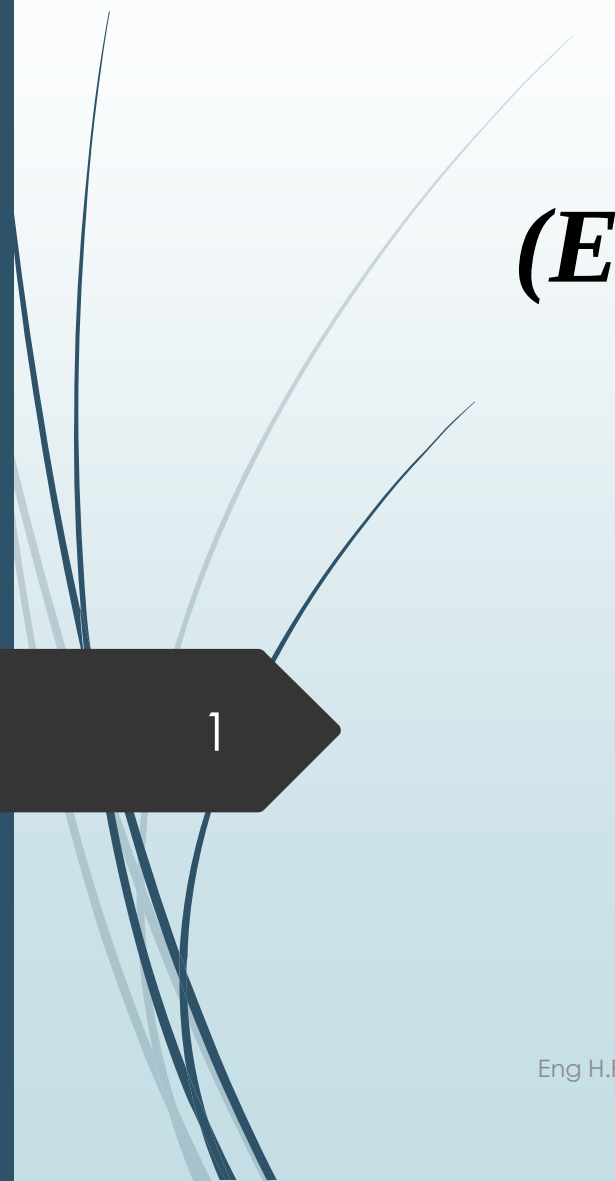




ETOP

(Engineering Turnover Package)

H.Farrokhi

Pharmex 2025

1



GOOD PRACTICE GUIDE:
**Good Engineering
Practice**

Second Edition

Design, Delivery, and
Operation of Engineered Systems



ICH

harmonisation for better health

H.Farrokhi



PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION
PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME



PE 009-16 (Annexes)
1 February 2022



**U.S. FOOD & DRUG
ADMINISTRATION**

WHO Technical Report Series

1033



**WHO Expert Committee
on Specifications
for Pharmaceutical
Preparations**



International Society for Pharmaceutical Engineering

is an international non-profit organization which currently has 20,000 members in more than 90 countries all over the world, and is engaged in training and sharing information among employees in the pharmaceutical industry.

Members are involved in preparing the FDA and EMA guidelines and they publish their own ISPE Guides. These ISPE Guides are extremely detailed and are state-of-the-art for the pharmaceutical industry.

1- Definition & Scope of GEP

Good Manufacturing Practice (GMP) is defined as:

“a system for ensuring that products are consistently produced and controlled according to quality standards. It is designed to minimize the risks involved in any pharmaceutical production that cannot be eliminated through testing the final product.” (WHO [8])

سیستمی برای حصول اطمینان از اینکه محصولات به طور مداوم مطابق با استانداردهای کیفی، تولید(ساخت) و کنترل می شوند. این سیستم برای کاهش و به حداقل رساندن خطرات و ریسک ها در تولید دارو طراحی شده است که از طریق آزمایش محصول نهایی قابل حذف نیست.

GMP is that part of Quality Management which ensures that products are consistently produced and controlled to the quality standards appropriate to their intended use and as required by the Marketing Authorisation, Clinical Trial Authorisation or product specification. **(PIC/S)**

GMP بخشی از مدیریت کیفیت است که تضمین می کند محصولات به طور مداوم با استانداردهای کیفی مناسب و مطابق با مجوزهای رگولاتوری و بازاریابی، کارآزمایی بالینی یا مشخصات محصول مورد نیاز، تولید و کنترل می شوند.



1- Definition & Scope of GEP

Good Engineering Practice (GEP) is:

a system for ensuring that engineered systems are consistently and reliably designed, delivered, and operate in a manner suitable for the intended purpose according to user requirements, stakeholder expectations, and quality requirements, and are maintained in a state of control throughout their lifecycle, in order to minimize risk to product quality and patient safety.

عملکرد مهندسی خوب سیستمی برای حصول اطمینان از اینکه فرایندهای مهندسی به طور مداوم و قابل اعتماد طراحی، تحویل، و به شیوه‌ای مناسب برای هدف مورد نظر با توجه به نیازهای کاربر، انتظارات ذینفعان و الزامات کیفی و کنترل در طول چرخه عمر خود به منظور به حداقل رساندن خطر برای کیفیت محصول و ایمنی بیمار، نگهداری می‌شوند.

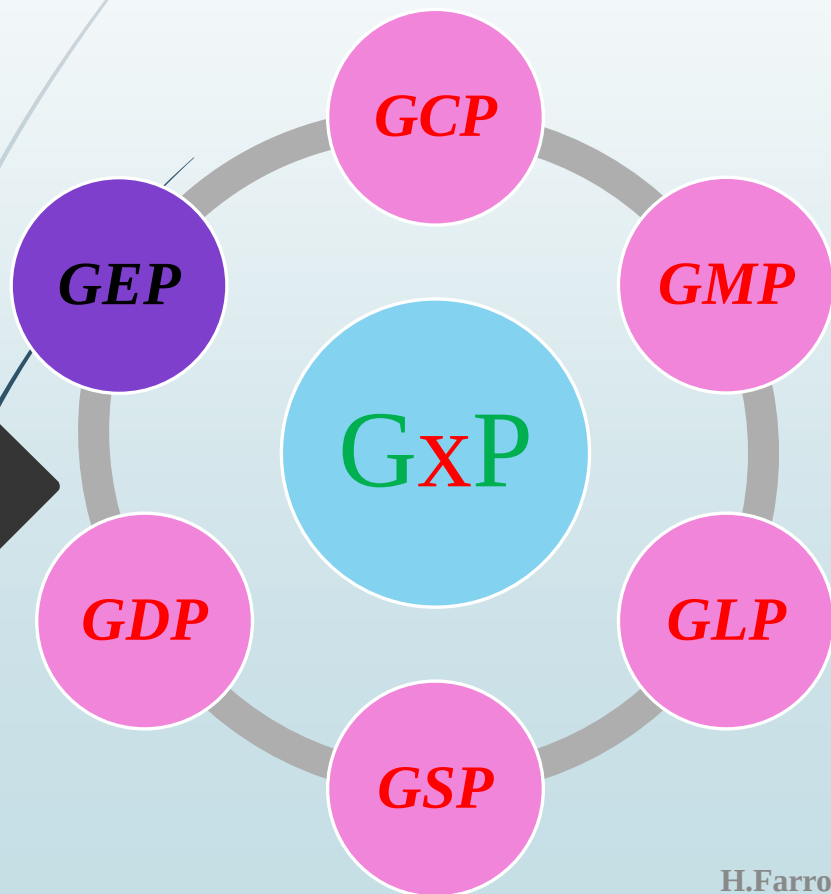


Good Engineering Practice (GEP) is defined as combination of standards, specifications, codes, regulatory and industrial guidelines as well as accepted engineering and design methods intended to design, construct, operate, and maintain pharmaceutical and/or biotechnology facilities taking into account not only regulatory compliance but also safety, economics, environmental protection and operability

عملکرد مهندسی خوب ترکیبی از استانداردها، مشخصات، کدها، دستورالعمل‌های نظارتی و صنعتی و همچنین روش‌های مهندسی تایید شده برای طراحی، ساخت، بهره‌برداری و نگهداری تأسیسات دارویی با در نظر گرفتن مقررات ایمنی، حفاظت از محیط زیست و اقتصادی است.

2- Positioning of GEP in Relation to GxP

- **G** = Good
X (variable replaced with Manufacturing, Clinical, Laboratory, Storage, Distribution and Review)
P = Practice



H.Farrokhi



GLP

Good Laboratory Practice

GCP

Good Clinical Practice

GMP

Good Manufacturing Practice
including Good Practice for Tissues and Cells (GP)
and Good Engineering Practice (GEP)

GDP

Good Distribution Practice

MAH

Market Authorisation Holder compliance

GPvP

Good Pharmacovigilance Practice

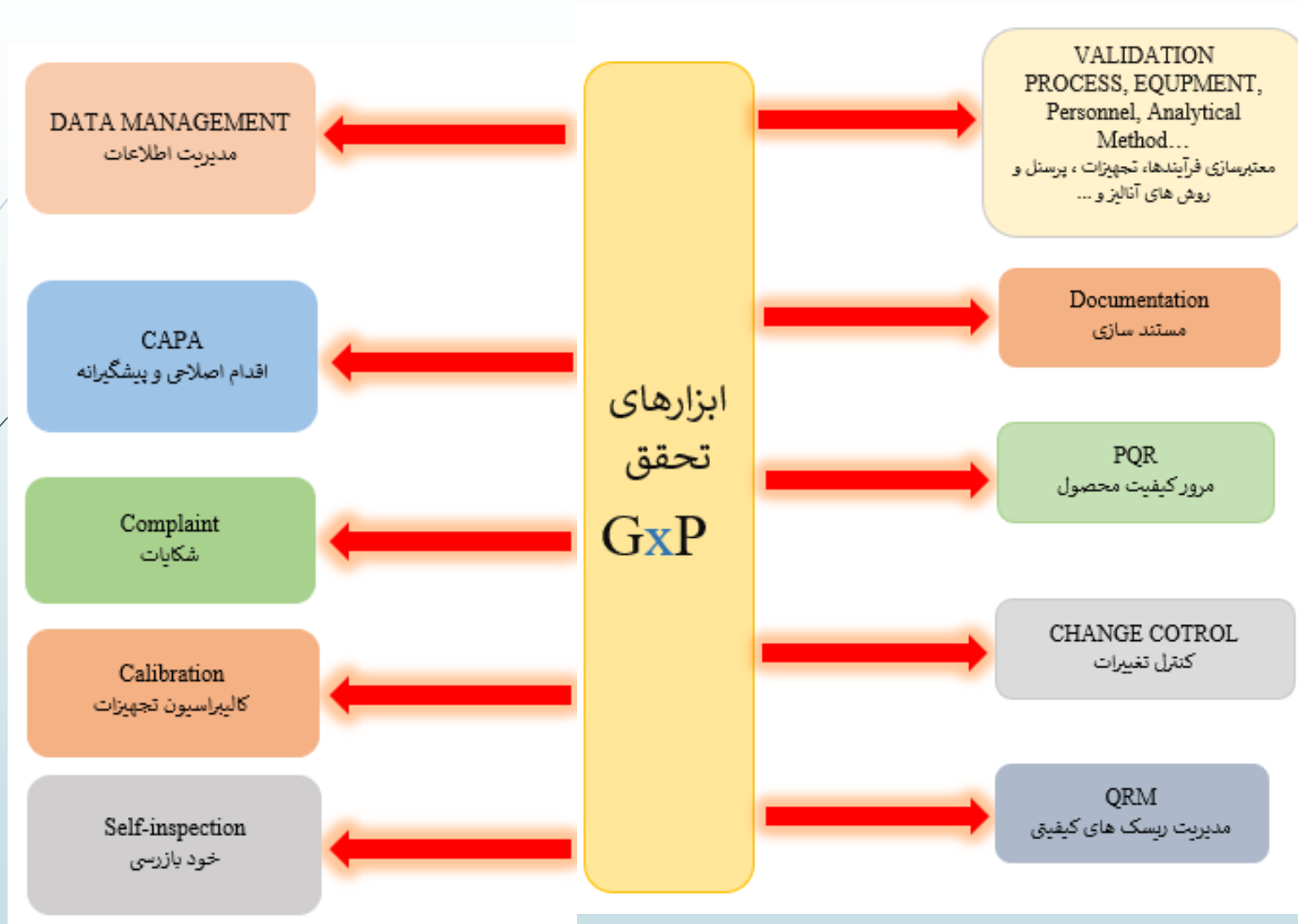
GBP

Good Behavioural Practice

GPP

Good Pharmacy Practice

GEP & GxP



Commissioning & Qualification

2.2.3 Direct Impact System

A “Direct Impact” system is expected to have a direct impact on product quality. These systems are designed and commissioned in line with Good Engineering Practice *and* in addition, are subject to Qualification Practices that incorporate the enhanced review, control, and testing against specifications or other requirements necessary for cGMP compliance.

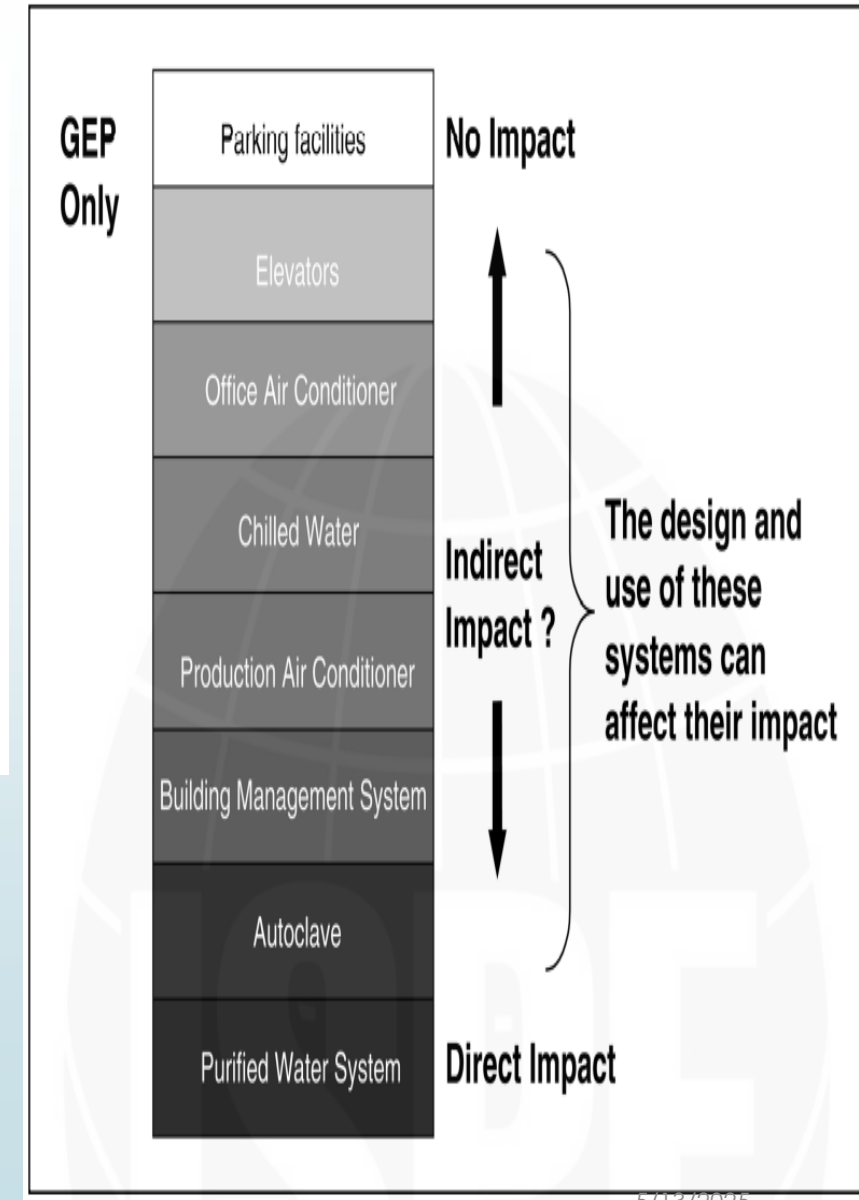
In some instances, “Direct Impact” systems will depend on “Indirect Impact” systems for effective operation and therefore, any interfaces need to be carefully assessed.

2.2.4 Indirect Impact System

An “Indirect Impact” system is not expected to have a direct impact on product quality, but typically will support a “Direct Impact” system. These systems are designed and commissioned following Good Engineering Practice only. “Indirect Impact” systems can affect the performance or operation of a “Direct Impact” system and therefore:

2.2.5 No Impact System

A “No Impact” system will not have any impact, either directly or indirectly, on product quality. These systems are designed and commissioned following Good Engineering Practice only.



به مجموعه جامعی از اسناد، نقشه ها، مدارک و اطلاعات فنی و کیفی اشاره دارد که در پایان و تکمیل پروژه های مهندسی دارویی (نظیر ساخت، خرید، نصب یا اصلاح فضاها، ماشین آلات، تأسیسات یا ارتقاء سیستم ها) به مشتری (تیم بهره برداری و نگهداری) تحویل داده می شود. این بسته، اسناد حیاتی برای انتقال روان و کامل از مرحله شروع تا پایان پروژه های مهندسی دارویی فراهم می کند.

این پکیج، تضمین کننده انتقال صحیح دانش فنی از تیم اجرایی به تیم عملیاتی است.

۱- دوره اولیه (دهه ۱۹۸۰-۱۹۹۰)

- ظهور ETOP به عنوان یک نیاز صنعتی در پاسخ به الزامات نظارتی فزاینده در صنعت داروسازی شکل گرفت.
- در این دوره، تمرکز اصلی بر مستندسازی پایه‌ای پروژه‌های ساخت تأسیسات دارویی بود.

۲- دوره رشد (دهه ۱۹۹۰-۲۰۰۰)

- با پیچیده‌تر شدن استانداردهای GMP، ETOP به ابزار دقیق‌تری تبدیل شد.
- اضافه شدن بخش‌هایی مانند مستندات تضمین کیفیت و گزارش‌های آزمایش به بسته ETOP

۳- دوره بلوغ (۲۰۰۰ به بعد)

- ETOP به بخشی استاندارد و ضروری در مدیریت چرخه حیات پروژه‌های مهندسی دارویی تبدیل شد.
- ادغام فناوری‌های دیجیتال و سیستم‌های مدیریت اسناد الکترونیکی در فرآیند ETOP

ارتباط ETOP با استاندارد ISPE

انجمن بین‌المللی مهندسی داروسازی (ISPE) نقش محوری در توسعه استانداردهای مرتبط با ETOP داشته است:

۱- راهنمای ISPE Baseline Guide (جلد ۵)

– این راهنما به طور خاص به موضوعات Commissioning و Qualification می‌پردازد.

– ISPE از طریق Communities of Practice مانند گروه Commissioning & Qualification به توسعه بهترین روش‌های ETOP کمک می‌کند.

– این گروه‌ها به به‌روزرسانی مستمر استانداردهای ETOP می‌پردازند.

– بر اهمیت مستندات انتقال مهندسی در فرآیندهای تأیید، تأکید دارد.

ارتباط ETOP با استاندارد ISPE

۲. استاندارد ASTM E2500

- ISPE این استاندارد را برای تأیید سیستم‌های تولید دارو ترویج می‌کند.
- ETOP به عنوان ابزاری برای انطباق با این استاندارد عمل می‌کند.

۳. رویکرد مبتنی بر ریسک

- ISPE رویکردهای مبتنی بر ریسک را برای **Commissioning** و **Qualification** معرفی کرده است.
- ETOP باید مستندات تحلیل ریسک و استراتژی‌های کنترل ریسک را شامل شود.

اجزای اصلی ETOP در صنعت داروسازی

بر اساس استانداردهای صنعت، یک ETOP جامع معمولاً شامل این بخش‌هاست:

۱. مستندات طراحی

- نقشه‌های مهندسی تأیید شده
- مشخصات فنی سیستم‌ها
- مستندات تحلیل ریسک

۳. مستندات آزمایش و تأیید

- برنامه‌های آزمایش
- گزارش‌های اجرای آزمایش
- گواهی‌های انطباق

۲. مستندات ساخت و نصب

- گزارش‌های پیشرفت پروژه
- صورت‌جلسات بازرسی
- مستندات تغییرات مهندسی

۴. مستندات عملیاتی

- دستورالعمل‌های عملیاتی
- برنامه‌های نگهداری
- مستندات آموزش پرسنل

کاربرد ETOP در چارچوب استانداردهای ISPE

۱. مدیریت چرخه حیات پروژه

- ETOP به عنوان مرجعی برای نگهداری و به روزرسانی پروژه هایی دارویی عمل می کند.
- انطباق با راهنمای ISPE در مدیریت دارایی های فیزیکی

۲. انطباق نظارتی

- ETOP مستندات لازم برای بررسی های نظارتی را فراهم می کند.
- پشتیبانی از الزامات سازمان هایی مانند FDA و EMA

کاربرد ETOP در چارچوب استانداردهای ISPE

۳. انتقال دانش فنی

- ETOP به عنوان ابزاری برای انتقال دانش از تیم پروژه به تیم عملیات
- انطباق با اصول " ISPE " Knowledge Management

۴. پشتیبانی از سیستم‌های کیفیت

- ETOP داده‌های ورودی برای سیستم‌های مدیریت کیفیت را تأمین می‌کند
- ارتباط با استانداردهای ISPE در زمینه کیفیت

چالش‌ها و راهکارها در پیاده‌سازی ETOP

۱. یکپارچه‌سازی با سیستم‌های دیجیتال

- چالش: ادغام ETOP با سیستم‌های مدیریت اسناد الکترونیکی
- راهکار ISPE: استفاده از راهنمای **Pharma 4.0™**

۲. مدیریت تغییرات

- چالش: به‌روزرسانی مستندات ETOP پس از تغییرات مهندسی
- راهکار ISPE: استفاده از سیستم‌های مهندسی تغییر (ECM)

۳. آموزش پرسنل

- چالش: انتقال دانش موجود در ETOP به پرسنل عملیاتی
- راهکار ISPE: برنامه‌های آموزشی تخصصی

کاربرد ETOP در صنایع مواد اولیه دارویی

- مستندسازی تأسیسات تولید مواد فعال دارویی (API)
- مدارک مربوط به طراحی و نصب تجهیزات سنتز و خالص سازی
- گزارش های اعتبارسنجی (Validation) فرآیندهای تولید
- مدیریت زنجیره تأمین
- مستندات شرایط نگهداری مواد (دما، رطوبت، نور)
- گزارش های انطباق با استانداردهای ICH Q7
- پیگیری تاریخچه تولید هر بچ ماده فعال
- مدیریت انحرافات از مشخصات فنی

برخی کاربردهای آن به شرح زیر است:

18

تغییرات مهندسی: در زمان ارتقاء خطوط بسته‌بندی اتوماتیک (مانند نصب ماشین پرکن ویال)، مستندسازی دقیق تمامی تغییرات فنی به کمک ETOP انجام می‌شود تا الزامات کیفیت حفظ گردد.

راه‌اندازی تجهیزات جدید: هنگام نصب یک راکتور یا سیستم فیلتراسیون جدید، ETOP شامل اطلاعاتی از قبیل P&ID، نقشه‌های برق، دستورالعمل بهره‌برداری، لیست قطعات یدکی و تست FAT/SAT می‌باشد.

آموزش و نگهداری: تیم فنی با استفاده از مستندات ETOP می‌تواند آموزش پرسنل، اجرای تعمیرات پیشگیرانه و مدیریت دارایی‌ها را به صورت مؤثر انجام دهد.

کاربرد ETOP در صنایع بسته‌بندی دارویی

- مستندسازی خطوط بسته‌بندی
- نقشه‌های دقیق ماشین‌آلات بسته‌بندی
- دستورالعمل‌های عملیاتی استاندارد (SOPs) برای دستگاه‌ها
- اطمینان از انطباق بسته‌بندی
- گزارش‌های آزمایش مهندسی اولیه (IQ/OQ/PQ)
- مستندات مواد بسته‌بندی اولیه و ثانویه
- کالیبراسیون دستگاه‌های پرکن بر اساس مستندات ETOP
- اعتبارسنجی روش‌های بسته‌بندی استریل

اجزای اصلی ETOP در این صنعت مواد اولیه دارویی و بسته بندی

20

۱. مستندات طراحی

- مشخصات فنی مواد اولیه (مطابق با USP/EP)
- نقشه‌های جانمایی تجهیزات در سالن تولید
- تحلیل‌های ریسک بر اساس استاندارد ICH Q9

۲. مستندات ساخت و نصب

- گواهی‌های کالیبراسیون تجهیزات اندازه‌گیری
- صورتجلسات بازرسی مواد اولیه ورودی
- مستندات سیستم‌های کنترل محیطی (HVAC)

اجزای اصلی ETOP در این صنعت مواد اولیه دارویی و بسته بندی

۳. مستندات آزمایش و تأیید

- پروتکل های آزمون مواد اولیه
- گزارش های عملکرد خطوط بسته بندی
- مستندات استریلیتی برای بسته بندی استریل

۴. مستندات عملیاتی

- دستورالعمل های کنترل کیفیت مواد اولیه
- برنامه های نمونه برداری و آزمون
- روش های بازرسی بسته بندی نهایی

۱. راه اندازی تأسیسات

- استفاده از دستورالعمل‌های راه اندازی موجود در ETOP
- بکارگیری پارامترهای عملیاتی مستند شده

۲. عیب‌یابی و نگهداری

- مراجعه به نقشه‌های مهندسی برای تشخیص مشکلات
- استفاده از تاریخچه تعمیرات ثبت شده

۳. آموزش پرسنل

- بهره‌گیری از SOPهای فنی برای آموزش اپراتورها
- استفاده از مستندات ایمنی برای آموزش‌های HSE

۴. ممیزی‌های نظارتی

- ارائه مدارک انطباق به بازرسان سازمان‌های نظارتی
- نمایش سوابق اعتبارسنجی تجهیزات

مزایای استفاده از ETOP در صنعت مواد اولیه و اقلام بسته‌بندی دارویی

۱. اطمینان از انتقال کامل دانش فنی: ETOP شامل تمام مستندات طراحی، مشخصات تجهیزات، دستورالعمل‌های نصب، راه‌اندازی، نگهداری و مدارک تأییدیه‌هاست. این باعث می‌شود تیم‌های عملیاتی و نگهداری درک دقیقی از تجهیزات و سیستم‌ها داشته باشند.

۲. تسریع در تأییدیه‌های GMP و ولیدیشن: مدارک موجود در ETOP مثل (URS, DQ, IQ, OQ) فرآیندهای تضمین کیفیت و الزامات GMP را تسهیل می‌کنند، به‌خصوص برای اقلام حساس مانند مواد اولیه دارویی و بسته‌بندی که تأثیر مستقیم بر کیفیت محصول دارند.

۳. سهولت در عیب‌یابی و نگهداری: داشتن اسناد فنی دقیق، دیاگرام‌ها، قطعه‌بندی‌ها و روش‌های نگهداری باعث کاهش زمان توقف تجهیزات و بهبود عملکرد آن‌ها می‌شود.

مزایای استفاده از ETOP در صنعت مواد اولیه و اقلام بسته‌بندی دارویی

۴. پایبندی به الزامات قانونی و ممیزی‌ها: مستندات ETOP در پاسخ‌گویی به ممیزهای سازمان غذا و دارو (FDA، EMA، وزارت بهداشت و...) بسیار حیاتی‌اند و شواهد محکمی از رعایت استانداردها ارائه می‌دهند.

۵. تسریع در بهره‌برداری و تولید: با تحویل ETOP، تیم بهره‌بردار بدون تأخیر و نیاز به بازطراحی یا بررسی مجدد می‌تواند از تجهیزات جدید استفاده کند؛ این در زمان راه‌اندازی خطوط بسته‌بندی یا فرآیندهای جدید اهمیت زیادی دارد.

۶. بهبود هماهنگی بین تیم‌های مهندسی، کیفیت و تولید: مستندسازی کامل در قالب ETOP، شفافیت و هماهنگی بین بخش‌های مختلف سازمان را افزایش می‌دهد، خصوصاً زمانی که تجهیزات فرآیندهای بحرانی را شامل می‌شوند.

چالش‌های اجرایی و راهکارها

چالش اول: به‌روزرسانی مستمر مستندات

راهکار: استقرار سیستم مدیریت اسناد الکترونیکی (eDMS)

چالش دوم: انتقال دانش به پرسنل جدید

راهکار: ایجاد برنامه آموزشی مبتنی بر ETOP

چالش سوم: یکپارچه‌سازی با سیستم‌های دیجیتال

راهکار: پیاده‌سازی ETOP دیجیتال با قابلیت جستجوی پیشرفته

فرض کنید یک شرکت دارویی در حال راه اندازی یک خط جدید تولید قرص است. در این پروژه، ETOP شامل موارد زیر خواهد بود:

- نقشه چیدمان تجهیزات (Layout)
 - دیاگرام جریان فرآیند (PFD و نمودارهای P&ID)
 - دستورالعمل راه اندازی و بهره برداری از ماشین الات تولید قرص
 - تأییدیه های FAT و SAT تجهیزات
 - گواهی انطباق با استانداردهای GMP
 - لیست قطعات یدکی بحرانی و جدول نگهداری پیشگیرانه
- با استفاده از این مستندات، تیم QA و مهندسی می توانند الزامات قانونی را رعایت کرده، فرآیند تولید را بدون وقفه و با کیفیت بالا آغاز نمایند.

نمونه کاربردی: راه‌اندازی خط بسته‌بندی خودکار برای ویال‌های تزریقی

یک شرکت داروسازی در حال راه‌اندازی خط جدید بسته‌بندی خودکار برای ویال‌های تزریقی است. این پروژه شامل نصب ماشین آلات شستشو، پرکن، درب‌گذار، لیبل‌زن و سیستم بازرسی نهایی است. برای تحویل مؤثر این پروژه از تیم مهندسی به تیم بهره‌برداری، یک ETOP جامع تدوین می‌شود که شامل موارد زیر است:

۱- نقشه چیدمان تجهیزات (Layout Drawings)

۲- محل دقیق قرارگیری هر ماشین در سالن تولید.

۳- نمودار فرآیند و P&ID

۴- برای درک جریان سیالات، مصرف هوا و برق.

۵- راهنمای بهره‌برداری و نگهداری ماشین‌آلات (O&M Manuals) شامل تنظیمات، خطاهای رایج و جدول‌های نگهداری پیشگیرانه.

۶- گواهی‌های SAT و FAT

۷- تأییدیه عملکرد تجهیزات در محل کارخانه سازنده و محل نصب.

۸- لیست قطعات یدکی و کدهای سفارش برای تهیه سریع قطعات مصرفی و بحرانی.

۹- مطابقت با الزامات GMP و مستندات اعتبارسنجی (IQ/OQ) برای انطباق با بازرسی‌های سازمان غذا و دارو (FDA یا وزارت بهداشت).

نتیجه:

با داشتن این ETOP، تیم فنی و عملیاتی می توانند:
ماشین آلات را سریع تر راه اندازی کنند،
از بروز توقفات تولید جلوگیری کنند،
مستندسازی برای ممیزی ها را به راحتی ارائه دهند،
و کیفیت محصول نهایی را حفظ نمایند.

۱. ادغام با فناوری‌های دیجیتال (هوش مصنوعی و تحلیل داده)

- اتصال به سیستم‌های MES (Manufacturing Execution Systems)

- بکارگیری AI برای مدیریت و تحلیل داده‌های ETOP

- همگرایی با ابتکارات ISPE در حوزه هوش مصنوعی

۲. هوشمندسازی فرآیندها

- پیش‌بینی خرابی تجهیزات با تحلیل داده‌های ETOP

- بهینه‌سازی خودکار پارامترهای تولید

۳. ادغام با مدل‌های BIM

- استفاده از مدل‌سازی اطلاعات ساختمان (BIM) در تهیه ETOP

- انطباق با استانداردهای ISPE در مهندسی تأسیسات

[illegible]

Title: ETOP

		Related Document					Issue Date:					Validation Date:					Rev.No.: 0		Page: 3 of 3				
Code	Final Commissioning Report	FAT Test Results	SAT Test Results	DQ	IQ	OQ	PQ	Temperature Mapping	Calibration	Piping Documentation					Ductwork Documentation			Electrical Documentation	Related Document			Drawings	Cost
										Specification	Drawings	Weld Procedures	Welder Certification	Cleaning or Passivation Report	Specification	Drawings	Leak Test Report		Operating	Cleaning or Sanitization	Maintenance		

Final Commissioning Report	FAT Test Results	SAT Test Results	DQ	IQ	OQ	PQ	Temperature Mapping	Calibration
----------------------------	------------------	------------------	----	----	----	----	---------------------	-------------

Piping Documentation					Ductwork Documentation		
Specification	Drawings	Weld Procedures	Welder Certification	Cleaning or Passivation Report	Specification	Drawings	Leak Test Report

Electrical Documentation	Related Document			Drawings	Cost
	Operating	Cleaning or Sanitization	Maintenance		

نتیجه‌گیری

ETOP به عنوان یک ابزار مدیریتی کلیدی در صنعت داروسازی، نقش حیاتی در تضمین کیفیت و انطباق نظارتی پروژه‌های مهندسی دارویی ایفا می‌کند. ارتباط تنگاتنگ آن با استانداردهای ISPE، شرکت‌های داروسازی را قادر می‌سازد تا بهترین شیوه‌های صنعت را در مدیریت چرخه حیات تأسیسات خود به کار گیرند. با پیشرفت‌های فناوری و تحولات صنعت، انتظار می‌رود ETOP به شکل فزاینده‌ای دیجیتالی و هوشمند شود و همگام با استانداردهای نوین ISPE توسعه یابد.

نتیجه گیری

ETOP در صنایع مواد اولیه و بسته بندی دارویی به عنوان پل ارتباطی بین مرحله ساخت و بهره برداری عمل می کند.

ETOP یک ابزار کلیدی برای انتقال دانش فنی و حفظ انسجام اطلاعات مهندسی در پروژه های دارویی است. استفاده صحیح از این بسته در صنایع مواد اولیه و بسته بندی دارویی، باعث بهبود بهره وری، کاهش ریسک های کیفی و تضمین انطباق با الزامات نظارتی می گردد.

پیاده سازی مؤثر ETOP نیازمند تعهد مدیریتی، ساختار سازمانی مناسب و فناوری های پشتیبان است که با پیشرفت های صنعت، به شکل فزاینده ای دیجیتالی و هوشمند خواهد شد.

پرسش و پاسخ

با تقدیر

و تشکر

از توجه

شما