

جامعة حماه
كلية الصيدلة
المراقبة الدوائية
المحاضرة الثالثة



مبادئ وتعريف أساسية

د. شعيب الأحمد

Quality

Juran 1974:

Quality is fitness for purpose.

Okland 1989:

Meeting the customer requirements

ISO 8402:

The totality of features and characteristics of product or service that bear on its ability to satisfy need.

Philip B. Crosby 1979:

Quality is meeting the requirements.

- Shortly the quality means the **ability to consistently** produce the same product to meet the same specifications time after time.

مراقبة الجودة: هي نظام مصمم لمجموعة من الفعاليات **نتأكد من خلالها أن الجودة ملائمة** دائماً في المنتجات المصممة.

وهذا يعني وجود **مجموعة من الأعمال المنظمة والمتسلسلة** التي ترافق إنتاج الدواء وتعتمد على سلسلة من **إجراءات إعتيان** (sampling procedures) للمواد والمنتجات تكون ممثلة إحصائياً و**إجراء اختبارات مناسبة** (appropriate tests) تهدف الى التأكد من **مطابقة الجودة** في كل مرحلة من مراحل الانتاج وبالتالي منع أو إصلاح أو تلافى أي خطأ.

بمعنى آخر مراقبة الجودة: هو عمل منظم داخل المصنع يبدأ مع تطوير المنتج مروراً بمراحل انتاجه وانتهاءً بتخزينه ونقله ووصوله الى يد المستهلك ويجري التأكد من خلال هذا العمل المنظم أن الجودة المطلوبة محققة في كل مرحلة وأن المستحضر الصيدلاني يتمتع بالمواصفات التالية:

- ١- حاوٍ على مقدار المادة الفعالة الموسوم على حاوية الدواء
- ٢- خالٍ من الشوائب والملوثات
- ٣- ثابت فيزيائياً وكيميائياً حتى نهاية صلاحيته المحددة ضمن شروط التخزين الموسومة

Pharmaceutical Quality

- Good quality medicine meet official standards of identity

1- Identity:

Product contains properties **described on container label**.

2- Purity:

relative **freedom from extraneous matter** in product, whether or not harmful to recipient or deleterious to product.

3- strength or potency:

Concentration of drug substance, and or potency, that is therapeutic activity of drug product as indicated by appropriate laboratory tests by adequately developed and controlled clinical data.

4- Packaging:

All processes which include Filling, Labeling of Bulk compound to Finished Product.

The filling includes Immediate containers which may touch the drug and secondary containers which do not touch the drug directly.

5- Labeling:

Use of written, printed or graphic materials upon or accompanying a drug container or wrapper.

- the labeling includes the: active ingredients, mechanism of action, indications, contra-indication, dosage, precautions, side effects, hazard and all related data.

- إن إخفاء أية معلومة من العنونة هو إضرار بالجودة.

- إن الأخطاء في العنونة أو طباعتها قد يترتب عليها إشكالات جسيمة.

Definition of specification

- Document describing in detail requirements with which pharmaceutical products or materials used or obtained during manufacture have to conform.
- Specification serves **as a basis for quality evaluations**.
- Specifications are **defined as a list of tests**, references to analytical procedures, and appropriate acceptance criteria, which are numerical limits, range, or other criteria for tests described.
- It establishes **set of criteria** to which drug substance, drug product, or material at other stages of manufacture should conform to be considered acceptable for their intended use.

Definition of specification

- Conformance to specification means that the drug substance, drug product, when tested according to listed analytical procedures, will meet acceptance criteria.
- Specifications are critical quality standards that are proposed and justified by manufacturer and approved by regulatory authorities as conditions of approval.

Standards and regulation

المعايير والأنظمة

- الجودة هي السبب وراء أن العديد من الأنظمة والقوانين والإرشادات مهمة في الصناعة الصيدلانية.
- في بدايات القرن العشرين تحول العديد من المعامل ذات الطابع المحلي إلى معامل دواء متخصصة ذات صفة عالمية.
- ساعد على التخصص أيضاً التطور الكبير الذي حصل في وسائل النقل على نحو أصبح فيه المنتج الدوائي يصل إلى أي بقعة في الأرض بالسرعة المناسبة.
- نظراً لحساسية صناعة الدواء وتأثيراته في العضوية الحية، فإن الصناعة الصيدلانية توجب عليها الالتزام بأنظمة صارمة تسمح بضمان جودة منتجاتها.
- يتوجب على أي شركة تسمح بطرح أدويتها في الأسواق الالتزام بأن تكون تلك الأدوية مقومة من قبل السلطة المختصة، وتتمتع بأمان الاستعمال وبالجودة وبالفعالية المطلوبة.

- يسمح نظام ضمان الجودة بصناعة الأدوية ومراقبتها وفق قواعد وطرائق محددة، كما يتيح للسلطة المختصة التحقق من التطبيق الجيد لنظام ضمان الجودة، ولصناعة الدواء ومراقبته وفق الأنظمة الرسمية الموضوعية لهذا الغرض.
- يجبر النظام الصيدلاني القائمين على الصناعة الصيدلانية باعتماد نظام ضمان الجودة، وتطبيق القواعد المحددة في نظام: الممارسة التصنيعية الجيدة Good Manufacturing Practices
- بتطبيق تلك القواعد وهذا النظام غدت الصناعة الصيدلانية، صناعة متميزة تأخذ بالحسبان نظام ضمان الجودة في جميع مراحل صنع الدواء بدءاً من المادة الأولية وانتهاءً بالمستحضر الدوائي المعد للاستعمال.

إدارة الجودة في شركات الصناعة الدوائية

Quality management in the pharmaceutical companies



١- لكل مرحلة من مراحل الصناعة يجب أخذ عينة، ومراقبتها وتسجيل النتائج



2- يجب أن يكون المصنّع مدرباً باستمرار ومؤهلاً للقيام بمهنته.



٣- يجب أن تكون العمليات التي نقوم بها مضبوطة ومكتوبة Process control

• في الصناعة الصيدلانية: الجودة هي القضية المفتاحية التي لا بدّ من معالجتها قبل كل شيء، السبب في هو أن المستخدم قادر مثلاً على تقييم جودة جهاز إلكتروني أو ملابس أو أطعمة مثلاً، إلا أنه غير قادر عملياً على تقييم جودة الدواء، بل إنه يمكن أن يظن الدواء الفاسد جيداً.

• الصيدلاني الممارس يعرف القليل بفعل الخبرة.

• لا يعلم جودة الدواء الحقيقية إلا من صنع الدواء ومن قام بتحليله ومراقبته.

• **المبدأ الرئيسي لمفهوم ضمان الجودة:**

• العينات لا تعكس أبداً حالة الطبخة، فالعينة لا تمثل إلا نفسها ولا يمكن ضمان جودة الوجبة إلا إذا جرى تحليل ١٠٠% من وحدات الوجبة، ولكن هذا غير ممكن.. فما الحل؟!!

• الحل يتجسد بمقولة Bryant

You can not analyze quality in the product, quality should be built into it

لا يمكن تحليل الجودة في المستحضر إنما يجب بناؤها فيه.



- أي بمعنى آخر لا بد من مراقبة كل خطوة من خطوات التصنيع وضمان صحتها، وبالتالي نضمن الوصول إلى منتج نهائي ذو جودة عالية، وهذا هو المبدأ الرئيسي لقواعد التصنيع الجيد GMP والذي يتضمن أيضاً:

سياسة الجودة : Quality policy

• سياسة الجودة هي النوايا العامة Overall intentions والاتجاهات Directions لمنظمة ما فيما يتعلق بالجودة كما هي معبر عنها من قبل الإدارة العليا Top management

ضمان الجودة : Quality assurance هو الجانب الرئيس من وظائف الادارة الذي يختص بتطبيق سياسة الجودة

• تعتمد سياسة الجودة التي يجب أن تنتهجها إدارة الشركة الدوائية الساعية لإنتاج مستحضرات دوائية تتمتع بالجودة المطلوبة، على الآتي:

✓ توفير البنية التحتية **Infrastructure** للجودة التي تتضمن الموارد المادية والبشرية Material and human resources وهي:

• البيئة environment، الأبنية building، المرافق Utilities، التسهيلات Facilities، الآلات Machines، المعدات Equipment، الأفراد أو فريق العمل، الهيكلية الفنية، المواد الأولية الجيدة، نظام للتوثيق Documentation system الخ...

✓ القيام بمجموعة من الإجراءات المنهجية لضمان أن المنتجات المصنعة تفي دائماً بمتطلبات المستهلك، أي بمعايير الجودة، بمعنى آخر السعي الدائم لامتلاك جميع الوسائل التأكيدية التي تضمن أن كل شيء في مصنع الأدوية يسير بشكل صحيح لإنتاج مستحضرات بالموصفات المطلوبة وذلك من خلال:

- وضع مجموعة من المعايير قبل بدء عملية الإنتاج.

- ومراقبة مجموعة من المتغيرات (المشعرات) أثناء عملية الإنتاج.

- ثم تقويم نتائج محددة بعد انتهاء عملية الإنتاج.

• تهدف هذه الإجراءات بشكل رئيس إلى تجنب الوقوع في أخطاء تؤثر في الجودة، وإلى كشف أو تسجيل الأخطاء في حال حدوثها، والقيام بأعمال تصحيحية للحالات غير المناسبة أو الأخطاء المسجلة بأقرب فرصة لحظة اكتشافها مباشرة

• تشمل الإجراءات المنهجية التي يشرف عليها قسم ضمان الجودة:

- ١- تطبيق الممارسات التصنيعية الجيدة (good manufacturing practices)
- ٢- إعتقاد إجراءات تشغيل معيارية (standard operating procedures)
- ٣- تحديد للمسؤوليات وتوصيف للأعمال (job description)
- ٤- توفير الشروط الملائمة لتوريد مواد أولية جيدة
- ٥- القيام بعمليات التوثيق (documentation)
- ٦- القيام باختبارات الجودة وتطبيق الممارسات المخبرية الجيدة (good laboratory practices)
- ٧- تطبيق ما يعرف بالمصدوقية (validation)
- ٨- تطوير مهارات العاملين وتدريبهم
- ٩- توفير تخزين مناسب للمستحضرات بحيث تحافظ على جودتها خلال التخزين
- ١٠- استخدام المراجعة والتفتيش الذاتي (self inspection)
- ١١- وضع نظام لمعالجة الشكاوى (complaints)
- ١٢- وضع نظام وإجراءات لسحب المنتجات (products recall) التي لا تطابق المواصفات

نظام الجودة : Quality System

- هو مجموعة من الإجراءات والمسؤوليات responsibilities التي تضعها شركة أو منظمة في حيز التنفيذ لضمان أن المصنع يمتلك التسهيلات والموارد لينفذ القياسات والأمر التي ستفي بمطالب المستهلك.
- كما يمكن تعريف نظام الجودة على أنه : الهيكل التنظيمي Organizational structure والإجراءات Procedures والعمليات Processes والموارد Resources اللازمة لتحقيق الجودة
- وهو عبارة عن مزيج من:



- وذلك كله لضمان إدارة الجودة

- ويهدف تطبيق نظام الجودة في الصناعة الصيدلانية:
 - منع الأخطار .To prevent risks
 - التحري عن الانحرافات .To detect deviations
 - تصحيح الأخطاء .To correct errors
 - تحسين الكفاءة .To improve efficiency
 - تخفيف التكلفة . To reduce costs

١- ضمان الجودة Quality assurance

مجموعة من الترتيبات التي توضع بهدف التأكد من أن المنتجات سوف تنتج وهي تمتلك النوعية المطلوبة لاستخدامها المقصود.

٢- ممارسات التصنيع الجيد Good manufacturing practices

الممارسات التصنيعية الجيدة هي ذلك الجزء من نظام ضمان الجودة الذي يضمن أن المستحضرات يتم انتاجها ومراقبتها دائماً بحسب معايير الجودة المطلوبة والمتوافقة مع استخدامها المقصود منه.

٣- مراقبة الجودة Quality control

هي جزء من الممارسات التصنيعية الجيدة التي تهتم ببرامج اقتطاع العينات ومواصفات المواد الأولية والمواد المستهلكة والمنتجات تامة الصنع، وكذلك الاختبارات والوثائق وإجراءات تحرير المواد والمنتجات ومعدات التحليل والممارسات المخبرية الجيدة. وهي أيضاً جزء من الجهات التنظيمية المسؤولة عن تطبيق هذه البرامج.

مراقبة متغيرات الجودة

عندما نذهب لمعمل ونطلب **الهيكل التنظيمي** لنرى آلية صنع القرار، من المهم معرفة من المسؤول عن تحرير الوجة، هل هو المدير الفني أو مدير ضمان الجودة؟!

حالياً وعالمياً الشخص المسؤول يسمى (**Quality Person QP**)، ومهمته فقط إجراء مسح عام للمنتجات والأضابير وإعطاء قرار بتحرير الوجة، وذلك من أجل أن يكون هنالك استقلالية في صنع القرار.

وهو شخص (تقريباً كالشرطي) مؤهل وذو خبرة طويلة بالصناعة والرقابة، يراقب عملية الإنتاج وقسم المخابر... إلخ، ويأخذ معلوماته ويجمعها ثم يطلب من الأشخاص القادرين على صنع قرار بقبول الوجة أو رفضها.

هذه المهمة كانت من وظيفة **Quality control**، ثم أصبحت وظيفة **Quality Assurance** (ضمان الجودة).

وعندما أرى الهيكل التنظيمي **Organizational structure** يجب أن أعرف عدد العاملين **Staff**، فمثلاً لا يجوز لمعمل يملك عدد محدود من العاملين أن ينتج ٨٠ أو ٩٠ صنف.

مقدمة

حيث يوجد معايير ونسب عالمية لعدد العاملين حتى تعطى ترخيص تحضير عدد معين من المستحضرات.

كما يجب لمن يعمل بالمعمل أن يملك ورقة توصيف لعمله، وأن يلتزم بها التزاماً تاماً، ولا يسمح له إلا أن يقوم بالأعمال الموصفة له عبر تدريب وتأهيل للعمل المكلف به، وهذا التدريب موجود بملف خاص file بالموظف.

مثلاً: عندما نقوم بكشف لمعمل ما، نطلب منه ال file للموظف العامل على ضغط الأقراس وننظر لـ:

- ١- مؤهله الدراسي (لفرض معهد صحي).
- ٢- ما هي الدورات التي خضع لها، أين، وماهي مرجعية هذه الدورات.

- إذا يتم توزيع العمل بدقة، ولا يجوز لأي شخص أن يعمل بعمل غير مؤهل له
- أما بالنسبة للإجراءات فيجب جميعها أن تكون **مكتوبة** وموجودة مع كل عامل، مثلاً كيفية تنظيف المعمل أو كيفية فك الآلة ... إلخ، فكل عمل له إجراءاته الخاصة به.
- كما أن جميع العمليات يجب أن تكون موصوفة وموثوقة.
- ولو كان بقدرتنا لجعلنا كل العاملين في المعمل روبوتات، لتخفيف الأخطاء البشرية وكذلك الملل الذي يصيب العاملين.

مكونات الممارسات التصنيعية الجيدة:

Sanitation and hygiene
والنظافة.
التطهير

Personnel
الأشخاص.

Training
التدريب.

Qualification and validation
المؤهلات
والموثوقية.

Quality audits
مراجعة الجودة.

Personal hygiene
الشخصية.
النظافة

Good practice in quality control
الممارسة الجيدة
في مراقبة
الجودة.

Complaints
الشكاوي.

Self – Inspection
التفتيش الذاتي.

Premises
المباني
والمنشآت.

Good practice in production
الممارسة الجيدة
خلال الإنتاج.

Product recalls
استرداد
المنتجات.

Contract production and analysis
الإنتاج والتحليل.
عقود

Materials
المواد.

Documentation
التوثيق.

مكونات الممارسات التصنيعية الجيدة:

- Sanitation and hygiene التطهير والنظافة.
- Qualification and validation المؤهلات والموثوقية.
- Complaints الشكاوي.
- Product recalls استرداد المنتجات.
- Contract production and analysis عقود الإنتاج والتحليل.
- Self –Inspection التفتيش الذاتي.
- Quality audits مراجعة الجودة.
- Personnel الأشخاص.
- Training التدريب.
- Personal hygiene النظافة الشخصية.
- Premises المباني والمنشآت.
- Materials المواد.
- Documentation التوثيق.
- Good practice in production الممارسة الجيدة خلال الإنتاج.
- Good practice in quality control الممارسة الجيدة في مراقبة الجودة.
- أي أنها تطرقت لكل شيء ووصفت بطريقة واضحة كل شيء حتى لا تحدث أي إشكالات.

المنشآت

• أعطت GMP التعليمات بخصوص المنشآت، إذ يجب أن تكون مواصفات اختيار **موقع البناء** مراعية لاتجاه الريح، ووجود الهواء النقي (أي خارج المدينة)، وتصميمه وإنشائه وتجهيزه جميعها متوافقة مع أغراض التصنيع الدوائي، وتتناسب مع طبيعة وحجم الأعمال، ومع العمالة والطاقة الاستيعابية.

• يجب أن تبني المنشآت في مكان يقلل مخاطر **التلوث المتصالب**.

• لا يمكن أن يبني مصنع الدواء بجوار مصنع للخميرة مثلاً، حيث أن الجو المحيط ملبد بالفطور التي قد تلوث المستحضرات الدوائية.

• يجب صيانة المباني بصورة منتظمة وإجراء عمليات الإصلاح عند الضرورة على أن تتم بعناية تامة حتى لا تضر بالمستحضرات.

• يجب توفير **الظروف البيئية** المناسبة والجيدة والكافية من إضاءة وتهوية وتكييف الهواء.

• يجب أن يكون الصرف الصحي جيداً ومزوداً بوسيلة تمنع ارتداد مياه الصرف.



- يجب أن تشمل المباني عدد مناسب وكاف من غرف تغيير الملابس ودورات المياه.
- يجب أن تكون المخازن ذات مساحات كافية وإضاءة مناسبة وظروف بيئية جيدة من حرارة ورطوبة وأن تكون مجهزة ومنظمة على نحو يسمح بتخزين المواد والمستحضرات في حالة جافة ونظيفة منفصلة ويمكن الوصول إليها بطريقة سهلة ومدونة.
- يجب أن يكون المصنع مزوداً بطاقة كهربائية كافية لضمان العمل بصورة جيدة.
- يجب اتخاذ احتياطات إضافية عند تصنيع البنسلين والمواد المشابهة لضمان عدم انتقال التلوث إلى المستحضرات الأخرى، حيث أن بعض الأشخاص لديهم حساسية من البنسلين، وذلك يسبب مشاكل كبيرة، وكذلك الهرمونات والصادات الحيوية يجب أن تصنع في منشآت خاصة.



- ممنوع منعاً باتاً تصنيع المستحضرات السامة كالمبيدات الحشرية في نفس المنشأة مع المستحضرات الدوائية.
- يجب اتخاذ احتياطات إضافية في فصل المناطق ذات الطبيعة الخاصة بشكل كامل يشمل العمليات الإنتاجية والمخازن والأفراد.
- يتم فصل تهوية تلك المناطق عن تهوية باقي المنشأة.
- يراعى أن يكون معدل تغيير الهواء في هذه المناطق ١٠٠%.
- يراعى أن يكون اتجاه عدم التهوية في اتجاه مختلف عن مصدر الهواء لباقي المنشآت.
- عدم استخدام آلات ومعدات تلك المناطق في عمليات إنتاجية بمناطق أخرى.
- عدم انتقال العاملين في تلك المناطق الإنتاجية إلى المناطق الإنتاجية الأخرى، وذلك للتقليل من مخاطر حدوث تلوث متصالب cross contamination للمستحضرات.

- يتم غسل ملابس العاملين بتلك المناطق منفصلة عن بقية ملابس العاملين بالمناطق الأخرى.
- يجب تصميم المنشآت بشكل يسهل التصنيع في مناطق مرتبة ترتيباً منطقياً تبعاً لتتابع العمليات الإنتاجية والتقسيمات الصحية المطلوبة.
- الأرضيات والجدران، والأسقف لا بد أن تكون مصنعة من مواد مضادة للصدأ وأن لا تكون مراكمة للأتربة أو بيئة خصبة للميكروبات، يمكن استخدام مادة **إيبوكسي** وهي عبارة عن مادة دهان ولكن بوليمير سهل شطفه ولا يعلق عليه شيء.
- الأرضيات، والجدران، والأسقف لا بد أن تكون صلبة وملساء وخالية من أي نتوءات أو أركان حادة أو يصعب الوصول إليها، حتى لا تساعد على تراكم الميكروبات أو الأتربة وبالتالي يصعب تنظيفها.
- لا بد أن يتم عزل الفواصل بين الأرضيات والجدران والأسقف عزلاً تاماً.

- لا بد أن يتم تصميم وتركيب الوصلات والمواسير، ومصابيح الإضاءة، ونقاط التهوية والخدمات الأخرى بشكل يمنع تواجد أي فجوات قد تصعب عمليات التنظيف.
- يجب أن يتم وزن المواد الأولية في مناطق مصممة خصيصاً لذلك.
- في حالة وزن مواد ينجم عنها تصاعد **الغبار** أثناء الوزن أو عند عملية اقتطاع العينات من هذه المواد يجب تصميم المكان بشكل يقلل من آثار الغبار المتصاعد، وبشكل يقي من التلوث المتصالب ويساهم في سهولة التنظيف.
- لا بد أن تكون مناطق الإنتاج **مضاءة** بشكل جيد وخاصة مناطق الفحص العياني.
- يمكن أن تتم عمليات الرقابة المرحلية في المناطق الإنتاجية، ولكن بشكل لا يشكل أي خطر على المستحضر.
- يتم تغيير الملابس داخل المناطق الإنتاجية، وذلك عند الانتقال بين المناطق الإنتاجية ذات التقسيمات الصحية المختلفة.
- يتم الانتقال بين المناطق الإنتاجية ذات التقسيمات الصحية المختلفة من خلال **الأقفال الهوائية**.



- القفل الهوائي Air lock:
- هي مساحة مغلقة بين مناطق ذات تقسيمات صحية مختلفة للتحكم في اتجاه مرور الهواء، فيها بابين أو أكثر، لا يفتحان في وقت واحد، إلا في حالات الطوارئ، وذلك للتقليل من احتمالات حدوث تلوث للمناطق المختلفة التقسيمات الصحية عند مرور الأفراد أو المواد من منطقة إلى أخرى.
- يحدث فيها ما يعرف بتغاير الضغط، وبالتالي نتجنب التلوث المتصالب.
- **يجب ان تفصل المنشآت الخدمية** كالكافيتيريا والحمامات وغرف تغيير الملابس عن المناطق الإنتاجية.
- يجب أن تصمم **الحمامات** وغرف تغيير الملابس بمساحات مناسبة لتلائم عدد الأفراد وتسمح بالقيام بممارسات صحية جيدة.
- لا بد من اتخاذ **إجراءات حماية** من دخول الحشرات والحيوانات المختلفة.
- مراعاة أن يكون تصميم أرضية التحميل يقي المنتجات من العوامل الجوية.
- يراعى أن يتم بناء المعامل في الأرياف (أقل تلوثاً من المدن) ومراعاة اتجاه الرياح في البناء (غالباً عكس اتجاه الرياح).
- لا بد من توفر غرف خاصة للمواد السامة.
- يجب القيام بصيانة دائمة، وإجراء عمليات الإصلاح المطلوبة.
- تظلى الأرضيات أحياناً بالبوليمر لحمايتها.

الأبواب

والنوافذ



- الأبواب والنوافذ يجب أن تظل مغلقة طوال الوقت.

الحمّامات

- لا بد من توافرها بأعداد كافية.
- لا بد أن تكون جيدة التهوية.
- لا بد أن تكون مفصولة عن مناطق الإنتاج.
- لا بد أن تكون نظيفة طوال الوقت.
- لا بد أن تراعى صيانتها بشكل دوري.
- لا بد أن يكون بها مصدر كافي للمياه.
- لا بد أن تكون مزودة بالصابون ومجففات هوائية أو مناشف ورقية أو كلاهما.
- لا بد من مراعاة الاستخدام الجيد لتلك المرافق من العاملين.

المعدات Equipment

- يجب أن تكون معدات التصنيع الدوائي مصممة ومصنوعة ومركبة بحيث:
 ١. تكون مناسبة لأداء الغرض الذي صممت من أجله
 ٢. يسهل تنظيفها بصورة كاملة
 ٣. تقلل من حدوث أي تلوث وألا تكون مصدراً له.
- يجب أن تكون أجزاء الآلات أو المعدات التي تلامس المستحضرات الدوائية من مواد غير قابلة للصدأ وألا تتفاعل مع المواد أو المستحضرات أو تمتص أي منها.
- يجب أن تخضع معدات التصنيع التي تستعمل في عمليات الوزن أو التحميل أو الاختبارات أو القياس وغيرها للمعايرة، وأن تجرى صيانتها بصورة جيدة.
- يجب أن يُجرى تفتيش على المعدات للتأكد من نظافتها مباشرة قبل البدء في أي عملية تصنيع.
- يجب أن تكون أجزاء المعدات المستخدمة في تصنيع المستحضرات السائلة أو نصف الصلبة الملامسة للمستحضر سهلة الفك والتركيب لضمان سهولة التنظيف.
- يمكن الاعتماد على طرق الغسيل في المكان (CIP) clean in place بعد تقييمها والتأكد من نتائجها على أن تكون خاضعة للتقييم المستمر.
- سهولة فك وتركيب الفلاتر للتنظيف.
- يجب مراعاة المسافات بين المعدات المختلفة وكذلك بين المعدات والجدران لتسهيل عملية التنظيف.



WSG 120
Nr. 5

7641

Glatt



100V
15A

- يراعى عند تثبيت المعدات الثابتة:
- **وجود مسافات** بين جسم الآلة والأرض لتيسير عملية التنظيف.
- قواعد الآلة يجب أن تكون محكمة التلامس مع الأرض حتى لا تسمح بتراكم الغبار أو المياه بعد التنظيف وحتى لا تكون بيئة خصبة لنمو العضويات الدقيقة.
- لا بد أن تتم عمليات إصلاح وصيانة المعدات بطريقة لا تشكل خطراً على جودة المستحضر.
- لا بد أن يراعى عند تصميم المعدات سهولة التنظيف الفعال.
- لا بد من وجود **إجراءات مكتوبة** لعملية التنظيف وحفظ الآلة بعد التنظيف.
- لا بد من حفظ الآلة بعد التنظيف **جافة** حتى لا تكون عرضة للتلوث الميكروبيولوجي.
- يجب استبعاد المعدات المتوقفة عن العمل من مناطق الإنتاج إن أمكن.
- إن لم يتم استبعادها يجب أن يراعى تعريف حالتها.



● عمليات تنظيف المعدات:

- لا بد أن تتم عمليات التنظيف بطريقة تمنع حدوث تلوث المواد والمستحضرات.
- لا يسمح إلا باستخدام المنظفات والمطهرات **معروفة التركيب والمصدر** والمُعترف بها.
- لا بد أن تكون المنظفات والمطهرات معرّفة ومخزنة بشكل جيد بعيداً عن المناطق الإنتاجية.
- تحفظ المعدات والآلات نظيفة وجاهزة للاستخدام.

إجراءات تنظيف المعدات:

● طريقة التنظيف القياسية لا بد أن تشمل:

- الآلة والمنطقة المتواجدة بها. طريقة التنظيف والتطهير للعدة والمنطقة.
- معدل التنظيف والتطهير. *إجراءات تقليل التلوث.
- مسؤولية التنظيف والمراجعة بعد التنظيف.
- النماذج والبطاقات المستخدمة بعد التنظيف والتطهير.

● هناك مجموعة من العوامل المتداخلة والمؤثرة في عملية التنظيف (لا بد من مراعاتها عند تصميم طرق التنظيف القياسية)

- زمن التنظيف.

درجة الحرارة.

- المنظفات المستخدمة.

- القوة الميكانيكية المراد استخدامها في التنظيف.

- نوعية المستحضرات التي سيتم التنظيف بعدها.

- طريقة التنظيف المتبعة.

سجلات تنظيف المعدات:

- لا بد من تسجيل عملية التنظيف في سجلات الآلة Logbook

-تسجيل عملية التنظيف هي مسؤولية العامل.. والمشرف مسؤول عن متابعة عملية التسجيل واعتماد عملية النظافة.

التخلص من المخلفات والنفايات

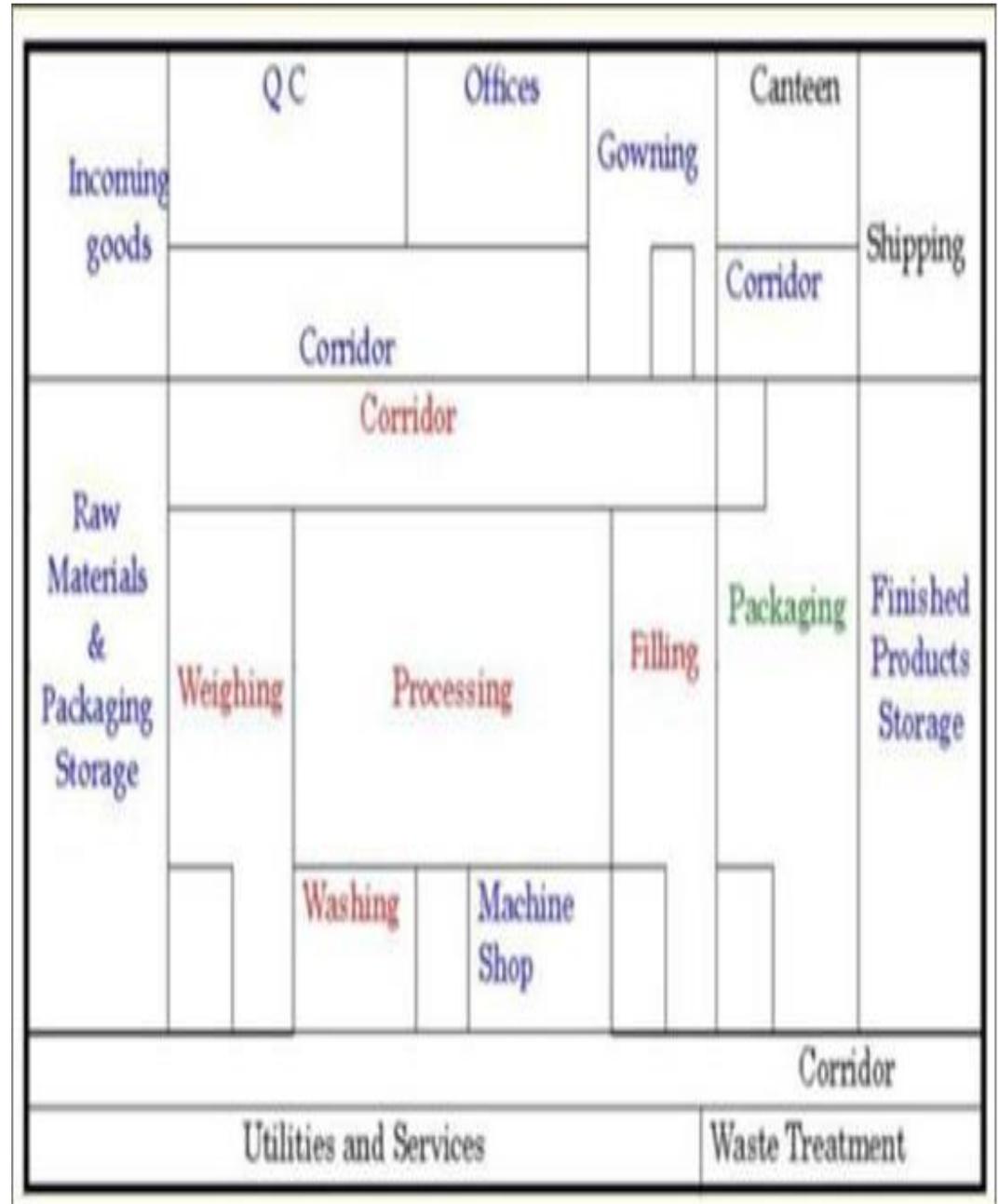
- يتم التخلص من المخلفات والنفايات الإنتاجية في صناديق مخصصة ومعرفة ومحكمة الإغلاق.
- يجب أن تكون صناديق المخلفات والنفايات مغطاة طوال الوقت (غير مكشوفة).
- لا بد من وجود إجراءات مكتوبة تحكم خط سير خروج المخلفات والنفايات وأوقات خروجها حتى لا تؤثر على جودة المستحضر.
- لا يتم استخدام عبوات المواد الأولية الفارغة كصناديق للمخلفات والنفايات.
- في حال اتباع سياسة التدوير Recycling، يتم فصل المخلفات (يجب وجود إجراءات توضح كيفية فصل المخلفات).
- لا بد من وجود إجراءات توضح كيفية التعامل مع المخلفات الإنتاجية.

• ملاحظة:

• بشكل عام يشترط فصل قسم الإنتاج عن قسم الرقابة وذلك لضمان الجودة، فقسم الإنتاج لن يعترف بوجود خطأ في عمله، ولذلك لا بد من وجود قسم مراقبة منفصل يضمن جودة المنتجات.

- غالباً ما يتم وضع أدوات للمراقبة في قسم الإنتاج نفسه، وذلك لتجنب عملية التلوث المتصالب cross contamination قدر المستطاع.

• يوضح الشكل التالي مخطط بسيط لمعمل دوائي:



حيث:

- canteen : مطعم أو ندوة.
- Gowning : غرفة تغيير الملابس.
- مدخل العاملين يكون من الأعلى.
- QC ليس له اختلاط كبير بأقسام الإنتاج، حتى العينات تأتيهم عبر فتحات، ولا يدخلون قسم الإنتاج.
- جميع القضايا محسوبة لكن في النهاية الخطأ البشري وارد بكل مكان وزمان، ونعاني منه دائماً حيث صانع الدواء يجب أن يملك ثقافة تصنيع الدواء + تاريخ خبرات، وعلى العامل اتباع التعليمات المفروضة عليه .
- بعد الانتهاء من تصنيع مادة (كالباراسيتامول مثلاً) والتنظيف لتصنيع مادة أخرى

(كالفوليك أسيد)، يتم أخذ مسحات وحساب نسبة التلوث بالمادة الأولى، والأمثلة السابقة بسيطة، أما مثلاً البرازولام جرعتها 0.25mg فسيكون التلوث خطيراً جداً. في النهاية فريق العمل ككل متضامن ومتكافل بكل شيء، وخطأ أي شخص بالمعمل سينعكس على المنتج.

- نصّت قواعد GMP ووضحت نقطة مهمة وهي أنه يجب فصل الإنتاج عن الرقابة.
- قسم إدارة الجودة QC Department (Quality control)

- Each holder of a manufacturing authorization should have a QC Department
- Independence from production and other departments is considered to be fundamental.
- Under the authority of an appropriately qualified and experienced person with one or several control laboratories at his or her disposal
- the day to day assessment, of all operations:
- From the receipt of raw materials → to the distribution of the finished product, includes analytic testing.

- يجب على كل حائز holder على ترخيص للتصنيع Manufacturing authorization أن يمتلك قسماً لضمان الجودة.
- يعتبر من الأساسي Fundamental أن يكون قسم ضمان الجودة مستقلاً عن قسم الإنتاج وباقي الأقسام، وألا تؤثر الأقسام الأخرى على رأيه، ولا العلاقات الشخصية بين أفراد الأقسام الأخرى مع أفرادهم.
- يجب أن يكون قسم ضمان الجودة تحت سلطة شخص ذو مؤهلات مناسبة appropriately qualified وذو خبرة experienced، وأن يحتوي على واحد أو أكثر من مخابر المراقبة تحت تصرفه.
- يتم في قسم المراقبة التقييم يوماً بيوم day to day assessment لجميع العمليات «بدءاً من استلام المواد الأولية وانتهاء بتوزيع المنتج النهائي كالعنونة والتغليف ووصول الدواء إلى يد المريض» بالإضافة إلى الاختبارات التحليلية.

General Requirements for Quality Control

المتطلبات العامة لمراقبة الجودة

1- Adequate Laboratory Facilities

التسهيلات المخبرية الكافية (بأن تكون كل الإمكانيات متاحة)

2- Qualified, Trained and Experienced Personnel

وجود طواقم مؤهلة ومدربة وذات خبرة.

٣- Approved Written Procedures

وجود إجراءات موافق عليها ومكتوبة.

Basic Requirements for Quality Control

المتطلبات الأساسية لمراقبة الجودة

١. استخدام طرق اختبار متحقق منها validated test methods

إذ يجب تطبيق طريقة تحليل معتمدة (أي من مراجع معتمدة أو من دساتير الأدوية) بالإضافة إلى ضرورة اعتماد الطرق الأحدث دائماً.

٢. استخدام السجلات records

وهنا نعود إلى مبدأ (اكتب ما ستفعله.. ونفذ ما كتبتة..) ويجب أن يتم الاحتفاظ بجميع سجلات العينات والتفتيش واختبار المواد والمنتجات، وهذا ما يساعد في عملية تتبع الأخطاء traceability، بالتالي سهولة العثور على موضع الخطأ.

وإذا كان هناك خطأ ما لا نقوم بمحيه إنما نضع تحته خط أحمر ونكتب تحته بالأحمر تم تصحيحه مع التوقيع.

٣. أن تكون المكونات بالنقاوة المطلوبة Ingredients are of the required purity، وذات مصدر معروف وموثوق

مثال على النقاوة: الغليسرين الذي يحوي ألدهيد الأكرولين هو غليسرين صناعي وليس طبي.

ملاحظة هامة: التحليل هو الحد الأدنى من Quality .

٤. العنونة الصحيحة Correct labeling

٥. تحرير توثيق الطبخات من قبل شخص مفوض بذلك

Documentation release of batches by authorized person

وأصبح هذا الأمر مؤخراً وظيفة بحد ذاتها مستقلة عن مراقبة الجودة أو ضمان الجودة، ويدعى العامل فيها (QP) Quality person، ويتم اختياره بحيث يكون ذو خبرة عالية جداً.

٦. مراجعة الإنتاج وتقييمه Review and evaluation of production

على قسم ضمان الجودة QA أن يراجع ويقيم وثائق الإنتاج ذات الصلة، ويجب على هذه المراجعة أن تغطي جميع جوانب الجودة.

٧. التحقيق بشأن جميع الانحرافات Investigations for all deviations

يجب على قسم مراقبة الجودة QC مراجعة جميع الانحرافات حتى لو كانت ضمن النطاق المقبول.

مثال: عند معايرة مادة ما وبافتراض أن المجال المسموح به هو ٩٠-١١٠% وكانت جميع الطبخات تتراوح العينات بين ٩٩-١٠٠-١٠١% وظهرت طبخة بتركيز ٩٤% هنا يجب التحقق من العملية لمعرفة سبب هذه الانحرافات، وذلك تلافياً لحدوث انحراف أكبر.

٨. احتجاز عينات من المواد البديئة والمنتجات Retained samples of starting materials and products

• يجب أن تؤخذ العينات بطرق وعبر طواقم موافق عليها من قبل قسم ضمان الجودة (وتوضع بشكل مخصص ضمن ما يدعى مكتبة العينات)، وذلك لاحتمال أن تطلب هذه العينات لإعادة التحليل أو للتحليل من قبل الجهات الحكومية.

• مثال: في حال أتت شكوى على طبخة بأنها قد تخربت، عندها يمكن العودة إلى هذه العينات وفحصها، ففي حال كانت غير متخربة، عندها المشكلة ليست من المصنع، وإنما من المستودع أو الصيدلية وشروط التخزين.

ملاحظة:

- في حال عدم وجود QC يقوم بالمهمة قسم ضمان الجودة QA (والذي مهمته مراجعة كافة العمليات التي جرت على الطبخة من بداية عملية التصنيع).
- كما يجب أن يقوم مدير المخبر بقراءة النتائج التي يعطيها المحلل الكيميائي، ثم تصل للمدير النهائي ويوقع على النتيجة.

تنويه:

في الفقرة السابقة كان العنوان متطلبات قسم QC، ومع ذلك فنحن نقول إن بعض المهام مثل مراقبة الطبخة هي مهمة QA وليس QC .. هنا لا يوجد تناقض، ولكن في الطرق الحديثة يتم الاتجاه لحصر قسم المراقبة في التحليل والمخبر، وتسليم أمور المراقبة لقسم QA.

مهام قسم مراقبة الجودة

حيث يتم العمل على (Sampling) سواء مواد أولية أو منتجات نصف مصنعة أو منتجات نهائية. من أهم العمليات التي يخوضها قسم الرقابة هي عملية الاعتيان، والأشخاص المكلفين بالاعتيان مدربين جيداً ولماحين، لذلك المقابلة الشخصية لأي مهنة من مهن الصناعة الدوائية تتم بدقة لاختيار أشخاص مناسبين.	Sampling اقتطاع عينات او اعتيان
التفتيش.	inspecting
اجراء الاختبارات .	Testing
المناظرة	Monitoring
تحرير المنتجات او رفضها.	Releasing/rejecting

Objects: Five Variables Control

1. Raw (Starting) Materials.
2. Intermediates, Bulks (In Process Items).
3. Packaging & Filling & Bottling Materials.
4. Labeling Materials.
5. Finished Products.
6. Water.

• وهي عبارة عن 5 متغيرات عالمياً، ويمكن أن يضاف لها الماء (محلياً)، وذلك بسبب كون توفر المياه المطابقة للمواصفات مشكلة أساسية في معاملنا.

١- المواد البدئية (الأولية) Raw (starting) materials :

يقصد بالمواد الأولية أية مادة تستخدم في تحضير الدواء أو الشكل الصيدلاني سواء أكانت فعّالة أم غير فعّالة.

٢- المواد الوسيطة Intermediates والمواد غير المعبّأة أو الكتلية Bulks (وتسمى المواد أثناء العمل in process):

المواد غير المعبّأة Bulks products هي المواد التي في طريقها لكي تعبأ، أو بعبارة أخرى هي المنتجات التي استكملت جميع مراحل تصنيعها عدا مرحلة التغليف النهائي.

الأمبولات التي لم يتبق لها إلا أن تُعَمَّم تصنّف ضمن هذا التصنيف.

المنتجات الوسيطة intermediate products: هي المنتجات التي تم تصنيعها جزئياً، ولا بد لها من المرور بمراحل إنتاجية أخرى قبل أن تصل إلى مرحلة Bulk products .

يطلق على جميع المنتجات الواقعة بين المادة الأولية والمنتج النهائي لفظ in process items.

٣- مواد التعبئة والتغليف والملاء في الزجاجات Packaging, filling and bottling materials

٤- مواد العنونة Labeling materials.

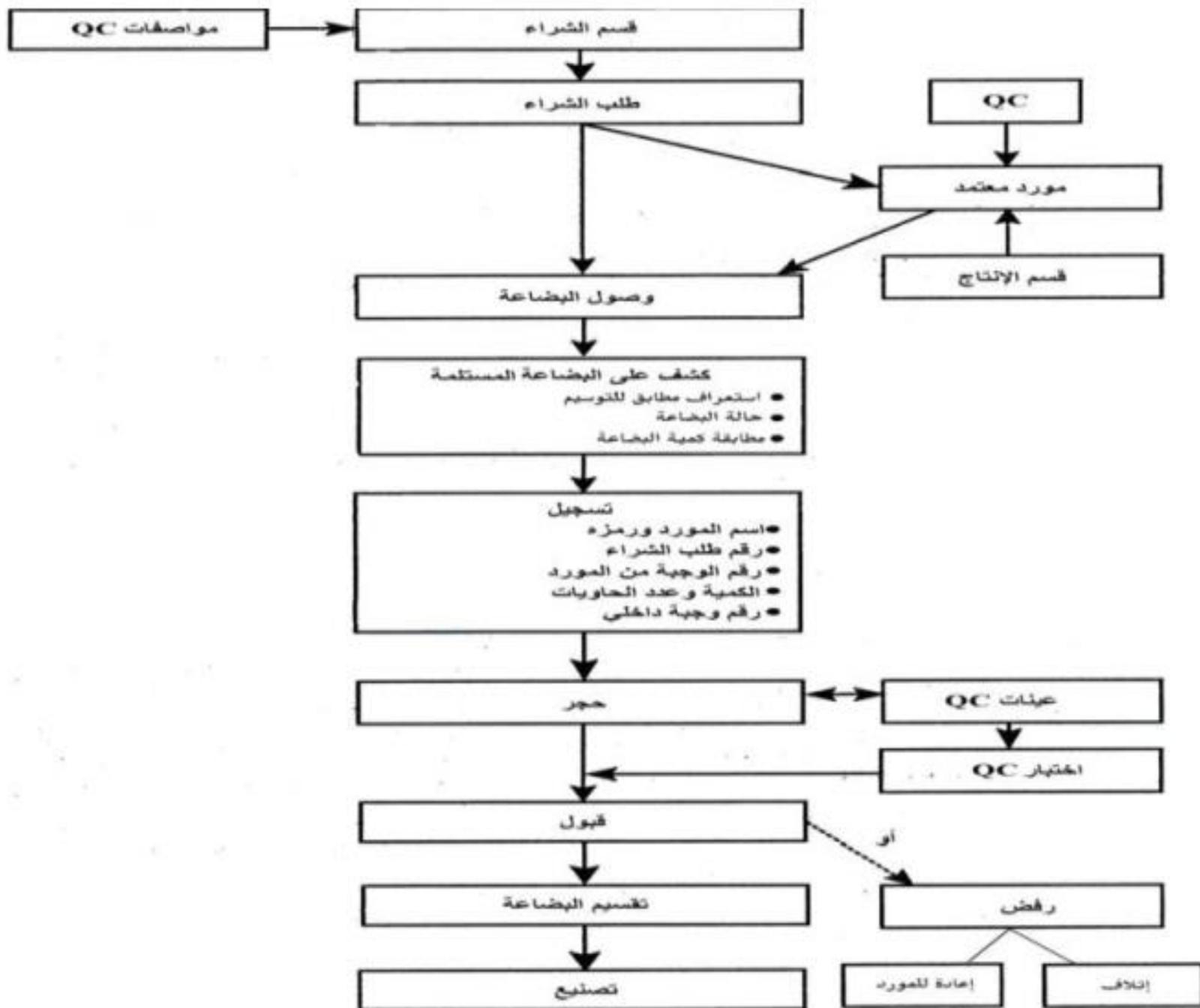
٥- المنتجات النهائية finished products :

وهو شكل الجرعة النهائية التي مرت بجميع مراحل التصنيع، بما في ذلك التغليف والعنونة في العبوة النهائية.

مراقبة المواد الأولية

Control of Raw materials

كما ذكرنا سابقاً.. يقصد بالمواد الأولية أي مادة تستخدم في تحضير الدواء أو الشكل الصيدلاني سواء أكانت فعّالة أم غير فعّالة. تُعد مراقبة المواد الأولية الحجر الأساس في مفهوم جودة الدواء، فإذا كانت المواد الأولية المستخدمة دون مستوى المواصفات المطلوبة فلا معنى للجودة أو لمراقبتها. مسيرة دخول المواد الأولية إلى المعمل لنلاحظ المخطط التالي:



(A). عملية الشراء:

شراء المواد الأولية ليس كسواء أي مواد أخرى.

تختلف عملية شراء المواد الأولية بين أول مرة وبين المرات التي تليها تبعاً.

ففي المرة الأولى يتم إطلاق طلب من الشركة لشراء المادة الأولية مع طلب قائمة بالأسعار، لتأتي العروض بعد ذلك، فتقوم الشركة بالمفاضلة بين هذه العروض بناء على أمرين اثنين، هما الجودة والسعر.

ويقوم المعمل (أو قسم المشتريات بالذات) بتحديد قائمة الموردين المعتمدين

Vendor Approval List (VAL)

طلب الشراء:

١- يحدد كل من قسم QC وقسم الإنتاج المواصفات المطلوبة للمادة الأولية.

(وتشترط موافقة قسم الإنتاج لأنه هو الذي يستطيع أن يقيم الصفات الأخرى للمادة الأولية (كالخصائص الفيزيائية الانسيابية قابلية الضغط.. وغيرها)

٢- يقوم قسم المشتريات في الشركة (وهو المسؤول عن استئجار وشراء جميع المواد الأولية بما فيها مواد التعبئة والتغليف والمواد المستخدمة في عمليات التحليل) باختيار الشركة أو المورد ذو العرض الأفضل.. حيث يمكن لأكثر من مورد لنفس المادة الأولية أن يكون ضمن لائحة الموردين المعتمدين (VAL) طالما أن الجودة التي يلتزم بها عالية، وتبقى المفاضلة بينهم في النهاية حسب السعر.

٣- تتم مناقشة المواصفات مع الموردين suppliers بادئ الأمر للتأكد من أنهم قادرون علي تقديم التزام commitment بتوريد المواد بشكل روتيني بحيث تكون متوافقة مع المواصفات المطلوبة.

all matters relating to manufacture and testing of material by supplier, labeling, packaging, complaints, rejection procedures, as well as shipping requirements.

٤- تتم مناقشة جميع جوانب التوريد والاتفاق بخصوصها، وهذا يتضمن جميع المسائل المتعلقة بالتصنيع واختبار المواد من المورد والعنونة والتغليف والشكاوى complaints وإجراءات الرفض ومتطلبات الشحن . shipping requirements .

(b) عملية الاستلام:

ويتم ذلك عبر قسم الاستلام.
وصول البضاعة:

- As consignments arrive, containers should be checked for **compliance with order**.
- Containers should be checked for **leakage, damage and contamination** as necessary, and cleaned and labeled with prescribed information.

Any damage that is observed should be recorded and reported to both QC and to the purchasing department.

- Incoming Materials **quarantined** immediately after receipt until they are released for use.

إذا يتم في قسم الاستلام:

١- استعراض مطابقة التوسيم.

٢- التحقق من حالة البضاعة (هل هناك براميل معطوبة أثناء النقل، هل أثرت عمليات تفتيش الجمارك على حالة البراميل..).

٣- مطابقة كمية البضاعة.

٤- بعد ذلك يقوم المستودع بتسجيل كامل المعلومات المتعلقة بالبضاعة الواردة من حيث:

• اسم المورد ورمزه.

• رقم طلب الشراء.

• رقم الوجبة من المورد.

• الكمية وعدد الحاويات.

• رقم الوجبة الداخلي.

٥- ويتم وضع المواد الواردة في الحجر.

(c) عملية الحجر:

- بعد أن يقوم قسم الاستلام بوضع كامل البضاعة المستلمة في الحجر بحيث يضع عليها بطاقات حجر باللون **البرتقالي**، يقوم قسم مراقبة الجودة باقتطاع عينات من هذه البضاعة (أيضاً مع وضع بطاقات للبراميل التي تم سحب العينات منها).

- ويجري الاعتيان وفق برنامج معد مسبقاً من قبل قسم مراقبة الجودة لتنظيمه التوجهات والإرشادات العالمية وبمساعدة لائحة الموردين المعتمدين . VAL

- ويراعى في ذلك ضمان وجود منطقة معزولة بحواجز منعاً لحدوث أي اختلاط بين المواد. ويمكن تشبيه الأمر بإشارة المرور:

البرتقالي: هو قسم الحجر.

فإذا وافق قسم مراقبة الجودة على العينات ذهبت البضاعة إلى المنطقة الخضراء وتمثل حالة القبول التي يمكن فيها لقسم الإنتاج أن يأخذ من المادة الكميات التي يشاء.

وإذا رفضها ذهبت إلى المنطقة الحمراء وتمثل الرفض.

وهنا يمكن أن يتبادر إلى ذهننا التساؤل التالي !!

قلنا في المحاضرة السابقة أن العينة لا تمثل إلا نفسها، وعلى فرض كانت البضاعة حوالي ١٠٠ برميل، عندها كان ٧ أو ٨ عينات جيدة من أصل ١٠٠ لا يعني أبداً كون البراميل المئة جيدة.. فما الحل؟؟.

هنا كان لا بد من توافر طريقة توفر حد أدنى من ضمان محتويات كل برميل على حدة تجنباً لأخطاء قد تكون كارثية.. وقد كانت هذه الطريقة هي استخدام الأشعة تحت الحمراء القريبة Near infrared.

حيث يتم إدخال مسبار probe داخل كل برميل، ويكون هذا المسبار قد حُفظ في مكتبته بيانات للمواد الأولية (مثل قاعدة بيانات)، فيقوم المسبار بإعطاء نتيجة أن المادة في البرميل قريبة بنسبة ٩٦% من المادة X، وهذا يمكن أن يعطي ثقة بأن البراميل المستلمة هي لنفس المادة المطلوبة.



وبالتالي تتلخص خطوات شراء مواد أولية بـ:

- ١- استدراج عروض فنية من قبل قسم المشتريات.
- ٢- استيراد المادة من أحد المدرجين على لائحة الموردين المعتمدين VAL (عادة ما يكونون في سورية سماسرة أو وسطاء تجاريين Brokers معروفين بصدقهم).
- أن يكون المصدر أو الشركة المراد شراء المواد الأولية منها معروف.
- أن يكون المورد ذا سمعة حسنة.
- ٣- أخذ عينات للاختبار وشهادات التحليل والعينات المرجعية.
- يجب معرفة طريق وصول المادة إلى المعمل (بالبر أم بالبحر، كل لبثت في الجمارك، كم بقيت في الشمس، إلخ..).
- أن تكون العبوات جيدة والنقل مناسباً
- استجرار كميات مناسبة بشكل دائم (ألا يراكم المعمل من المادة ما ليس بحاجته)، ويكون قسم المشتريات في الشركة هو المسؤول عادة عن استجرار المواد الأولية بما فيها مواد التعبئة والتغليف والنشرات الداخلية والمواد المستخدمة في عمليات الاختبار والتحليل.

(D) عملية التخزين:

Manufacturer store materials in conditions established by supplier as being correct for material.

على فرض تم قبول المادة الأولية يقوم المصنّع بتخزين هذه المواد في شروط محددة من قبل المورد . vendor or supplier

Batches correctly segregated and stock rotated on FIFO or PEFQ basis.

تعزل segregate المواد بشكل صحيح ويتم تخزينها stock، وعند إخراجها من المنطقة الخضراء يتم إخراجها وفقاً لأحد المعيارين:

المعيار First in First out (FIFO) أي المادة التي تدخل أولاً تخرج أولاً.

المعيار First expired First out (FEFO) أي المادة التي اقتراب انتهاء صلاحيتها تخرج أولاً، وهذه الطريقة هي المتبعة أكثر.

Rejected materials

المواد المرفوضة

Any rejected materials should be **clearly marked** as such and stored separately in restricted area.

-Materials that have been rejected should be **returned to suppliers, reprocessed or destroyed**.

-Strictly enforced **maximum allowed** time in rejected store is often helpful in ensuring that materials are moved on quickly.

-All actions should be recorded.

- Rejected materials **may be reprocessed**. It may only be done **if the quality of the finished product is unaffected**, all specifications are met, and all the risks have been assessed.

يجب وضع علامة بشكل واضح clearly marked على أية مواد مرفوضة، ويجب تخزينها بشكل منفصل separately في مناطق مقيدة restricted. يجب إما:

١- إعادة return المواد التي رُفضت إلى المورد .

٢- أو إعادة معالجتها . reprocessed

٣- أو تدميرها . destroyed

قد يتبادر لنا السؤال التالي:

كيف تتم عملية reprocess للعينات المرفوضة؟؟

المثال التالي سيوضح الفكرة.. مثلا حالة معلق وحدث له ترسب يمكن أن يتم مزج، أو مثلاً مسحوق زادت رطوبته. دون أن يتخرب يمكن أن يتم تجفيفه.

هنالك زمن أقصى مطبّق بصرامة لتخزين المواد المرفوضة، وهذا يفيد في ضمان نقلها بسرعة، أي يجب التخلص منها بأسرع وقت ممكن، ويجب أن تسجّل جميع العمليات.

يمكن أن تعاد معالجة المواد المرفوضة، ولكن يمكن القيام بهذا فقط إذا كانت جودة المنتج النهائي لا تتأثر، ويجب استيفاء جميع المواصفات وتقييم جميع المخاطر.

- Reprocessed batch will need a **new identifying number**.
- Procedure should include consideration of the **effect on shelf life**.
- Procedure to be followed must be in **accordance with local legislation**.
- Records will be required of the recovery procedure including amounts of recovered materials and batch numbers.

ستحتاج الطبخات المعادة معالجتها رقم تعريف جديداً.
يجب على إجراءات التخزين أن تراعي عمر الرف للمواد.
يجب أن تكون الإجراءات المتبعة موافقة للتشريعات المحلية.
ستكون هنالك أيضاً حاجة لسجلات من أجل إجراءات الاسترداد (أي إعادة المعالجة)،
تتضمن هذه السجلات المواد المستردة وأرقام الطبخات.
ملاحظات حول مراقبة المواد الأولية

- When considering starting materials, GMP start with purchasing.
- Personnel with technical knowledge of requirements of each material involved in purchasing decision (knowledge of suppliers and products).
- Purchasing should no longer be considered as just simple financial transaction.
- Starting materials should only be obtained from suppliers listed on relevant specification.
- If at all possible, materials should come direct from manufacturer.

□ إن العمل بالممارسات التصنيعية الجيدة فيما يخص المواد البدئية يبدأ منذ لحظة الشراء
Purchasing

□ يشترك الطاقم الممتلك للمعرفة التقنية بمتطلبات كل مادة في اتخاذ قرار الشراء (المعرفة المقصودة هي معرفة الموردين والمنتجات).

□ يجب ألا تعتبر عملية شراء المواد الأولية كأنها أية معاملة مالية بسيطة Simple
financial transaction

□ يجب أن يُحصّل على المواد الأولية فقط من المورد الموافق للمواصفات المتعلقة بهذا الأمر.

□ إذا كان بالإمكان فيجب أن تأتي المواد مباشرة من المصنّع (من معمل إنتاج المادة الأولية إلى معمل إنتاج الدواء مباشرة)

- If delivery of one material is made up of **several batches**, then each batch **should be treated separately** for sampling, testing and release.
- If this is not done, for example, if all sub batches are tested but there is no separation of bulk materials, then all materials will have to be treated as one batch. **This means that failure of one sub batch will mean rejection of whole delivery.**
- Procedures should be available to **describe sampling** routines that will be followed for each material.
- Containers from which samples have been drawn should be identified.

- If delivery of one material is made up of several batches, then each batch should be treated separately for sampling, testing and release.
- If this is not done, for example, if all sub batches are tested but there is no separation of bulk materials, then all materials will have to be treated as one batch. This means that failure of one sub batch will mean rejection of whole delivery.
- Procedures should be available to describe sampling routines that will be followed for each material.
- Containers from which samples have been drawn should be identified.

إذا كان تسليم المواد على عدة دفعات batches فيجب على كل عينة أن تعامل بشكل منفصل من حيث الاعتيان والاختبارات والتحرير.

إذا لم يتم تحقيق النقطة السابقة، على سبيل المثال إذا اختبرت جميع الدفعات الفرعية sub batch لكن من دون فصل، فهذا يستوجب أن تعامل جميع المواد على أنها دفعة واحدة، وهذا يعني أن أي فشل لدفعة فرعية سيعني رفضاً لكامل البضاعة المسلمة.

ينبغي توافر إجراءات لوصف روتين الاعتيان الذي سيتبع في كل مادة.

يجب استعراض حاويات العينات التي تم استخراجها . have been drawn

- Starting materials in storage areas should be **properly labeled**.
- Labels should carry at least **following information**: name of material and internal code reference; supplier batch number and manufacturer receiving number; status of contents; expiry date; and date for retest.
- If computer systems used to control location and movement of materials, not all of this information needs be in human-readable form.
- Bar codes are now frequently used to deliver such information.
- If these systems are used, they must be validated,
- The QC department has the responsibility to release (or reject) material for use.
- Only materials that have been so released, and that are within their shelf life, should be used.

يجب عنونة المواد البدئية في مناطق التخزين.

يجب أن تحتوي العنونة على المعلومات التالية على الأقل:

١- اسم المادة.

٢- إشارة الرمز الداخلي . internal code reference

٣- رقم الدفعة من المورد ورقم الاستلام من المصنّع.

٤- حالة المحتويات.

٥- تاريخ انتهاء الصلاحية . Expiry data

٦- موعد إعادة الاختبارات.

إذا استخدمت النظم الحاسوبية لمراقبة موقع المواد وحركتها فلا يشترط أن تكون كل تلك المعلومات بشكل قابل للقراءة من قبل الإنسان Human readable form

كثيراً ما تستخدم اليوم الرموز الشريطية (الباركودات) لتقديم هذه المعلومات، فإذا ما استخدمت هذه الطريقة فيجب أن يتم تحرّي مصداقيتها.

يتحمّل قسم مراقبة الجودة مسؤولية تحرير (أو رفض) المواد للاستخدام.

يتم استخدام المواد التي تم تحريرها وما زالت ضمن عمر الرفّ فقط.

إذا لم ترفق المادة بتعليمات إعادة الاختبار بعد مدة معينة retesting، فإن العينات تُحفظ فترة سنة بعد انتهاء فاعلية المادة.

لا يمكن أن نقوم بشراء مواد من مورد خارج قائمة الموردين المعتمدين . VAL

تقصي أثر المادة Traceability منذ وصولها للشركة لحين إتلافها:

١ - قسم الاستلام . Receiving Department .

٢- الحجر . Hold .

٣- إقتطاع العينات وتحديد هويتها (Near Infra-Red).

٤- توثيق العينة التي تم اقتطاعها (لصاغة اقتطاع).

٥ - اختبار بحسب المواصفات المعتمدة:

• حالة القبول: . Approved

• حالة الرفض: . Rejected

٦- حفظ العينات فترة سنة بعد انتهاء فعالية المادة.

سؤال للمناقشة:

إذا بقي للمادة الأولية فترة شهرين مثلاً قبل انتهاء مدة صلاحيتها، ثم تم إدخالها في صناعة مستحضر صيدلاني يقدر عمره بسنتين، فهل يصبح عمر هذا المستحضر شهرين أم سنتين؟!

لا يمكن الإجابة عن هذا السؤال بشكل كامل قبل أن ندرس اختبارات الثبات في الأبحاث القادمة، خصوصاً أن الشكل الصيدلاني للمادة الدوائية قد يطيل عمرها (بالثبيت) أو يقصره (بالتخريب)، فوجود الفيتامين C مثلاً مع مادة قابلة للأكسدة يطيل عمرها لأن له تأثيراً مضاداً للأكسدة، ولذا يمكن أن نجيب بشكل مقتضب الآن:

إنه لا علاقة مباشرة لثبات الشكل الصيدلاني وثبات المادة الأولية، وكل منهما يحتاج إلى إجراء اختباره وحده.

وفي هذا الصدد يجب توضيح نقطة مهمة، وهو أن تاريخ انتهاء الصلاحية لا يعني بالضرورة أبداً تاريخ انتهاء فعالية المادة أو نقصانها، إنما هو التاريخ الذي وُضع وفقاً لاختبارات الثبات وضمن المصنّع ضمنه ثبات المادة الدوائية، فلو أن مادة دوائية تنتهي صلاحيتها في آذار ٢٠١٨ فإن هذا لا يعني أنها في نيسان العام نفسه لن تكون فعّالة، فقد تستمر فعاليتها عشرات السنين بعد ذلك، ولكن المقصود بهذا التاريخ هو أن المصنّع كفل تماماً أن المادة لن تتخرّب قبل هذا التاريخ، وهذا قد يساعد في جواب السؤال السابق، فإذا ما قمنا قبل الشهرين المفترضين في السؤال بإعادة الاختبارات على المادة الدوائية ووجدناها صالحة، فإنه يمكنها تضمينها في شكل صيدلاني عمره سنتان.

بعض الأمثلة لوثائق مراقبة المواد الأولية:

مثال لمواصفات مادة أولية مطلوبة

Opprobrium Apostate

Molecular formula. $C_nH_7N_xP_n \cdot 2H_2O$

Relative molecular mass. 187.2

Description. Pale yellow fine crystalline powder

Solubility. Slightly soluble in water. Readily soluble in ethanol and acetone to give clear, faintly yellow solution.

Identification. Complies with the UP tests.

Melting Point. 168 to 172°C

Loss on drying. Not more than 0.5%

Heavy metals. Not more than 15 ppm

Sulphated ash. Not more than 0.1%

Related substances. Complies with the UP test

Assay. 99.9 to 101% as the dihydrate, calculated with reference to the dried material

Additional tests:

Bulk density: 1.7 to 2.3 ml/g

قد تحتوي الوثيقة صفات كيميائية للمادة وفيزيائية على السواء.

فلاحظ أنه من المواصفات الفيزيائية المطلوبة مثلاً أن تكون كثافة التعبئة وفق مقدار معين، وهذا الطلب يكون مشروطاً من قسم الإنتاج من أجل عمليات مزج المادة التي سيقوم بها، فمزج مادتين متباعدي كثافة التعبئة يمكن أن يؤدي إلى انفصالهما.

مثال لطلب توريد مادة أولية

Raw Material Request

Chemical NameOpprobrium Apostate..... الاسم الكيميائي

Synonyms مرادفاته

Trade Name الاسم التجاري

Description الوصف

.....

.....

Formula الصيغة

Molecular Weight الوزن الجزيئي

Container الحاوية

Quantity الكمية

Shipping System..... نظام الشحن

.....

.....

Approved Suppliers Chemolux Ltd الموردون المعتمدون

..... Apimati Inc

..... Pharmin Corp

ويبين الشكل الآتي طلباً لتوريد مادة أولية:

No. 315

Date: _____

GOODS INWARDS ADVICE

Supplier: _____ Order No. _____
 _____ Part supplied _____ Delivery Complete _____
 Delivered by : _____ Inv./Sp. No. _____
 As. : Stock _____
 Merchandise Recovered _____

Code	Description	Quantity	Unit of Meas	Departmental Use
Remarks			Stock Card :	
			Register:	
			Acc. Payable:	

Recived by: _____

Accounting

يوضح الشكل التالي إرشادات الواردات الجيدة،
 يكون لهذه البطاقة ثلاث نسخ مكرينة أخرى،
 وتذهب كل نسخة إلى القسم المهتم كالمستودع
 وقسم مراقبة الجودة وقسم الإنتاج والمحاسبة
 Accounting (أو لجنة الشراء)،
 وقد تم الاستعاضة عن هذا الأمر حالياً بالطريقة الإلكترونية
 عبر الإيميل.

ويبين الشكلان بطاقتي مراقبة جرد inventory لاستلام مادة وللعينة المقتطعة:

العينة المقتطعة (Sample Taken)	
Item Number.....	رقم المادة.....
Batch Number.....	رقم الوجبة.....
Item Name.....	اسم المادة.....
التعليمات	
1. يؤخذ تقرير الاستلام إلى منطقة الحجر.	
2. تقتطع عينات من المواد الأولية.	
3. تؤسم كل عينة.	
4. تسجل أي تناقضات ظاهرة في قسم الملاحظات.	
5. ترسل نسخة من استمارة العينة المقتطعة إلى:	
<input type="checkbox"/> طالب العينة	
<input type="checkbox"/> ملف المادة	
تقرير الاستلام المرفق.....	
جرى اقتطاع العينة من قبل.....	
تاريخ اقتطاع العينة.....	
رقم طريقة اقتطاع العينة.....	
الكمية المقتطعة.....	
مختبر مراقبة الجودة:	
لقسم حفظ العينات.....	
لاختبار تعيين الهوية.....	
.....	
ملاحظات.....	
.....	
.....	
.....	
.....	
عدد الحاويات التي جرى اقتطاع العينة منها.....	

تقرير استلام مادة (Receiving Report)	
Item Name	اسم المادة.....
Item Number	رقم المادة.....
التعليمات	
1. بعد تقرير استلام لكل رقم وجبة خاص بكل مورد.	
2. ترسل نسخ من تقرير الاستلام إلى:	
<input type="checkbox"/> قسم المشتريات	
<input type="checkbox"/> قسم مراقبة الجودة	
<input type="checkbox"/> ملفات قسم الاستلام	
<input type="checkbox"/> مراقبة جرد المواد الأولية	
3. تنقل المواد الأولية مباشرة إلى منطقة الحجر	
Supplier	المورد.....
Supplier Lot No.....	رقم خاص بالمورد.....
Purchase Order No.....	رقم أمر شراء.....
Receiving No.....	رقم الاستلام.....
Received By.....	استلم من قبل.....
Date Received.....	تاريخ الاستلام.....
Carrier.....	النقل.....
Quantity Received.....	الكمية المستلمة.....
Number of Containers.....	عدد الحاويات.....
Assigned Batch No.....	رقم التوجيه.....
Remarks.....	ملاحظات.....
.....	
.....	
.....	

يبين الشكل التالي لصاغة العينة المأخوذة:

SAMPLE		
Commercial Name:		
Scientific Name:		
Code No. :	Lot No.:	
Mfg. Date :	Exp. Date :	
Quantity:	No. of Containers:	
Reg.Nom.	Date:	Sign. QC
Remarks:		

يبين الشكل التالي لصاغة عينة مراقبة الجودة، ويجب أن تكون مطابقة للصاغة الموجودة على البرميل الوارد الذي أخذت منه العينة:

QUALITY CONTROL SAMPLE	
MATERIAL	
CODE NO.	LOT .NO
BPO/CONTROL/QC. NO	DATE SAMPLED:
QUANTITY REPRESENTED	AMOUNT OF SAMPLE

بينما يبين الشكل الثاني اللصاقة في حالة الحجر على المادة:

HOLD تكون بلون اصفر محجور	
MATERIAL:	
CODE No	
BPO. NO / QC NO.	
BATCH NO / LOT. NO.	
QUANTITY	
SIGNATURE – QC	DATE:

يبين الشكل تقريراً تحليلياً مخبرياً للعينات المأخوذة، والذي يحدد وفقه مطابقة المادة للمواصفات وقبولها أو عدم مطابقتها لها ورفضها:

تقرير تحليلي مخبري		
Opprobrium apostate UP - Code no. 1376		
Lot no. <u>15927</u>	Date received <u>14/8/98</u>	Date sampled <u>20/8/98</u> Supplier <u>Apimatic</u>
	Specification (No. 168/B)	Result
Description	Pale yellow crystalline powder	<i>pale yellow crystal powder</i>
Solubility	Sl. soluble in water Readily soluble in ethanol and in acetone	<i>complies</i>
Solution	Clear, faintly yellow	<i>clear almost colourless (faint yellow)</i>
Identification	Complies with UP tests	<i>complies</i>
Melting Point	168 to 172°C	<i>169.5°C</i>
Loss on drying	Not more than 0.5%	<i><0.25%</i>
Heavy metals	Not more than 15 ppm	<i>5 ppm</i>
Sulphated ash	Not more than 0.1%	<i>0.06%</i>
Related substances	Complies with UP test	<i>complies</i>
Bulk density	1.7 to 2.3 ml/g	<i>1.9 ml/g</i>
Assay	99.9 to 101.0% (as dihydrate, with ref. to the dried material)	<i>100.50%</i>
Report compiled by (Sign.) <u>G. Dippen</u> Date <u>24/8/98</u>		
Release/Reject decision <u>Released</u> Signed <u>C. Chemist</u> Date <u>25/8/98</u>		
Comments		

ففي حال قبول المادة نجد اللصاقة التالية، وهي توضع تحت لصاقة الحجر لا عليها
(بحيث تكون اللصاقات متتابعة، لصاقة الحجر، فالاعتيان، فالقبول أو الرفض، وهذا ما أطلقنا عليه بتتبع الأثر traceability):

APPROVED	
MATERIAL:	
CODE No	LOT NO.
BPO/QC NO.	Number of container
RETEST AFTER POTENCY REMARKS	
SIGNATURE – QC	DATE

تكون بلون اخضر

APPROVED
Q.C. NO.

أما في حال الرفض، فاللصاقة تكون بالشكل التالي:

REJECTED مرفوض	
MATERIAL:	
CODE No	LOT NO.
BPO/BATCH/QC/GIA NO.	Number of container
REMARKS	
SIGNATURE – QC	DATE:

وتكون بلون احمر

Rejected	
Sign Q.C	Date:

ولكن عند الرفض، وقبل الرفض التام يجب إعادة أخذ العينات مجدداً، فعملية الرفض ليست بالأمر السهل، وهي مكلفة كثيراً. فيمكن أن تعاد إجراءات حجرها واعتيانها من جديد واختبارها وقبولها أو رفضها كما سبق.

طلب إعادة اعتيان (Resampling Request)	
Item Number.....	رقم المادة.....
Batch Number.....	رقم الوجبة.....
Item Name.....	اسم المادة.....
Requestor	الجهة الطالبة.....
Date Requested	تاريخ الطلب.....
Quantity Requested	الكمية اللازمة.....
Reason For Request	سبب الطلب.....
.....
.....
.....
Resampled By	جرى الاعتيان من قبل.....
Date Resampled	تاريخ إعادة الاعتيان.....
Sampling Procedure No.	رقم طريقة الاعتيان.....
No. Of Containers Sampled	عدد الأوعية المقتطع منها العينات.....
Quantity Resampled	الكمية التي جرى إعادة الاعتيان منها.....

*Thank
You!*

