice for nonclinical laboratory studies.
7. **Ezzelle J, Rodriguez-Chavez I.R, Darden J.M, Stirewalt M, Kunwar N, Hitchcock R, Walter T, and Souzac M. P. D. (2008).** Guidelines on Good Clinical Laboratory Practice Bridging Operations between Research and Clinical Research Laboratories. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 46(1): 18–29.
8. **Good Manufacturing Practices-Medicinal Products for Human and Veterinary Use. (1998).** European Commission.
9. **Good laboratory practice and current good manufacturing practice Copyright © (2000-2002)** Agilent Technologies Publication number 5988-6197EN Printed in Germany 04/02.  
<http://www.accessdata.FDA.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRsearch.cfm?CFRPart=58>
10. **Handbook: good laboratory practice (GLP): quality practices for regulated non-clinical research and development -2nd ed. (2009)** Copyright © World Health Organization on behalf of the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases.
11. **How to Define and Determine Reference Intervals in the Clinical Laboratory (C28-A). (1995).** National Committee for Clinical Laboratory Standards. Vol. 15, No. 4.
12. **Manghani K. (2011).** Quality assurance: Importance of systems and standard operating procedures. *Perspect. Clin. Res.* 2(1): 34–37.
13. **McCarty L.S, Borgert C.J, and Mihaich E.M. (2012).** Information Quality in Regulatory Decision Making: Peer Review versus Good Laboratory Practice. *Environ. Health. Perspect.* 120(7): 927–934.
14. **Sarzotti-Kelsoe M, Cox J, Cleland N, Denny T, Hural J, Needham L, Ozaki Da, Rodriguez-Chavez I. ., Stevens G, Stiles T, Tarragona-Fiol T and Simkins A. (2009).** Evaluation and Recommendations on Good Clinical Laboratory Practice Guidelines for Phase I–III Clinical Trials. *PLoS. Med.* 6(5): e1000067.
15. **Shah, V.P, (1992).** Analytical Methods Validation: Bioavailability, Bioequivalence and Pharmacokinetic Studies. *Pharmaceutical Research.* Vol. 9, No. 4. Plenum. p 590.
16. **Spindler P and Seiler J.P. (2002).** Quality management of pharmacology and safety pharmacology studies. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 16(2):83-90.
17. **Steinmetz K.L and Spack E.G. (2009).** The basics of preclinical drug development for neurodegenerative disease indications. *BMC. Neurol.* 9(Suppl. 1): S2. doi: 10.1186/1471-2377-9-S1-S2

" رضا پيله‌چيان‌لنگرودی و اسمعیل‌نیا، رویکرد گام به گام در اجرای مقررات GLP "

18. **Stonier P.D. (1998).** Good Research Practices: A Practical Guide to the Implementation of the GXPs. *J. R. Soc. Med.* 91(2): 109–110.
19. **U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. (1979).** Good laboratory practice for nonclinical laboratory studies. 21 CFR 58.
20. **U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. (2007).** Guidance for industry: good laboratory practices, questions and answers