



١ / ١٢٤٩  
قرار رقم  
أصول التصنيع الجيد للأدوية

٢/٤  
١٣/١١/١٩  
ان وزير الصحة العامة،

بناء على المرسوم رقم ٨٣٧٦ تاريخ ١٠/٩/٢٠٢١ (تشكيل الحكومة)،  
بناء على المرسوم الاشتراعي رقم ١٠٦ تاريخ ١٩٨٣ والذي يتعلق بإنشاء مصانع الأدوية في لبنان،  
بناء على المرسوم رقم ١٨ تاريخ ١١/٧/٢٠٠٨،  
بناء على القرار رقم ١/٤٢٢ تاريخ ١٦ أيار ٢٠٠٩ المتعلق بأصول التصنيع الجيد للأدوية،  
بناء على توصية منظمة الصحة العالمية التي اعتمدت أصول ومقاييس توابك التطور الحاصل في المجالات العلمية والتقنية  
والتكنولوجيا والتي تشكل القواعد العامة للتصنيع الجيد للأدوية.  
بناء على اقتراح مدير عام الصحة العامة،  
وبعد استطلاع رأي مجلس شؤرة الدولة (الراي رقم 213 / 2022-2023 تاريخ 14/9/2023 )

يقرر ما يأتي:

المادة الأولى:

تعتمد أصول التصنيع الجيد للدواء الواردة في الدليل المرفق بهذا القرار.

المادة الثانية:

تلغى جميع النصوص السابقة المتعلقة بأصول التصنيع الجيد للأدوية لا سيما القرار ١/٤٢٢ تاريخ ١٦ أيار ٢٠٠٩.

المادة الثالثة:

يعمل بهذا القرار فور نشره في الجريدة الرسمية.



يلغى:

- نقابة مصانع الأدوية في لبنان
- نقابة الصيادلة
- نقابة مصانع الأدوية في لبنان
- نقابة مستوردي الأدوية وأصحاب المستودعات
- مصلحة الصيدلة والدوائر التابعة لها مع الملف
- مصلحة الهندسة الصحية
- لجنة المصانع
- الموقع الالكتروني لوزارة الصحة العامة
- المحفوظات

دليل

أصول التصنيع الجيد للأدوية

في لبنان - ٢٠٢٣

# 1. الفصل الأول: نظام جودة الدواء

## 1.1. المبادئ:

1.1.1 يتوجب على الصيدلي المسؤول في مصنع الأدوية تصنيع الأدوية بطريقة تضمن جودتها للاستخدام المطلوب وتكون مطابقة لملف تسجيل الدواء في وزارة الصحة العامة وأن لا تعرض المرضى إلى أية خطورة وتضمن التأثير العلاجي المطلوب ولغرض تحقيق هذا الهدف يحتاج الأمر إلى مشاركة إدارة المصنع في المسؤولية مع تضامن كل العاملين في مختلف أقسام الشركة المنتجة وعلى كافة الأصعدة، ويمتد ذل إلى مهزي الشركة وموزعيها ولغرض تحقيق هذا الهدف النوعي في الكفاءة يستوجب الأمر تصميم نظام ناجح لضمان الجودة يأخذ في إعتباره أصول التصنيع الجيد للدواء ويشمل أيضا وجود نظام لمراقبة الجودة.

1.1.2 إن الأسس التي يستند إليها ضمان الجودة وأصول التصنيع الجيد للدواء ومراقبة الجودة وإدارة مخاطر الجودة متداخلة فيما بينها وسيتم وصفها أدناه لغرض التركيز على أهميتها في الإنتاج والمراقبة على الدواء.

## 1.2. ضمان الجودة:

1.2.1 إن تعبير ضمان الجودة يعنى بكل الأمور التي تؤثر على نوعية المنتج، وهو يمثل مجموع الإجراءات المنظمة التي تهدف إلى ضمان الجودة المطلوبة في الدواء بعبارة أخرى يتضمن ضمان الجودة.

1.2.2 للتصنيع الجيد وكل العوامل الأخرى التي تقع خارج إطار هذا الدليل:

• يطبق أصول التصنيع الجيد للأدوية في جميع مراحل إنتاج الدواء، من تصنيع العقاقير التجريبية، ونقل التكنولوجيا، والصناعات التحويلية إلى نهاية الإنتاج. يجوز تمديد نظام جودة الدواء إلى مرحلة تطوير الدواء، الذي، ينبغي تسهيل الابتكار والتحسين المستمر وتعزيز الصلة بين تطوير المستحضرات الصيدلانية وعمليات التصنيع.

• يجب مراعاة حجم وتعقيدات أنشطة الشركة في تطوير نظام جديد لجودة الأدوية. تصميم النظام يجب أن يدمج مبادئ مناسبة لإدارة المخاطر، بما في ذلك استخدام الأدوات المناسبة. بينما يمكن أن يؤثر على بعض جوانب نظام الشركة بأكملها وأخرى تكون محددة بالإنشاء، وكفاءة النظام تتجلى عادةً على مستوى المؤسسة.

1.2.3 إن نظام ضمان الجودة المناسب لصناعة الدواء يشتمل على التالي:

- يتم الحصول على المنتج في تصميم، وتخطيط، وتنفيذ، وتحسين نظام يسمح بتوفير منتجات ذات جودة مناسبة.
- الدواء مصمم ومطور بطريقة تأخذ في الاعتبار كل احتياجات أصول التصنيع الجيد والتحليل المخبري الجيد.
- التوضيح الجيد لكل عمليات الإنتاج ومراقبة الجودة مع اعتماد أصول التصنيع الجيد.
- التوضيح الكامل للمسؤوليات الإدارية.
- الإجراءات التي تتخذ للتصنيع تعتمد على تجهيز واستخدام المواد الأولية الصحيحة وينطبق ذلك أيضا على مواد التعبئة والتغليف.
- إتمام كل أساليب الرقابة على المستحضرات الوسيطة وعلى الكمية المنتجة وكل التثبتات المطلوبة.
- يجب أن تكون كل خطوات الإنتاج صحيحة ومثبتة حسب طرق التحضير الموصوفة.
- لا يجهز ولا يباع الدواء إلا بعد أن يقوم الصيدلي المسؤول عن ضمان الجودة بإعطاء الموافقة على كل طبخة منتجة ومفحوصة وإعطاءها شهادة بأنها قد استوفت شروط التسجيل في وزارة الصحة العامة وكل الضوابط الأخرى ذات العلاقة بالإنتاج ومراقبة الجودة وإطلاق الدواء.

- الترتيبات المناسبة لضمان نوعية الدواء المنتج أثناء الخزن والتوزيع والتداول ولحين إنتهاء تاريخ صلاحية الدواء.
- إعتقاد طريقة التفتيش الذاتي والتأكد من الجودة بصورة منتظمة لتقييم فعالية نظام ضمان الجودة وتطبيقه العملي.
- تدوين كل انحراف ومعرفة اسبابه وتوثيقه.
- اعتماد نظام لتدوين التغيرات التي تأثر على جودة الدواء
- إعتقاد تقييم دوري لجودة الدواء بهدف التحقق من ثبات عمليات التصنيع ولتأكيد التطور المستمر.
- وجود تعليمات لضمان إدارة أنشطة الإستعانة بمصادر خارجية.
- إستخدام نظم فعالة للرصد والمراقبة لأداء العملية ونوعية المنتج وتطورها بإستمرار بعد تنفيذ أي تغيير، يتم التقييم للتأكد من تحقيق أهداف الجودة، وأن لا وجود لأي تأثير ضار على جودة المنتج.
- يجب أن يطبق مستوى مناسب من التحليل عن الأسباب أثناء التحقيق في الإنحرافات، والعيوب المحتملة للمنتج، وغيرها من المشاكل. وهذا يمكن تحديده بإستخدام مبادئ إدارة مخاطر الجودة. في الحالات حيث لا يمكن العثور على السبب الحقيقي للمشكلة، يجب إلقاء الإهتمام للتعرف على السبب الأرجح للتعامل معه. عندما يشتهب أو يؤكد في أن السبب هو خطأ بشري، هذا يجب أن يكون مبرر، بعد العناية للتأكد من أن الأخطاء أو المشاكل ذات الصلة بالعملية، بالإجراءات، أو بالنظام لم تكن مهمة. يجب تحديد الإجراءات التصحيحية والإجراءات الوقائية والقرارات إستجابة للتحقيقات. يجب رصد فعالية هذه الإجراءات وتقييمها وفقاً لمبادئ إدارة مخاطر الجودة.
- الإدارة مسؤولة عن التأكد من فعالية نظام الجودة، وتوصيف الأدوار والمسؤوليات والسلطات وإبلاغها للتنفيذ. القيادة والمشاركة الفعالة لإدارة نظام جودة الدواء ضرورية. يجب أن تكفل هذه القيادة دعم والتزام الموظفين على جميع المستويات وفي جميع المواقع لنظام جودة الدواء.
- يجب أن يتم تقييم دوري لأداء نظام جودة الدواء بمشاركة الإدارة من أجل التحسين المستمر للمنتجات والعمليات والنظام نفسه.
- يجب تعريف نظام جودة الدواء وتوثيقها. يجب إستحداث كتّيب أو ما يعادله ويحتوي على وصف لنظام إدارة الجودة، بما في ذلك المسؤولين عن الإحاطة.

### 1.3 أصول التصنيع الجيد للدواء:

يمثل ذلك الجزء من ضمان الجودة الذي يضمن الإنتاج المستمر ذو الجودة العالية للمنتجات تتم إجراءات مراقبة الجودة عليها وعليها وحسب المواصفات التي يتمتع بها المنتج الدوائي والتي تجعله مناسباً للاستخدام في الأغراض التي صنع من أجلها وحسبما قد ثبت في مواصفات الدواء المسجلة في وزارة الصحة العامة أصول التصنيع الجيد للأدوية يشكّل أحد عناصر إدارة الجودة التي تضمن أنّ المنتجات المصنّعة والمراقبة على نحو منسق، وفقاً لمعايير الجودة المناسبة لإستخدامها والمطلوبة حسب مواصفات تسجيل الدواء، الموافقة على التجارب السريرية أو مواصفات المنتج. تطبيق أصول التصنيع الجيد للأدوية على كلّ من الإنتاج ومراقبة الجودة. فيما يلي المتطلبات الأساسية لممارسات أصول التصنيع الجيد للأدوية:

1.3.1 يجب أن تكون كل العمليات التصنيعية واضحة في تفاصيلها حيث تراجع بصورة نمطية ومستمرة من خلال الخبرة المكتسبة مما يؤدي إلى تثبيت ظروف الإنتاج لتصنيع منتجات نهائية عالية الجودة ومطابقة للمواصفات.

1.3.2 يجب تقييم الخطوات المهمة في عمليات الإنتاج والتغييرات التي تجري بين حين وآخر

- 1.3.3 يجب توفير كل الوسائل الضرورية للوصول إلى التصنيع الجيد للأدوية وتشمل:
- جهاز بشري كفوء ومدرب للمهام المطلوبة.
  - أماكن ومساحات مناسبة وفسحة.
  - الأجهزة المناسبة والخدمات.
  - المواد الأولية والعبوات واللواصق الصحيحة.
  - وجود طرق عمل وتعليمات خطية معتمدة.
  - توفر طرق خزن ونقل مناسبة.
- 1.3.4 يجب أن تكتب التعليمات وطرق العمل بصورة أوامر وبوضوح وأسلوب لغوي بسيط حتى يمكن تطبيقها في أقسام المصنع. الإجراءات تنفذ بشكل صحيح ويتم تدريب الموظفين على هذا الأساس.
- 1.3.5 يتم تسجيل خطة العمل التصنيعية كتابة أو على أجهزة التسجيل كالحاسوب الآلي أثناء التصنيع وذلك للتثبت أن كل الخطوات المكتوبة في طرق العمل الموثقة قد استخدمت وأن كمية ونوعية المنتج مطابقة للتوقعات. في حالة الانحراف عن المخطط يلجأ الجهاز البشري لتوثيق الحالة والتأكد عن أسبابها.
- 1.3.6 يجب حفظ سجلات وقيود الإنتاج والتوزيع بطريقة تكفل عدم تلفها وسهولة استعادتها (مما يساعد على العودة إلى سجل أي طبخة إذا دعت الحاجة).
- 1.3.7 يجب أن نقلل قدر الإمكان تعرض المنتج لأي ظرف مؤثر على جودته أثناء عملية التوزيع.
- 1.3.8 يجب توفر نظام دقيق لاسترجاع أي طبخة من الدواء من التوزيع والبيع عند الحاجة إلى ذلك.
- 1.3.9 يجب أن تدرس الشكاوى التي تصل عن منتجات مسوقة ويتم التحقيق في العيوب التي تم على أساسها تقديم الشكاوى وتتخذ الإجراءات المناسبة لمنع حدوث ذلك مستقبلاً.

## 1.4 مراقبة الجودة:

مراقبة الجودة تمثل ذلك الجزء من أصول التصنيع الجيد للدواء الذي يختص بأخذ النماذج، التأكد من المواصفات، التحليل المخبري وأساليب التوثيق وإطلاق المنتج. وتضمن مراقبة الجودة إجراء كل الاختبارات الضرورية والمناسبة، ولا تطلق المواد الأولية للاستخدام التصنيعي ولا تطلق المستحضرات للتوزيع والبيع إلا بعد أن يتم التأكد من جودتها. إن مراقبة الجودة لا تقتصر على العمليات المخبرية فقط بل يجب أن تشارك في كل القرارات المتعلقة بجودة المستحضر.

إن أهم مستلزمات مراقبة الجودة تشمل:

- 1.4.1 الوسائل المتاحة، الجهاز البشري المدرب والطرق المعتمدة بأخذ النماذج والتفتيش وتحليل المواد الأولية ومواد التعبئة والتغليف والمستحضر والكمية المنتجة قبل التعبئة والتغليف والمواد المنتجة وما يتعلق بالمراقبة على ظروف الإنتاج لغرض الوصول إلى مستوى أصول التصنيع الجيد.
- 1.4.2 يقوم جهاز مراقبة الجودة وبطرق مثبتة بالقيام بسحب نماذج من المواد الأولية، مواد التعبئة والتغليف والمستحضرات الوسطية والكمية المنتجة قبل التعبئة والمنتج النهائي بعد التعبئة.
- 1.4.3 تقييم طرق التحليل المخبري تفتح سجلات يتم ملؤها بالمعلومات يدوياً أو بواسطة أجهزة تسجيل كالحاسوب والغرض هو لعكس ما تم إنجازه في أخذ النماذج والتحليل المخبري. يجب تسجيل كل الانحرافات والتحقق في

- 1.4.4 يحتوي الدواء على مواد أولية فعالة مطابقة لمواصفات الكمية والجودة المسجلة في وزارة الصحة العامة حيث تتصف بنقاوة مثبتة ويجب أن تحفظ هذه المستحضرات في اوعية مناسبة أثناء تخزينها ويتم تعريفها بصورة واضحة باستخدام لاصق على الحاوية يحتوي كل المعلومات المطلوبة في تحديد ماهية المادة أو المواد.
- 1.4.5 يجب تسجيل نتائج التفتيش وكذلك اختبارات المواد الأولية والمستحضرات الوسطية، والكمية المنتجة قبل التعبئة والمنتج المعبأ النهائي حسب المواصفات المثبتة. اطلاق المنتج يتضمن مراجعة وتقييم لوثائق الإنتاج كما يتضمن تقييم للانحرافات عن الطريقة النموذجية.
- 1.4.6 لا تطلق طبخة من الدواء للبيع أو التجهيز قبل أن تصدر شهادة تحليل من قبل الصيدلي المسؤول عن ضمان الجودة على أن تكون مطابقة لمتطلبات وزارة الصحة العامة.
- 1.4.7 يتم الاحتفاظ بنماذج من المواد الأولية والمستحضرات النهائية حيث يمكن استخدامها للتحليل في المستقبل إذا دعت الحاجة على أن يتم حفظ المنتج النهائي في عبوته النهائية إلا في حالات تكون فيها العبوات النهائية كبيرة.

## 1.5 مراجعة جودة الدواء:

- 1.5.1 نوعيّة المراجعات الدورية أو المستمرة للأدوية، يجب أن تتم بصورة منتظمة للتأكد من تكرار العمليات القائمة، بأهمية المواصفات المتبعة للمواد الأولية والمنتجات النهائية، بغية تسليط الضوء على أية تطورات وتحديد التحسينات للمنتج والتعليمات. ينبغي أن تجرى هذه المراجعات وتوثيقها كل سنة، وتأخذ في الاعتبار المراجعات السابقة. وهي تشمل:
- مراجعة المواد الخام ومواد التوضيب المستخدمة للمنتج، ولا سيما من الموردين الجدد، وخاصة تتبع طريقة التوريد بالمواد الفعالة<sup>3</sup>.
  - إجراء مراجعة لنتائج الرقابة أثناء التصنيع الحرج<sup>4</sup> وعلى نتائج تحاليل المنتجات النهائية.
  - مراجعة لجميع الطبّخات الغير مطابقة للمواصفات، فضلاً عن التّحقيقات.
  - مراجعة لجميع الانحرافات وعدم المطابقة والتّحقيقات وفعاليّة الإجراءات التّصحيحية والوقائية المتّخذة نتيجة لذلك.
  - مراجعة كافّة التّغييرات على الإجراءات أو أساليب التّحليل.
  - مراجعة الانحرافات عن سجلّ تسجيل الدّواء الممنوحة أو المرفوضة.
  - مراجعة نتائج الإستقرار وكلّ اتجاه مشتقّ من برنامج الرّصد.
  - مراجعة لجميع الإسترجاع والشكاوى المتّصلة بمشاكل في الجودة، فضلاً عن التّحقيقات المناسبة.
  - مراجعة أهميّة أيّ تدابير تصحيحية سابقة متّصلة بإجراءات تصنيع المنتج أو المعدّات.
  - في حال تسجيل جديد في وزارة الصّحة العامّة وتغيّرات، إستعراض الإلتزامات بعد الوضع في الأسواق.
  - بيان تأهيل المعدّات الرئيسيّة والمستلزمات، وعلى سبيل المثال تجهيز أنظمة الهواء، وإنتاج وتوزيع المياه أو الغاز المضغوط.
  - إستعراض العقود و/أو عقد المواصفات التّقنيّة من أجل التّأكد من أنّها محدّثة.

1.5.2 الصّانع، وحائز على إذن لوضع الدّواء في الأسواق، عندما يكونان مختلفين، يجب النظر في نتائج هذا الإستعراض وتقييم الحاجة إلى تنفيذ الإجراءات التّصحيحيّة و/أو الوقائيّة أو أداء أيّ تصويب، بموجب نظام جودة الدّواء. يتوجّب إجراءات تصف إدارة ومتابعة التّنفيد ويجب التّحقّق من فعاليّة تنفيذ هذا الاجراء في عمليّات التّفقيش الدّاتي. قد تكون نوعيّة الإستعراضات مجمّعة حسب نوع المنتجات، أشكال صلبة، أشكال السّوائل أو أشكال معقّمة، وما إلى ذلك حيث يبرّر علمياً. عندما لا يكون صاحب التّسجيل لوضع الدّواء بالأسواق هو المصنّع، يجب وجود عقد للمواصفات التّقنيّة بين الأطراف المختلفة، تحديد مسؤوليّات كلّ منهما في تحقيق منظومة الجودة.

## 1.6. إدارة مخاطر الجودة:

1.6.1 إدارة مخاطر الجودة عمليّة منهجيّة للتّقييم والسيطرة والتّواصل<sup>6</sup> واستعراض مخاطر جودة الدّواء. يمكن تطبيقها على أساس الإحتمال أو أثر رجعي:

1.6.2 نظام إدارة مخاطر الجودة يجب أن يضمن أن:

- تقييم مخاطر الجودة يستند إلى المعلومات العلميّة والخبرة العمليّة، وفي نهاية المطاف، ارتباطاً وثيقاً بحماية المريض.
- مستوى الجهد وإضفاء الطّابع الرسمي على الوثائق المتعلّقة بعمليّة إدارة مخاطر الجودة متناسبة مع مستوى المخاطر.
- أمثلة عن العمليّة والتّطبيق لإدارة مخاطر الجودة في ICH Q9.

## 2. الفصل الثاني: الجهاز البشري

### 2.1. المبادئ:

إن تأسيس أو ديمومة نظام ناجح لضمان الجودة والتصنيع الجيد يعتمد على وجود جهاز بشري كفوء للقيام بمتطلبات ومسؤوليات التصنيع ومسؤوليات الأفراد يجب أن تكون واضحة المعالم وموثقة. إن وضع برنامج تدريب الجهاز البشري ومتابعته يعتبر من الأمور الأساسية في أصول التصنيع الجيد كما أن تدريب الجهاز البشري ومتابعته يعتبر من الأمور الأساسية في أصول التصنيع الجيد، كما أن تدريب الجهاز البشري على تعليمات النظافة ضروري وذو تأثير مباشر على نوعية الإنتاج.

### 2.2. أمور عامة:

2.2.1. يجب على المصنع أن يوظف العدد الكافي من الجهاز البشري من ذوي الاختصاصات المناسبة والخبرة العملية. كما يجب أن لا يحمل الجهاز البشري الواحد أكثر من طاقته بحيث يؤثر ذلك على نوع العمل الذي يقوم به.

2.2.2. يجب على الإدارة، بالتعاون مع الصيادلة المسؤولين، توفير موارد كافية ومناسبة (بشرية ومالية ومادية ومرافق ومعدات) لتنفيذ وتحديث نظام إدارة الجودة وتحسين فعاليته باستمرار.

2.2.3. يجب على المصنع أن يحتفظ بخارطة تفصل الأعمال المناطة بالجهاز البشري المكلف بمواقع مسؤولية، حيث يجب عليهم القيام بواجبتهم الموثقة والمثبتة في الوصف الخاص بمسؤوليات العمل بمنحهم السلطة المناسبة للقيام بهذه الأعمال ويمكن إنابة واجباتهم إلى مساعدين قادرين وذوي كفاءة عالية المستوى تمنع الثغرات والتداخلات في المسؤوليات داخل تركيبة الجهاز البشري فيما يخص ممارسة أصول التصنيع الجيد.

2.2.4. يجب على المصنع وضع خريطة تنظيمية<sup>8</sup> تبيّن بوضوح الموقع الهرمي للشخص بالنسبة للصيديلي مدير مختبر، الصيدلي مدير مختبر التحاليل (مراقبة الجودة)، وضمان الجودة، إذا وجد.

2.2.5. الإدارة مسؤولة عن وضع نظام جودة الدواء الفعال من أجل تحقيق أهداف الجودة، وتعريف الأدوار والمسؤوليات وتطبيقها وتنفيذها في المؤسسة. يجب على الإدارة أن تضع سياسة تصف توجهات الشركة من حيث الجودة، ويجب التأكيد الدائم من فعالية نظام جودة الدواء والإمتثال بأصول التصنيع الجيد للأدوية.

### 2.3. المراكز الأساسية:

تتضمن المراكز الأساسية صيدلي مسؤول عن الإنتاج (مدير فني) وصيديلي مسؤول عن ضمان الجودة تناط به مسؤولية إطلاق المستحضر النهائي، ويعملان بدوام كامل حسب القوانين النافذة، بالإضافة إلى مسؤول عن مراقبة الجودة. ويمكن أن تناط مسؤولية المستحضر النهائي بالمسؤول عن مراقبة الجودة على أن يكون هذا الأخير وفي هذه الحالة صيدلي متفرغ.

الصيديلي الفني يكون مسؤولاً عن جميع الأعمال الإدارية ومعاملات التسجيل والإستيراد والتوزيع وأسعار الأدوية وكلّ المعاملات القانونية للمصنع وأن ينسق بين كافة أقسام المصنع. يحق للصيديلي الفني، وعلى مسؤوليته، أن ينتدب صيدلياً بدوام كامل يقوم ببعض مهامه.

مهام الصّيدلي المسؤول عن ضمان الجودة<sup>9</sup>(إن وجد) هو تدارك وتفادي حدوث الأخطاء أو العيوب أثناء عمليّة التصنيع، وتجنّب الأخطاء والإشكالات أثناء التّوزيع ومتابعة المنتج النهائي بالأسواق. ولتمكنه من إتمام واجباته يجب عدم دمج مهامه مع عمل آخر.

**2.3.1. مدير الإنتاج:** يكون مدير الإنتاج مسؤولاً بالدرجة الأولى عن الإشراف على العمليات الإنتاجية وحسب الخطط المثبتة للإنتاج وهو مسئول أيضا عن الأمور التالية:

- التأكد من أن الدواء سيخزن حسب الظروف المثبتة في الوثائق لغرض الحفاظ على الجودة المطلوبة.
- اعتماد التعليمات ذات العلاقة بالعمليات الإنتاجية والتأكد من تطبيقها بحذافيرها.
- التأكد من تقييم سجلات الإنتاج ومن اعتمادها بالتوقيع من قبل الشخص المخول قبل إرسالها إلى قسم مراقبة الجودة.
- المراقبة عن مدى تطبيق البرنامج الخاص بصيانة القسم المسؤول عنه وتلك المسؤوليّة تشمل أماكن التصنيع والأجهزة.
- التأكد بأن كل متطلبات التثبيت قد تم تليبيتها.
- التأكد بأن العاملين في قسمه قد تم تدريبهم تدريباً مبدئياً والعمل على إستمرار برامج التدريب حسب الحاجة.

**2.3.2. مدير رقابة الجودة:** يتحمل مدير مراقبة الجودة والمسؤوليات التالية:

- اعتماد أو رفض (حسب ما يرتأيه) أية مادة أولية أو مادة تعبئة وتغليف أو مستحضر وسطي
- أو كمية منتجة قبل التعبئة أو منتج نهائي.
- تقييم السجل.
- التأكد من القيام بكل الاختبارات المطلوبة.
- اعتماد المواصفات وتعليمات اخذ النماذج وطرق الاختبار وكل طرق مراقبة الجودة.
- اعتماد ومتابعة المختبرات الخارجية و التي تم التعاقد معها لأغراض التحليل.
- التأكد عن مدى تطبيق النظام الخاص بصيانة القسم الذي يقع تحت مسؤوليته وذلك بما يتعلق بالموقع والأجهزة.
- التأكد من القيام بالتثبتات المطلوبة في قسم مراقبة الجودة.
- التأكد بأن العاملين بقسمه قد تم تدريبهم تدريباً مبدئياً والعمل على إستمرار برامج التدريب حسب الحاجة.
- ما تبقى من واجبات قسم مراقبة الجودة قد تم ذكرها في الفصل السادس الخاص بمراقبة الجودة.

**2.3.3. المسؤوليات المشتركة:** إن مديري الإنتاج ومراقبة الجودة يتحملان معا بعض المسؤوليات الخاصة بالجودة وبصورة مشتركة وتشمل الآتي:

- وضع طرق العمل المكتوبة والوثائق الأخرى بضمنها التعديلات.
- المراقبة والسيطرة على بيئة المصنع.
- نظافة المصنع.
- تقييم طرق العمل.
- التدريب.
- الموافقة على موردي المواد ومراقبتهم.
- الموافقة على منفذي العقود ومراقبتهم.
- تثبيت ومراقبة ظروف الخزن للمواد والمستحضرات.

- الإحتفاظ بالسجلات.
- مراقبة الالتزام بتعليمات التصنيع الجيد.
- التحقق والمراقبة وأخذ النماذج وذلك لمراقبة العوامل المؤثرة على جودة المنتج.
- المشاركة في محاضر الإدارة المتعلقة بأداء العمليات، ونوعية المنتجات، ونظام جودة المستحضرات الصيدلانية، والالتزام بالتحسين المستمر؛
- ضمان وجود إجراء فعال للتواصل لمتابعة أثر قضايا الجودة في الوقت المناسب على المستويات المناسبة من الإدارة.

## **التدريب 2.4**

- 2.4.1** يجب على المصنع أن يمهّد لتدريب كل العاملين في المصنع والذين تفرض عليهم واجباتهم التواجد والعمل في مناطق الإنتاج ومختبرات مراقبة الجودة (ويشمل ذلك الفنيين والأشخاص المكلفين بالتنظيف والصيانة) وكل العاملين الذين يقومون بفعاليات يمكن أن تؤثر على نوعية المنتج.
- 2.4.2** بالإضافة إلى التدريب الأساسي على نظرية وعملية التصنيع الجيد، يقام بتدريب العاملين الجدد على المهام التي كلفوا بها، يجب أن تكون عملية التدريب مستمرة ويتم تقييم فائدتها العملية بصورة دورية. يجب أن تتوفر برامج التدريب باستمرار بعد اعتمادها من قبل مديري الإنتاج ومراقبة الجودة كما يجب توثيق سجلات التدريب.
- 2.4.3** يجب توفير برنامج خاص لكل العاملين في الأقسام التي يكون التلوث فيها سبباً خطيراً يؤدي إلى توقف العمل وهذا يشمل المواقع التي يتم فيها التعامل مع المواد الشديدة الفعالية والسامة والمواد الحساسة.
- 2.4.4** من الأفضل أن لا يدخل زوار المصنع والجهاز البشري غير المؤهلين إلى مناطق الإنتاج ومراقبة الجودة وإذا كان لابد من دخول هؤلاء بسبب ضرورة العمل يكون من المفروض تزويدهم بالمعلومات عن أهمية النظافة الشخصية ولزوم إرتداء الرداء الخاص والحافظ وإضافة إلى كل ما تقدم يجب أن يرافقهم المسؤول عن القطاع الإنتاجي أو المخبري.
- 2.4.5** إن مفهوم ضمان الجودة والشروط الواجب اتباعها لأجل استيعابها وفهمها يجب أن يناقش ضمن كل برامج التدريب ذات العلاقة.

## **نظافة العاملين: 2.5**

- 2.5.1** يجب كتابة برامج مفصلة عن النظافة المطلوبة و بيان الحاجة إلى تطبيقها في أرجاء المصنع وتشمل هذه طرق العناية بالصحة وتطبيقها على صعيد المكان والملابس. يجب تطبيق هذا البرنامج من قبل كل شخص تفرض واجباته التواجد المستمر في مناطق الإنتاج ومراقبة الجودة. على إدارة المصنع أن تقوم بترويج هذه البرامج للعاملين وتناقش السبل المستخدمة أثناء أوقات التدريب.
- 2.5.2** يخضع العاملون للفحص الطبي عند التعيين. تكون إدارة المصنع مسؤولة عن وجود تعليمات تخص شروط النظافة التي لها تأثير كبير على نوعية المستحضرات. بعد الفحص الطبي الأولي يمكن إجراء فحوصات أخرى تعتمد ضرورتها على طبيعة العمل والصحة الشخصية للعاملين.
- 2.5.3** يتم إتخاذ خطوات تؤكد قدر الإمكان على وجوب عدم تواجد أشخاص مصابين بأحد الأمراض أو يحملون التهابات

ظاهرة على الجلد في مناطق العمل.

- 2.5.4.** على جميع الأشخاص الداخلين إلى المنطقة التصنيعية إرتداء الألبسة الحافظة والمناسبة للأعمال التي يتم العمل بها.
- 2.5.5.** يمنع منعاً باتاً الطعام والشراب والتدخين وحفظ الأطعمة والأشربة ومواد التدخين أو الأدوية الشخصية في مناطق التصنيع والخزن. وعلى العموم يمنع منعاً باتاً كل الممارسات غير الصحيحة في المناطق التصنيعية والتي يمكن أن تعرض المنتج إلى تلوث.
- 2.5.6.** يجب تجنب تعريض المنتج إلى التداول المباشر باليدين وهذا يشمل الأجهزة التي يتم التماس المباشر بين أجزائها وبين المنتج.
- 2.5.7.** يجب تبليغ العاملين في المصنع بأن يلتزموا بغسل أيديهم في المكان المخصص لذلك يجب أن تكون على الأقل سترية ضيقة على المعصمين ومقفلتة حتى الرقبت من الأمام وطولها يتعدى الركبة.
- 2.5.8.** المتطلبات الخاصة لتصنيع بعض الأدوية، مثل الأدوية المعقمة، يرد في الملحقات الخاصة.

## **2.6. الخبراء والاستشاريون:**

ينبغي أن يكون للخبراء والاستشاريين الخبرة اللازمة، وينبغي أن تكون سجلات للاحتفاظ بالإشارة إلى الاسم، المؤهلات ونوع الاستشارات.

### 3. الفصل الثالث: مناطق التصنيع والأجهزة

#### 3.1. المبادئ:

يجب أن يكون موقع المصنع والأجهزة كمنطقة جغرافية وكتصميم وإنشاء وصيانة مناسبة لكل العمليات التصنيعية المطلوبة، كما يجب أن يكون التصميم هادفاً إلى التقليل من احتمالية الأخطاء ويسمح بالإنجاز الفعال لعملية التنظيف والصيانة لغرض تجاوز التلوث التقاطعي أو تراكم الغبار والأوساخ وأي تأثير يمكن أن يسبب خلافاً في جودة المنتج.

#### 3.2. مناطق التصنيع:

يجب تهوية مراكز الإنتاج بنظام تهوية مدروس حسب المنتج المصنع وذلك لتفادي حصول أي تلوث أو تلوث تقاطعي. كما يجب التحكم بالحرارة والرطوبة لتكون مناسبة حسب الإنتاج. وتجري هذه المراقبة أثناء عملية الإنتاج أو خارجها للتأكد من مطابقتها مع التصميم الأساسي.

3.2.1. يجب أن تكون مناطق التصنيع في بيئة (والتي إذا أخذت معها الإعتبارات المتعلقة بالوسائل تستخدم في الحفاظ على العملية التصنيعية) تمثل أقل الأمكنة تعرضاً لتلوث المواد والدواء.

3.2.2. يجب صيانة الموقع ويتم التأكد كذلك بأن عمليات التصليح والصيانة لن تعرض أو لن تشكل خطراً مؤثراً على المستحضرات. يجب التأكد من نظافة الموقع حسب الطرق المفصلة والموثقة.

3.2.3. يجب أن تكون الإضاءة ودرجة الحرارة والرطوبة والتهوية مناسبة ولا يمكن أن تؤثر بصورة مباشرة أو غير مباشرة على المستحضرات الدوائية أثناء تصنيعها أو تخزينها، كما أن هذه العوامل المناسبة لا يمكن أن تؤثر بصورة مباشرة أو غير مباشرة على العمل الدقيق الذي تعمل به الأجهزة.

3.2.4. يجب أن يصمم موقع التصنيع ويجهز بطريقة توفر له حماية قصوى ضد دخول الحشرات والحيوانات.

3.2.5. تتخذ الخطوات اللازمة لمنع دخول الأشخاص غير المخولين. أما الموظفون الذين لا يقع عملهم ضمن اختصاص منطقة التصنيع فيجب أن لا يستخدموا مناطق الإنتاج والخزن ومراقبة الجودة للمرور من خلالها.

#### 3.3. مناطق الإنتاج:

3.3.1. إن إنتاج بعض المواد المضافة (مثل بعض أنواع المضادات الحيوية أو بعض أنواع الهرمونات أو بعض أنواع العلاجات المضادة للسرطان أو بعض أنواع الأدوية عالية الفعالية) لا يمكن أن يستخدم ذات الأجهزة والمعدات كما لا يمكن أن يسمح بإنتاج الدواء في ذات الموقع المستخدم في إنتاج مبيدات زراعية أو مبيدات مضادة للحشرات.

3.3.2. تصمم مواقع العمل بطريقة تسمح للإنتاج أن يتم في المساحات المتصلة مع بعضها البعض بطريقة معقولة حيث يعتمد ذلك على التسلسل العملي والتدرج المطلوب في مدى النظافة المطلوبة في عملية التصنيع.

3.3.3. إن الذي يحدد التوزيع المنطقي للأجهزة والمواد هو الحيز الكافي للقيام بالتصنيع والخزن مع الأخذ في الاعتبار تقليل احتمالات التداخل الممكن حدوثه بين الأنواع المختلفة من المستحضرات ومكوناتها الذي يدعى التلوث التقاطعي ويمكن حدوثه عن طريق الخطأ أو دون قصد.

3.3.4. في الحالات التي تتعرض فيها المواد الأولية من مواد خام و مواد التعبئة والتغليف والمستحضرات الوسطية والكمية

المنتجة غير المعبأة إلى بيئة المصنع مثل الأسطح (كالجدران والأرضيات والسقوف) يجب ملاحظة خلو هذه الأسطح الداخلية من الشروخ والمفاصل المفتوحة وعدم تساقط جزئيات الغبار وأن يكون تنظيفها وتعقيمها سهلاً.

**3.3.5.** يجب تصميم وتوجيه أعمال الأنابيب والإنارة ونقاط التهوية والخدمات الأخرى بطريقة تقلل من تكوين زوايا يصعب الوصول إليها وتنظيفها، كما يجب أن يكون ما تقدم قليل التصليح والصيانة عند الحاجة بحيث يتم ذلك من خارج منطقة التصنيع.

**3.3.6.** يجب أن تكون قنوات التصريف بسعة مقبولة مع تجنب أن تكون مفتوحة قدر الإمكان أو في حالة عدم إمكانية ذلك أن تكون سهلة التنظيف والتطهير. ومجهزة بنظام لعدم الرجوع.

**3.3.7.** يجب أن تكون عملية وزن المواد الأولية في غرفة وزن خاصة ومصممة لهذه الغاية.

**3.3.8.** في الحالات التي يتناثر فيها الغبار (على سبيل المثال أثناء اخذ العينات والوزن والخلط) تتخذ التدابير الخاصة لتفادي التلوث التقاطعي وتسهيل عملية التنظيف.

**3.3.9.** تكون مواقع تعبئة وتغليف الدواء مصممة بطريقة تمنع حالة التلوث التقاطعي.

**3.3.10.** يجب أن تكون مناطق الإنتاج مضاءة بشكل جيد وخصوصاً حين تمارس فيها مراقبة الجودة بالعين المجردة.

**3.3.11.** يمكن لعملية الرقابة أثناء الإنتاج أن تجرى في منطقة التصنيع بشرط أن لا يؤدي ذلك إلى تعرض الإنتاج لأي تلوث.

## **3.4 مناطق الإنتاج:**

**3.4.1.** ينبغي تجنب التلوث التقاطعي لجميع المنتجات من خلال تصميم واستخدام مرافق التصنيع المناسبة. يجب اتخاذ تدابير لمنع التلوث متناسبة حسب الخطر. ينبغي أن تستخدم مبادئ إدارة المخاطر لتقييم ومراقبة المخاطر. تبعاً لمستوى المخاطر، قد يكون من الضروري تخصيص أماكن العمل والمعدات اللازمة لعمليات التصنيع و/أو التوضيب للسيطرة على مخاطر بعض الأدوية تحدد مناطق مخصصة لتصنيع الأدوية التي تشكل خطراً للأسباب التالية ويحدد أن تكون منفصلة:

• لا يمكن السيطرة على الخطر بتدابير تنفيذية أو تقنية.

• لا تسمح البيانات العلمية من تقييم التحكم في المخاطر السُمومية (مثل التحسسية العالية<sup>10</sup> les bêta

(lactames).

• الحدود من المخلفات، مستندة للتقييم السُمومية، قد لا يمكن تحديدها بطريقة تحليلية معتمدة.

**3.4.2.** يجب تحديد مساحة لتخزين الإنتاج بطريقة منظمة ومنطقية بحيث يجنب خطر الخلط بين الأدوية المختلفة ولتجنب التلوث التقاطعي.

**3.4.3.** ينبغي معالجة الهواء في مناطق الإنتاج وبشكل صحيح (درجة الحرارة والرطوبة، وعند الاقتضاء، الترشيح) حسب المنتجات وعمليات الإنتاج والبيئة.

## **3.5 مناطق الخزن:**

**3.5.1.** يجب أن تكون مناطق الخزن ذات سعة استيعابية تمكن من الخزن المبرمج وحسب طبيعة المخزون من منتجات نهائية ومواد أولية إن كانت خامات أو مواد التعبئة والتغليف ومستحضرات وسطية وكمية منتجة قبل التعبئة ولعد التعبئة وكذلك المستحضرات الموجودة في مناطق العزل والمستحضرات المطلقة للسوق أو المرفوضة أو المعادة أو التي تمت استعادتها من الأسواق.

- 3.5.2.** يجب توفير ظروف خزن خاصة في حالة الحاجة إلى ذلك وتشمل درجة الحرارة والرطوبة والتي يجب متابعتها ومراقبتها.
- 3.5.3.** تكون أرصفة الشحن والإستلام مشيدة بطريقة تضمن عدم تعرض المواد والمستحضرات للعوامل الجوية، وتكون مناطق الإستلام مصممة ومجهزة بما يسمح بإجراء عملية التنظيف المطلوبة لاولية المواد قبل إدخالها إلى منطقة الخزن.
- 3.5.4.** عندما تكون هناك حاجة للخزن في مناطق معزولة يجب أن تعلم هذه المناطق بشكل واضح ويكون الدخول إليها محدد ومحصور بأشخاص مخولين. أي أسلوب تنظيمي آخر يحل محل العزل الفيزيائي (داخل جدران) يجب أن يكون كفوًا في توفير الدرجة المطلوبة من العزل.
- 3.5.5.** يجب أن تتوفر منطقة مخصصة لأخذ النماذج من المواد الأولية، إذا تم ذلك في منطقة الخزن يجب أن يجرى بأسلوب يضمن عدم حدوث التلوث أو التلوث التقاطعي.
- 3.5.6.** يجب توفير مناطق خاصة لخزن المواد المرفوضة والمستعادة من الأسواق والمستحضرات المعادة.
- 3.5.7.** يجب عزل المواد أو المستحضرات ذات التفاعل الشديد في مناطق أمينة.
- 3.5.8.** إن مواد التعبئة والتغليف المطبوعة عامل مهم للتثبيت في المستحضرات الطبية ويجب أن تحفظ في مكان أمين.

### **3.6 مناطق مراقبة الجودة:**

- 3.6.1.** تفصل مختبرات مراقبة الجودة عن مناطق الإنتاج. وهذا الفصل يكون مهما خاصة في حالة المختبرات التي تكون مسؤولة عن تحاليل المواد الحيوية والمجهريّة والمشعة.
- 3.6.2.** يكلف مختبر مراقبة الجودة بالقيام بعمليات معينة والمساحة الذي يشغلها يجب أن تكون كافية لتفادي الخلط غير المقصود والتقاطعي. كما يجب أن تتوفر فيه المساحة الكافية لخزن النماذج والسجلات .
- 3.6.3.** يجب توفير غرف خاصة للحفاظ على الأجهزة الحساسة من الاهتزازات والعوارض الكهربائية والرطوبة إلخ...
- 3.6.4.** هناك بعض المستلزمات الخاصة في حالة المختبرات التي تتعامل مع مواد ذات طبيعة خاصة مثل النماذج الحيوية والمشعة.

### **3.7 مناطق الوزن:**

يجب وجود مناطق منفصلة ومصممة بطريقة محكمة التجهيز للسيطرة على الغبار لوزن المواد.

### **3.8 المناطق الساندة:**

- 3.8.1.** تفصل مناطق الاستراحة وتناول المشروبات والأطعمة عن باقي المناطق.
- 3.8.2.** يجب أن يكون الدخول إلى مناطق تغيير الملابس والغسل سهلاً وعلى أن تكون هذه المناطق كافية لاستيعاب عدد من العاملين، يجب أن لا تكون دورات المياه متصلة بمناطق الإنتاج أو الخزن.
- 3.8.3.** تكون ورش الصيانة بعيدة قدر الإمكان عن مناطق الإنتاج وعندما تستدعي الحالة خزن عدد ومواد احتياطية في منطقة الإنتاج يجب وضعها في خزانات مقفولة ومخصصة لهذه الغاية.
- 3.8.4.** يجب أن يكون بيت الحيوانات المخبرية مفصولاً عن باقي المناطق وبمدخل مفصول مع وجود وسائل لتنقية الهواء.

### **3.9 الأجهزة:**

- 3.9.1.** يجب تصميم الأجهزة الإنتاجية ونصبها وإدارتها بطريقة تخدم الهدف الذي صنعت من أجله.

- 3.9.2.** يجب أن لا تشكل عمليات التصليح والصيانة (التي تجري على الأجهزة) أي خطورة على جودة المستحضرات.
- 3.9.3.** يجب تصميم أجهزة التصنيع بطريقة تسهل تنظيفها ويجب تنظيفها حسب الطريقة الموثقة والمفصلة لهذه الغاية كما يجب بقاؤها في ظروف نظيفة وجاهرة.
- 3.9.4.** يجب اختيار واستعمال وسائل وأجهزة التنظيف بحيث أن لا تشكل مصدرا للتلوث.
- 3.9.5.** يتم تركيب أجهزة الإنتاج بطريقة تمنع خطر اي تلوث.
- 3.9.6.** يجب أن لا تكون أجهزة الإنتاج سببا ليلوث المنتج. يجب أن لا تكون أجزاء الأجهزة التي على تماس مع المنتج متفاعلة معه بأي شكل (امتصاص أو غيره) مما يؤدي إلى التأثير على المنتج أو يشكل خطرا على نوعيته.
- 3.9.7.** يجب أن تتوفر الموازين وأجهزة القياس ذات السعة والدقة المناسبة لعمليات الإنتاج والمراقبة.
- 3.9.8.** يجب استخدام الطرق المناسبة والمبرمجة زمنيا لتعبير الموازين وأجهزة القياس والتسجيل<sup>53</sup> وبالحدود المثبتة ويجب أن يتم الاحتفاظ بسجلات مناسبة لقيم التعبير.
- 3.9.9.** يجب أن تعلم منظومات الأنابيب بوضوح لتشير إلى المحتويات والاتجاه الذي تجري فيه المواد.
- 3.9.10.** يجب تطهير كل الأنابيب التي تقوم بنقل المياه غير الحاوية على أيونات والمقطرة وغيرها حسب طرق مفصلة وموثقة توضح حدود التلوث الجرثومي والطرق الكفيلة بمعالجتها.
- 3.9.11.** يجب نقل الأجهزة المعطلة بعيدا من مناطق الإنتاج ومراقبة الجودة إذا كان ذلك ممكنا أو على الأقل وضع لافتة عليها تشير إلى عطلها.

## 4. الفصل الرابع – التوثيق

### 4.1. المبادئ:

يشكل التوثيق جزءاً أساسياً من منظومة ضمان الجودة، إن التوثيق الواضح يمنع الأخطاء التي يمكن أن تحدث شفهيًا ويسمح بتتبع تاريخ الطبخة المنتجة ومواصفاتها، صناعتها، تركيبها وإرشاداتها. يجب أن تكون تركيبة الدواء والسجلات خالية من الأخطاء وأن تكون مكتوبة. إن وضوح التوثيق له أهمية قصوى.

الوثائق التي قد تكون موجودة في أشكال مختلفة، بما في ذلك الورق، والإلكترونية أو الصور الفوتوغرافية. يجب أن يكون الهدف الرئيسي لنظام التوثيق المستخدم لإنشاء ومراقبة ورصد وتسجيل جميع الأنشطة التي تؤثر، مباشرة أو غير مباشرة، على جميع جوانب نوعية الأدوية. نظام إدارة الجودة يجب أن يكون مفصلاً بما يكفي لتسهيل فهم التعليمات بالإضافة إلى سجلات كافية للعمليات المختلفة وتقييم المراقبة بغية التنبؤ من تنفيذ المتطلبات المختلفة على مر الزمن.

هناك نوعان رئيسيان من الوثائق التي تستخدم لإدارة وتسجيل التتابع حسب أصول التصنيع الجيد للأدوية هما التعليمات والسجلات/التقارير. يجب تطبيق الممارسات الجيدة للتوثيق المناسبة استناداً إلى نوع المستند. يجب تنفيذ ضوابط ملائمة لضمان الدقة والنزاهة والتوافر وسهولة قراءة الوثائق. لا ينبغي أن يكون أخطاء في التعليمات، ويجب أن تكون مكتوبة. ويعني مصطلح "مكتوب" أن هذه الوثائق يجب أن تكون مسجلة أو محفوظة في نموذج قابل للقراءة المباشرة

### 4.2. المستلزمات العامة:

4.2.1. يستعرض المواصفات بالتفصيل والمتطلبات التي يجب أن تتطابق معها المستحضرات وكذلك المواد الداخلة في الإنتاج، وبذلك توفر القاعدة المطلوبة للتقييم النوعي للتركيبية والعملية التصنيعية وإرشادات التعبئة والتغليف. كما يجب أن تذكر المواد الأولية والطرق المستخدمة. إن تركيبة المستحضر وطرق العمل المكتوبة تعطي الإرشادات حول كيفية القيام ببعض العمليات مثل التنظيف، ارتداء الملابس الخاصة بالتصنيع ومراقبة بيئة المصنع، أخذ النماذج، الإختبار وعمل الأجهزة. يجب أن تتضمن السجلات تاريخ إنتاج كل طبخة وكل ما له علاقة بالأمور الجانبية والتي يمكن أن تؤثر على المنتج النهائي. كما ويجب أن تتطابق في المحتوى مع تلك الوثائق التي قدمها المصنع لتسجيل الدواء في وزارة الصحة العامة.

4.2.2. يجب أن تكون جميع الوثائق المعتمدة موقعة ومؤرخة من قبل أشخاص مخولين.

4.2.3. يجب أن لا تكون الوثائق غامضة المعنى في تفاصيلها كالعنوان والهدف ويجب أن يكون هناك تسلسل واضح المعالم وسهل المتابعة. يجب أن تكون النسخ المصورة من الوثائق واضحة ومقروءة بحيث لا تسبب عملية استنساخ الوثائق الأصلية حدوث أخطاء في الوثائق المستنسخة.

4.2.4. يجب أن يكون هناك مراجعة مستمرة وتحديث مستمر للوثائق وعندما تتم مراجعة الوثائق يجب استحداث نظام عملي يمنع العودة إلى الوثائق القديمة التي تم فيها التعديل.

4.2.5. يجب أن لا تكون الوثائق مكتوبة بخط اليد ومع ذلك ففي الحالات التي يتم فيها إدخال قيم معينة إلى الوثائق يجب أن يتم ذلك بطريقة واضحة للقارئ وأن يكون هناك فواصل كافية بين القيم المختلفة.

4.2.6. يجب أن يكون كل تعديل على الوثيقة مصدقاً عليه بتوقيع وتاريخ ويجب أن لا يمنع هذا التعديل الحاصل من قراءة الوثيقة، مع

تدوين السبب الداعي إلى التعديل في موقع واضح من الوثيقة.

**4.2.7.** يجب أن يكون القيد أو السجل متكاملًا في الوقت الذي يحدث فيه الإجراء وبطريقة تساعد على تتبع العمليات الخاصة بتصنيع الدواء، كما يجب الاحتفاظ بهذه السجلات لمدة سنة واحدة على الأقل بعد انتهاء تاريخ الصلاحية للدواء.

**4.2.8.** يمكن تسجيل المعلومات الرقمية بواسطة منظومات تسجيل إلكترونية كالحاسوب الآلي أو تصويرية أو أي طريقة أخرى مناسبة ، في كل الأحوال يجب أن تكون تركيبة المستحضر أو الطرق العملية المفصلة في متناول اليد ويجب أن تتم مراجعة دقة البيانات.

**4.2.9.** في حالة التوثيق إلكترونيًا يجب أن يحدد الأشخاص المخولين بإدخال البيانات إلى الحاسوب، كما يجب يستحدث سجل التغييرات والشطب، ويجب أن يحدد الدخول إلى منظومة الحاسوب الخاصة بالبيانات وذلك باستخدام وسيلة كلمة السر أو أية طريقة أخرى ويجب أن تكون نتيجة إدخال المعلومات الرقمية الحساسة قابلة للمتابعة والتدقيق.

**4.2.10.** يجب المحافظة على سجلات الطبقات المخزونة إلكترونيًا من خلال استنساخها على شريط مغنط أو ميكروفيلم أو ورقياً أو بأية وسيلة أخرى ومن الأهمية أن تكون التفاصيل الرقمية في متناول اليد دائماً.

### **4.3 إنشاء ومراقبة الوثائق:**

**4.3.1.** يجب تعريف جميع أنواع الوثائق واحترامها. الشروط تنطبق على كافة أشكال المواد التي يجري تنفيذها. نظم معقدة تحتاج أن تكون مفهومة من قبل الجميع، موثقة توثيقاً جيداً، يجب وضع ضوابط المراقبة للتحقق من صحتها وملائمتها. قد يوجد العديد من الوثائق (التعليمات و/أو التسجيلات) في أشكال هجينة<sup>14</sup>، أي في شكل إلكتروني وفي شكل ورقي. يجب تحديد التفاعلات وتدابير الرقابة للمستندات الرئيسية، نسخ رسمية، معالجة البيانات والسجلات، وما إذا كانت مختلطة أو أنظمة متجانسة. ضوابط ملائمة للوثائق الإلكترونية، مثل القوالب والنماذج والمستندات الرئيسية، يجب أن تنفذ. يجب أيضاً وضع ضوابط ملائمة لضمان تكامل السجلات في جميع أنحاء هذه الأرشفة.

**4.3.2.** يجب تصميم الوثائق بعناية، أعداداً، مراجعاً وتوزيعاً. يجب أن تكون وفقاً للأجزاء ذات الصلة من مواصفات المنتج، إذن تصنيع محاضر وسجلات تصنيع الدواء، حسب مقتضى الحال. استنساخ أوراق العمل من المستندات الرئيسية يجب أن لا يسمح إدخال أي خطأ أثناء عملية الاستنساخ.

**4.3.3.** يجب تقديم الوثائق التي تحتوي على تعليمات بطريقة منظمة وسهلة للتحقق. يجب أن تتطابق مع النمط ولغة الوثائق للإستخدام المقصود. يجب كتابة إجراءات وتعليمات العمل والإجراءات في نمط إلزامي<sup>15</sup>.

**4.3.4.** ينبغي مراجعة الوثائق المدرجة في نظام إدارة الجودة وتحديثها بانتظام.

### **4.4 أرشفة الوثائق:**

**4.4.1.** كل تسجيل يجب تحديده بوضوح في ضوء عملية التصنيع التي يتعلّق بها، وفي موقعه. يجب أن تنفذ الاختبارات الموثقة ضماناً لتكامل السجلات في الأرشفة.

**4.4.2.** متطلبات محددة تنطبق على مجموعة سجلات الطبخة التي يجب أن تبقى على الأقل سنة واحدة بعد تاريخ إنتهاء صلاحيتها، أو خمس سنوات على الأقل بعد التصديق على الطبخة من قبل الصيدلي مدير مختبر التحاليل، تطبق الفترة الأطول.

**4.4.3.** المستندات غير سجلات الطبخات، مدة الأرشفة حسب الفعالية التي ترتبط به. وينبغي أن تحفظ الوثائق الأساسية التي تحتوي على البيانات الخام (على سبيل المثال المتصلة بالتحقق أو إستقرار المنتجات) المعلومات المقدمة لتسجيل الدواء طالما أنه لا

يزال ساري المفعول. يمكن أن تعتبر مقبولة لإزالة بعض الوثائق (على سبيل المثال، التَّحَقُّق من صحّة البيانات الخام أو الإستقرار) كما تمّ استبدال البيانات التي تشير إليها بمجموعة كاملة من البيانات الجديدة. مبررات هذا الانسحاب يجب أن تكون موثّقة وتأخذ في الإعتبار متطلبات حفظ سجلّات الطّبخة، على سبيل المثال، في حالة التَّحَقُّق من صحّة عمليّة التّصنيع، البيانات الخام يجب أن تبقى على الأقلّ لمُدّة تغطّي جميع البيانات التي صدرت بناءً على هذا التَّحَقُّق.

#### 4.5. الوثائق المطلوبة:

يمكن تصنيف الوثائق المطلوبة إلى خمسة مجموعات والتي سنتناقش في هذا الجزء من الفصل وهذه تشمل المواصفات،

التركيبات، التعليمات، السجلات والطرق العملية.

#### 4.6. الوثائق الرّسميّة لأصول التّصنيع الجيّد للأدوية

##### 4.6.1. ملفّ المصنع

- ملفّ يقدّم لمصلحة الصّيدلة في وزارة الصّحّة العامّة لطلب شهادة أصول التّصنيع الجيّد للأدوية يصف أنشطة الشركة المصنّعة. وهو مفصّل بالملحق رقم 7.
- التّعليمات (تعليمات وشروط)
- المواصفات<sup>17</sup>: تصف بالتفصيل متطلّبات الامتثال للمنتجات والمكوّنات المستخدمة أو التي تمّ الحصول عليها أثناء التّصنيع. إنها بمثابة تقييم الجودة الأساسيّة.
- ملفّ التركيبيّة التّصنيعيّة<sup>18</sup>: تعليمات التّصنيع و التّوضيب والمراقبة: تفصيل جميع المواد الخام والمعدّات والنّظم الإلكترونيّة (إذا وجدت) لتنفيذ (أثناء الإنتاج) وتحديد جميع مواصفات التّصنيع، التّوضيب، إرشادات أخذ العينات والتّحاليل. الإختبارات أثناء التّصنيع والعمليّات التّحليليّة يجب أن تكون أيضاً موثّقة مع معايير القبول الخاصّة بها.
- الإجراءات: (يعرف أيضاً بإسم إجراءات التّشغيل الموحّدة أو SOP) إعطاء المعلومات اللاّزمة لتحقيق عمليّات معيّنة.
- البروتوكولات: إعطاء تعليمات تشغيل وحفظ بعض العمليّات الخاصّة.
- المواصفات الفنيّة: يتمّ الاتّفاق بين المصنع والمقاول لأنشطة الاستعانة بمصادر خارجيّة.

##### 4.6.2. تسجيل/تقرير

- المحاضر: تقديم أدلّة على إجراءات مختلفة لإثبات الامتثال للتّعليمات على سبيل المثال العمليّات والحالات الشاذّة والتّحقّقات والسّماح لتتبع تاريخ كل طبخة مصنّعة بما في ذلك من وجهة نظر توزيعها. وتشمل هذه الوثائق كافّة البيانات الخام التي يتمّ إستخدامها لإنشاء سجلّات أخرى. للسجّلات في نسخة إلكترونيّة، المستخدمين رهنأ بالشروط التّنظيميّة التي يجب تعيين معلومات للبيانات الخام، كحد أدنى، ينبغي أن تعتبر جميع المعلومات المتعلّقة بقرارات التّوعيّة هي بيانات أوليّة .
- سجلّ شهادات التّحليل: سجلّ موجز لجميع نتائج الإختبارات التي أجريت على العينات من منتجات وتقييم امثالها للمواصفات المقرّرة.
- سجلّ التّصنيع: سجلّ يدوّن فيه تبعاً مقادير التركيبيّة المصنّعة، تاريخ التّصنيع، رقماً متسلسلاً، نسبة إداء الإنتاج، الكمّيّات المستعملة وتصريفها والجهات المستلمة.

- **التقارير:** توثيق أداء تمارين محدّدة، ومشاريع أو تحقيقات، فضلاً عن تلك النتائج والإستنتاجات والتوصيات.
- **المواصفات:** وتمثل استعراضاً تفصيلياً لكل المستلزمات التي يجب أن تتطابق معها المستحضرات والمواد الأولية المستخدمة في التصنيع. يجب أن تتوفر مواصفات معتمدة للمواد الأولية و مواد التعبئة والتغليف والمستحضرات النهائية، ويجب أن يشمل ذلك المستحضر أو الكمية المنتجة قبل التعبئة والتغليف.

#### 4.6.3. مواصفات المواد الأولية و مواد التعبئة والتغليف

يجب أن تشمل مواصفات المواد الأولية و مواد التعبئة والتغليف المطبوعة ما يلي:

وصف لهذه المواد ويشمل ذلك:

- الاسم المعتمد والرمز المرجعي المستخدم داخلياً (أي في المصنع).
- المرجع وقد يكون أحد دساتير الأدوية.
- أسماء و عناوين الموردين المعتمدين وإذا أمكن المصنع الأصلي للمواد الأولية و مواد التعبئة والتغليف.
- نموذج من مواد التعبئة المطبوعة.
- تعليمات أخذ النماذج والتحليل والمرجع الذي استخلصت منه الطرق.
- متطلبات الكمية والنوعية مع ذكر الحدود المسموح بها.
- شروط التخزين والإجراءات الوقائية.
- الحد الزمني الأقصى للتخزين قبل إعادة التحليل.

#### 4.6.4. مواصفات المستحضر و الكمية المنتجة قبل التعبئة والتغليف

يجب أن تتوفر مواصفات المستحضر و الكمية المنتجة قبل التعبئة والتغليف في حالة شرائها أو عند تصديرها أو إذا كانت البيانات الخاصة بالمستحضر قد استخدمت لإغراض تقييم المنتج النهائي يجب أن تتطابق المواصفات مع تلك المطلوبة للمواد الأولية أو المستحضرات النهائية.

#### 4.6.5. مواصفات المستحضرات النهائية

إن مواصفات المستحضرات النهائية يجب أن تشمل:

- الاسم المعتمد للمنتج والرمز المرجعي إذا كان ذلك الشرط معمولاً به.
- التركيبة أو الإشارة إلى المرجع الذي اعتمد في وصف التركيبة.
- وصف الشكل الصيدلاني و تفاصيل العبوة.
- تعليمات أخذ النماذج والاختبار أو الإشارة إلى المرجع الذي اعتمد في وصف الطريقة التي تتم بها تلك التعليمات.
- متطلبات الكمية والنوعية مع ذكر الحدود المسموح بها.
- ظروف التخزين أو أية تعليمات خاصة بالإجراءات الوقائية المطلوبة في التعامل مع المواد في كل الحالات.
- تاريخ انتهاء الصلاحية.

#### 4.7. التركيبة التصنيعية و التعليمات الخاصة بطرق إنتاجها و تعبئتها

يجب توفير صيغة و تعليمات تصنيع لكل مستحضر ويشمل ذلك كل المواد الأولية المستخدمة و كل عمليات الإنتاج و التعبئة والتغليف حيث يجب أن تكون كل التركيبات التصنيعية و طرق تصنيعها معتمدة رسمياً و هذا يشمل كل منتج و حجم

الطبخة التي تدخل مرحلة التصنيع، كل ما تقدم يكون ضمن وثيقة واحدة تجمع كل ما ذكر .

#### 4.7.1. التركيبة التصنيعية - التركيبة وتعليمات التصنيع

- يجب أن تحتوي التركيبة التصنيعية على:
  - اسم المنتج مع وجود رمز مرجعي يتعلق بمواصفاته.
  - وصف للشكل الصيدلاني والتركيز وحجم الطبخة.
  - قائمة بكل المواد الأولية المستخدمة مع كمية كل واحد منها مع وصفها باستخدام الإسم المعتمد لها مع وجود رمز مرجعي خاص بتلك المادة.
  - يجب ذكر كل مادة يمكن أن تستهلك أثناء عملية التصنيع.
  - يجب أن يكون هناك بيان بكمية المنتج النهائي المتوقع مع كل الحدود المقبولة وإضافة لذلك الكميات الخاصة بالمستحضرات الوسطية الناتجة أثناء عملية التصنيع.
  - يجب وجود التركيبة التصنيعية المعتمدة وتعليمات التصنيع المعتمدة مكتوبة لكل منتج ولكل حجم طبخة.
  - قائمة بجميع المواد الخام المستخدمة في التصنيع مع الكميات المستخدمة لكل منها؛ تجدر أيضاً الإشارة إلى أي مادة يحتمل أن تختفي أثناء التصنيع.

#### 4.7.2. تعليمات التصنيع

- يجب أن تشمل التعليمات التصنيعية على:
  - بيان عن الموقع التصنيعي والأجهزة الرئيسية المستخدمة
  - الطرق أو المراجع المعتمدة في استخدام الأجهزة (مثل تلك الخاصة بالتنظيف، التركيب التعيير والتعقيم) المصدر المعتمد في وصف الطرق المستخدمة في استخدام الأجهزة مثل تلك الخاصة بالتنظيف وإعادة<sup>60</sup> والتعيير والتعقيم.
  - تعليمات التصنيع والتي تكون بشكل خطوات مفصلة (مثل متابعة المواد، الطرق الخاصة بتهيئتها لمرحلة التصنيع وتسلسل إضافة المواد والوقت اللازم للمزج ودرجات الحرارة).
  - التعليمات الخاصة بالمراقبة أثناء الإنتاج مع توضيح الحدود المسموح بها.
  - عند الحاجة يجب ذكر مستلزمات الخزن الخاصة بالمستحضرات ويشمل ذلك الحاوية وكذلك الملصقات التي تستخدم للدلالة على المستحضرات وشروط التخزين.
  - يجب الأخذ بالاعتبار أية شروط خاصة.
  - عمليات التأكد من خلو أي منتج أو مستند من العملية السابقة وليست مطلوبة على مستوى العمل والمعدات، وأن هذه الأخيرة نظيفة وصالحة للإستخدام.

#### 4.7.3. التعليمات الخاصة بالتعبئة والتغليف

يجب أن تشمل التعليمات الخاصة بالتعبئة والتغليف الأمور التالية:

- اسم المنتج
- وصف للشكل الصيدلاني والتركيز أينما كان ذلك مطلوباً.
- يجب أن يعبر عن حجم العبوة بشكل وزن أو حجم المنتج في العبوة النهائية.
- قائمة متكاملة بكل مواد التعبئة والتغليف والتي تحتاجها عملية إنتاج طبخة نموذجية ويتضمن ذلك الكميات والأحجام والأنواع مع ذكر الرمز أو المرجع الخاص بمواصفات مادة التعبئة.
- أينما كانت الحاجة يجب وضع الطبخة وتاريخ 'نتهاء الصلاحية على مواد التعبئة والتغليف المطبوعة.
- يجب أن تتخذ الاحتياطات ومن ضمنها التحليل الدقيق للموقع والأجهزة حيث يتم التأكد من جاهزية الخط الإنتاجي قبل الشروع بالعملية الإنتاجية.
- يجب وصف وتوثيق لعملية التعبئة والتغليف وتضمينها العمليات المواكبة والإجهزة المستخدمة.
- يجب وصف تفاصيل الرقابة أثناء الإنتاج مع التعليمات الخاصة بأخذ النماذج والحدود المسموح بها لقبول المستحضر أو رفضه.

#### 4.8. تعليمات التوضيب

يجب وجود تعليمات معتمدة للتوضيب لكل منتج، لكل نوع ولكل حجم للتوضيب. يجب أن تتضمن أو تشير إلى ما يلي:

- إسم المنتج، بما في ذلك رقم المنتجات السائبة والمنتجات النهائية؛
- وصف الشكل الصيدلاني، وإذا لزم الأمر، الجرعة؛
- وصف الدواء من حيث عدد الوحدات، أو الوزن أو الحجم الموجود في الحاوية النهائية؛
- قائمة كاملة بجميع مواد التوضيب المطلوبة، بما في ذلك كمياتها، والأشكال والأنواع، فضلاً عن التعليمات البرمجية أو المرجعية المتعلقة بعدد المواصفات لكل مواد التوضيب؛
- إذا لزم الأمر، مثال أو استنساخ لطباعة التغليف، ونماذج تشير إلى حيث يجب أن تطبع على المواد الملصقة رقم الطبخة وتاريخ إنتهاء صلاحية المنتج؛
- يجب وضع وتنفيذ عمليات مراجعة الحسابات لضمان القضاء على أي منتج أو مستند أو عنصر سابق غير مطلوب على مستوى المعدّات وخط الإنتاج (فراغ خط الإنتاج [خط إنتاج خالي 1])، وأن تكون نظيفة وصالحة للإستخدام؛
- الاحتياطات الخاصة التي يتعيّن مراعاتها، وخاصة مع بداية عمليات التوضيب والتأكد من فراغ خط التوضيب؛
- وصف لعمليات التوضيب، بما في ذلك أية عملية إضافية والمعدّات المستخدمة؛
- تفاصيل الإختبارات أثناء الإنتاج والتعليمات الخاصة بأخذ العينات والمعدّلات المقبولة.

السجلات: توفر السجلات مرجعاً تاريخياً لكل الطبخات المنتجة وبضمنها التوزيع بالإضافة إلى كل الظروف المرافقة للإنتاج وتأثيراتها على نوعية المنتج النهائي.

## 4.9. السجل الإنتاجي للطبخة

يجب توفيره لكل طبخة منتجة ويجب أن يستقي مفرداته من التركيبة التصنيعية للمنتج والتعليمات الخاصة بالإنتاج يجب أن تصمم بطريقة كتابة مثل هذا النوع من السجلات بأسلوب يتم تفادي الأخطاء فيه و يحمل السجل المقترح رقم الطبخة المصنعة.

## 4.10. السجلات الإنتاجية

- اسم المنتج.
  - تاريخ ووقت بداية الإنتاج.
  - المراحل الوسطية للإنتاج.
  - انتهاء الإنتاج.
  - اسم الشخص المسؤول عن كل مرحلة من مراحل الإنتاج.
  - توقيع التقني العامل في كل مرحلة من مراحل الإنتاج وكذلك توقيع الشخص المسؤول عن متابعة هذه العمليات (الوزن على سبيل المثال).
  - رقم الطبخة أو الرقم الخاص بتقرير مراقبة الجودة وكذلك كميات كل المواد الأولية التي تم وزنها (ويشمل ذلك الرقم والكمية الخاصة بالمواد التي أعيد استخدامها في التصنيع).
  - كل عملية إنتاج أو أي حدث غير متوقع وكل الأجهزة التي استخدمت بشكل رئيسي.
  - سجل بالمتابعة أثناء الإنتاج مع توقيع الأشخاص الذين قاموا بها والنتائج المستحصلة.
  - الكمية التي تم الحصول عليها في مختلف مراحل التصنيع.
  - ملاحظات عن بعض المشاكل الخاصة التي يمكن أن تطرأ مع ذكر التفاصيل والتوقيع الذي يعتمد أي انحراف يصيب التركيبة التصنيعية والتعليمات الخاصة بالإنتاج.
- ملاحظة:** عندما يتم رصد عملية صالحة وتحليل بشكل مستمر، تقتصر التقارير على ملخصات الإمتثال، وتقارير عن الأحداث الشاذة/نتائج خارجة عن المواصفات.

## 4.11. سجل تعبئة وتغليف الطبخة

يجب توفيره لكل طبخة أو تكملة طبخة. يجب أن يستقي مفرداته من التعليمات الخاصة بالتعبئة والتغليف ويجب تصميم طريقة كتابة مثل هذه السجلات بأسلوب يتم تفادي الأخطاء فيه. ويجب أن يحمل السجل المقترح رقم طبخة الكمية لمنتجة قبل عملية التعبئة كما يجب أن يحتوي على رقم الطبخة المنتهية والكمية المخطط لإنتاجها ذلك قبل البدء بتعبئة وتغليف المنتج، كما يجب أن تنقل كل الوثائق والمواد الخاصة بالتعبئة السابقة مع التأكد من نظافة الأجهزة وصلاحياتها للعمل. تسجل المعلومات في الوقت الذي يتم فيه تفعيل عملية التعبئة وبعد انتهائها ويجب أن يورخ السجل ويمهر بالتوقيع من قبل الأشخاص المسؤولين عن عمليات التعبئة والتغليف والمعلومات المطلوبة هي التالية:

- اسم المنتج.
- التاريخ والوقت الذي تمت فيه عملية التعبئة والتغليف.
- اسم الشخص المسؤول عن عملية التعبئة والتغليف.
- تواريخ التقني العامل في كل مرحلة من مراحل التعبئة والتغليف.

- السجل الخاص بمتابعة أمور مراقبة الجودة ومطابقة التعليمات الخاصة بالتعبئة والتغليف وبضمنها نتائج التحاليل أثناء مراحل التصنيع.
- تفاصيل عملية التعبئة والتغليف والتي يجب أن تذكر بضمنها الأجهزة وخطوط التعبئة والتغليف المستخدمة.
- الاحتفاظ بنماذج من مواد التعبئة والتغليف مع احتوائها على معلومات تتضمن رقم الطبخة وتاريخ انتهاء الصلاحية وأية إضافات مطبعية.
- ملاحظات عن أية مشاكل خاصة أو أحداث غير اعتيادية وبضمنها التفاصيل مع التحويل باعتماد أي انحراف عن التركيبة التصنيعية والتعليمات الخاصة بعملية التعبئة والتغليف.
- الكميات والرقم المرجعي الخاص بمواد التعبئة والتغليف المطبوعة والكمية المنتجة قبل التعبئة والذي سيستخدم أو يتم التخلص منه أو يعاد إلى المخزن مع كميات المنتج النهائي وذلك لكي يتم وفي ضوء هذه المعلومات تحديد الكمية المستعملة للتعبئة والتغليف والكمية المهذرة والمرتجعة.
- ملاحظات مفصلة عن أي مشاكل خاصة أو أحداث غير عادية، مع تصاريح موقعة لكل إنحراف لتعليمات التوضيب؛
- عند وجود نظم مراقبة إلكترونية قوية أثناء التوضيب، قد يكون من المناسب عدم إدراج هذه المعلومات؛

#### **4.12. طرق العمل**

- تشمل التعليمات المطلوبة للقيام ببعض العمليات على سبيل المثال التنظيف، نوع الملابس المستخدمة في الإنتاج،
- الرقابة على بيئة المصنع، أخذ النماذج، الاختبار وتشغيل الأجهزة.

#### **4.13. الإستلام**

- استلام المواد الأولية ومواد التعبئة والتغليف. يجب أن تتوفر طرق مكتوبة وسجلات استلام وتسليم لكل مادة من المواد الأولية وكذلك مواد التعبئة والتغليف، يجب أن تحتوي السجلات الخاصة بالاستلام الأمور التالية:
- اسم المادة على ورقة التسليم وعلى الاوعية.
- اسم المادة المستخدمة داخل المصنع ورمز المادة (إذا كان هذين مختلفين عن الفقرة السابقة).
- تاريخ الاستلام.
- رقم الطبخة أو الرقم المرجعي المستخدم في تعريف المادة من قبل المصنع المورد.
- كامل الكمية وعدد الاوعية المستلمة.
- رقم الطبخة المستخدم بعد الاستلام.
- أي ملاحظة على سبيل المثال وضع الحاوية.
- يجب أن يكون هناك طرق مكتوبة لطريقة وضع الملصقات التعريفية والعزل وخزن المواد الأولية ومواد التعبئة والتغليف والمواد الأخرى حسبما يكون منا

#### **إسم المورد وإسم الشركة المصنعة**

يجب أن يكون وضع الملصق الداخلي، الحجر، وتخزين المواد الخام ومواد التوضيب وغيرها من المنتجات موضوع إجراءات مكتوبة.

#### 4.14. أخذ النماذج

يجب أن يكون هناك طرق مكتوبة عن كيفية أخذ النماذج ويتضمن هذا الأمر الأشخاص المخولين والطرق والوسائل المستخدمة والكميات المطلوبة من النموذج أو النماذج والمحاذاير المطلوبة لمنع تلوث المادة أو فسادها

#### 4.15. الاختبار

يجب توفر طرق مكتوبة لفحص المواد والمستحضرات في مختلف مراحل التصنيع مع وصف وتوثيق الطرق والأجهزة المستخدمة.

#### 4.16. الطرق الأخرى

- يجب توفر التوثيق الخاص بطرق إطلاق أو رفض المواد الأولية والمستحضرات وعلى الأخص عند إطلاق بيع المنتج النهائي من قبل الصيدلي المسؤول عن ضمان الجودة وحسب متطلبات وزارة الصحة العامة.
- يجب وجود سجلات خاصة بتوزيع كل طبخة منتجة وذلك لغرض التمكن من استرجاعها عند الحاجة.
- يجب أن تتوفر طرق مكتوبة مع كل السجلات ذات العلاقة بالإجراءات المتخذة أو الاستنتاج الذي تم
- التوصل إليه بالنسبة إلى الأمور التالية:
  - التثبيت.
  - تركيب الأجهزة وتعبييرها.
  - الصيانة.
  - أمور الجهاز البشري ويشمل ذلك التدريب والملابس ونظافة أماكن التصنيع.
  - مراقبة بيئة المصنع.
  - مكافحة الحشرات والحيوانات الصغيرة كالفوارض.
  - الشكاوى.
  - استرجاع أو إعادة المنتج من الأسواق.
  - المرتجعات.
- يجب توفير طرق عمل واضحة لكل الفقرات الرئيسية في الإنتاج وأجهزة الاختبار.
- يجب استخدام قيود وثائقية<sup>68</sup> خاصة بالأجهزة الحساسة والرئيسية وذلك لتسجيل التعليمات والتعبيير والصيانة والتنظيف والتصليح على أن يتضمن كل ما تقدم التواريخ واسماء الأشخاص الذين قاموا بتلك الاعمال وتوقيعاتهم.
- يجب أن يتم التسجيل في القيود الوثائقية المذكورة في الفقرة السابقة كل ما يتعلق باستخدام جهاز حساس رئيسي والمواقع التي تم فيها تصنيع المستحضرات على أن يكون كل ذلك بأسلوب متسلسل ومرحلي.

#### 4.17. الرقابة

- ينبغي وضع إجراءات مكتوبة للرقابة على المنتجات في مختلف مراحل التصنيع، تبين بالتفصيل الأساليب والمعدات المستخدمة. يجب أن يتم تسجيل التحاليل المنفذة.

- يجب وضع إجراءات مكتوبة بالقبول والرّفص لمواد الخام، مواد التّوضيب، والمنتجات ولا سيّما فيما يتعلّق بالتّصديق على المنتج التّهاهي من قبل الصّيدلي مدير مختبر التّحاليل. يجب أن توضع كافّة السّجّلات بتصرّف الصّيدلي مدير مختبر التّحاليل. يجب وضع نظام للإشارة إلى التّعليقات المحدّدة وأي تغييرات في البيانات الهامّة.
- يجب الإحتفاظ بسجّلات توزيع كلّ طبخة، وذلك لتسهيل الإسترداد إذا لزم الأمر.
- الإجراءات، والبروتوكولات والتّقارير المكتوبة، وسجّلات الإجراءات أو الإستنتاجات يجب إعدادها ل:
  - التّحقّق من صحّة العمليّات والمعدّات والنّظم ومؤهلاتها؛
  - تركيب الأجهزة ومعاييرها؛
  - نقل التّكنولوجيا؛
  - الصّيانة والتّنظيف والتّطهير؛
  - المسائل المتعلّقة بالموظّفين، بما في ذلك قوائم التّوقيع، التّدريب في برنامج أصول التّصنيع الجيّد للأدوية والقضايا التّقنيّة والملابس والنّظافة والتّحقّق من فعاليّة التّدريب؛
  - الرّصد البيئي؛
  - مكافحة الآفات؛
  - المطالبات؛
  - الإستردادات؛
  - مراقبة التغيّرات؛
  - التّحقيقات من الإنحرافات والغير مطابقة<sup>23</sup>؛
  - مراجعة الجودة الداخليّة/الامتثال لأصول التّصنيع الجيّد للأدوية؛
  - حيثما كان ذلك مناسباً، ملخصّات للبيانات (مراجعة نوعيّة المنتج)؛
  - التّقينش على الموردّين.
  - يجب وجود طرق إستعمال واضحة لمعدّات التّصنيع والإختبار.
  - المعدّات الرئيسيّة أو الحرجة في أماكن الإنتاج ومراقبة الجودة والتّصنيع يجب أن تكون مصحوبة بكتاب توجيه<sup>24</sup> مدوّن فيه، حسب التّرتيب الزّمني، الإستخدامات، المعايير، الصّيانة، التّنظيف أو الإصلاح مع التّواريخ وأسماء الأشخاص الذين أتمّوا هذه العمليّات.
  - يجب الإحتفاظ بقائمة بالوثائق التي يتضمّن نظام إدارة الجودة حتى الآن.

## 5. الفصل الخامس – الإنتاج

### 5.1. المبادئ:

يجب أن تستخدم طرق عمل واضحة عند إجراء عمليات الإنتاج حيث يجب أن تتمثل فيها أصول التصنيع الجيد وذلك من أجل الحصول على المستحضرات ذات الجودة المطلوبة كي تتطابق مع المواصفات المحددة في شهادة التسجيل الصادرة عن وزارة الصحة. يجب وضع الامكانيات اللازمة لإجراء التدقيق في جميع مراحل الإنتاج، كما يجب اخذ جميع الإجراءات لمنع حدوث التلوث التقاطعي. ان كل طريقة تصنيع جديدة او تغيير هام بطريقة التصنيع يجب ان تقيم، وكل المراحل الدقيقة في التصنيع يجب ان يعاد تقييمها باستمرار. كل الفروقات والمشاكل في طرق التصنيع يجب ان تدون وتوثق ويجرى التحقق فيها.

### 5.2. الأمور العامة:

- 5.2.1. يجب أن يدار الإنتاج من قبل أشخاص كفولين.
- 5.2.2. يجب تحليل كل المواد الداخلة في الإنتاج للتأكد من أنها مطابقة للمواصفات.
- 5.2.3. يجب ان تتم وفق طرق وارشادات مكتوبة وموتقة كل مراحل الإنتاج من استلام المواد الأولية إلى عزلها الى اخذ النماذج الى التخزين الى وضع اللواصق عليها الى تسليمها لمراكز التصنيع عمليات الإنتاج والتعبئة والتغليف كما الى التوزيع.
- 5.2.4. أي تلف بصيب الأوعية وأية مشكلة يمكن أن تؤثر سلبا على نوع المواد يجب أن يتم التحقيق فيها وتسجل ويرفع بها تقرير إلى قسم مراقبة الجودة.
- 5.2.5. يجب عزل المواد الداخلة إلى الإنتاج وكذلك عزل المستحضرات النهائية مباشرة بعد استلامها أو تصنيعها حتى تأتي الموافقة بإطلاقها للاستخدام أو التوزيع.
- 5.2.6. تعتبر المستحضرات الوسيطة والكمية المنتجة قبل التعبئة (ذا تم شراؤها بهذه الصيغة) مواد أولية عند تداولها بعد استلامها.
- 5.2.7. يجب تخزين كل المواد في ظروف الخزن التي يوصي بها المصنع وبطريقة منظمة تمكن من فرز الطبقات عن بعضها البعض وتمكن من تطبيق الدورة التخزينية.
- 5.2.8. مراقبة الكمية المنتجة وموازنة الكميات يجب أن تكون دقيقة لتفادي حدوث أية فروقات خارج الحد المسموح به.
- 5.2.9. يجب أن لا تجرى العمليات على منتجات مختلفة في ذات الوقت وفي ذات اماكن التصنيع إلا في حالة عدم وجود محاذير أو خلط أو تلوث تقاطعي.
- 5.2.10. يجب حماية المواد الأولية والمستحضرات في كل مراحل التصنيع من التلوث بالجراثيم أو غيرها من الملوثات.
- 5.2.11. في حالة تداول المواد الأولية الجافة والمستحضرات تتخذ التدابير الخاصة للوقاية من إثارة أو تراكم الغبار، هذا ينطبق بصورة خاصة عند التعامل مع المواد العالية التفاعل أو الحساسة.
- 5.2.12. في كل الأوقات أثناء التصنيع تكون كل المواد وواعية الكمية المنتجة قبل التعبئة والأجزاء الرئيسية من الأجهزة والمواقع معرفة باستخدام ملصقات التعريف أو باستخدام أية وسيلة تعلن هوية المنتج أو المادة مع بيان قوتها ورقم طبختها، هذا التعريف بالهوية يجب أن يتضمن معلومة عن مرحلة الإنتاج.
- 5.2.13. يجب أن تكون الملصقات التعريفية للاوعية والأجهزة والمواقع واضحة في تفاصيلها ومميزة برمز الشركة، بالإضافة إلى التعريف المكتوب يفضل استخدام ألوان مختلفة للواصق للإشارة إلى الحالة على سبيل المثال، المواد المعزولة الناجحة في التحليل والمرفوضة، كل منها بلون خاص.
- 5.2.14. يجب أن تجري التحاليل اللازمة للتأكد من أن الأنابيب وقطع الأجهزة الأخرى المستخدمة لنقل المستحضرات من موقع إلى موقع آخر موصولة مع بعضها البعض بصورة صحيحة.
- 5.2.15. يجب تفادي أية انحرافات عن التعليمات والطرق قدر الإمكان وإذا صادف وحدث انحراف يجب في هذه الحالة أن يقوم شخص مسئول بمشاركة من مراقبة الجودة باعتماد التغيير الحاصل وتوثيقه.
- 5.2.16. يجب أن يكون الدخول إلى المواقع الخاصة مقتصرًا على الأشخاص المخولين فقط.
- 5.2.17. يجب أن لا يتم إنتاج منتجات غير دوائية في مناطق تكون فيها الأجهزة مخصصة فقط لإنتاج مواد دوائية.

5.2.18. يجب التَّحَقُّق من مطابِقة لأمر الشراء عند كلِّ استلام. يجب تنظيف الحاويات عند اللُّزوم وتوسم وفقاً للتَّعليمات.

### 5.3. منع التلوث أثناء الإنتاج والتعبئة والتغليف:

5.3.1. يجب الحفاظ على كل المواد الأولية والمستحضرات من التلوث بالجراثيم أو المواد الأخرى في كل مراحل العمل. ان خطر التلوث التقاطعي يأتي من التسرب غير المسيطر عليه من عوامل كالغبار، الغازات، الأبخرة، الرذاذ أو الأحياء المجهرية الناتجة من المواد الأولية والمستحضرات أو مما يتراكم على الأجهزة أو ملابس العمال.

5.3.2. يجب أن لا تجرى عمليات تصنيعية لمنتجات مختلفة في ذات الوقت وفي ذات أماكن التصنيع إلا إذا كان ذلك لا يشكل خطر احتمال حدوث مزج أو تلوث تقاطعي، إن أهمية هذا الخطر نسبية وتعتمد على نوع الملوث والمنتج المعرض لذلك التلوث. الملوثات الأكثر خطورة تلك التي تنتج من المواد المسببة للحساسية والمستحضرات الحيوية الحاوية على الأحياء المجهرية وبعض الهرمونات والعلاج الكيماوي للسرطان ومواد أخرى شديدة التفاعل.

5.3.3. يجب تعريف كل المواد الأولية والاعوية والأجزاء المهمة من الأجهزة والمواقع التصنيعية بملصقات تعريفية أو أية وسيلة أخرى تمكن من فرز وتوضيح هوية المنتج أو المادة الداخلة في التصنيع وقوتها ورقم طبختها، مع ذكر المرحلة التصنيعية التي تمر بها.

5.3.4. يجب تفادي التلوث التقاطعي باستخدام الوسائل الفنية أو التنظيمية فعلى سبيل المثال:

- الإنتاج في مواقع كل منها مخصص لإنتاج مادة واحدة (مثال تلك المستخدمة في إنتاج البنسلين واللقاحات الحية)71 والتراكيب الحاوية على جراثيم حية وبعض المواد الحيوية الأخرى) أو من خلال حملة لإنتاج منتج73 معين يتبعها التنظيف المناسب ويعقبه حملة أخرى لإنتاج منتج آخر في ذات المكان.
- توفير المغلفات الهوائية وتأمين نظام تزويد واستخراج الهواء.
- التقليل من خطر التلوث الذي يسببه إعادة تدوير الهواء أو إعادة دخول الهواء غير المعالج أو المعالج بطريقة غير كافية.
- إبقاء الملابس الحافظة في داخل المواقع التي تحتوي على منتجات معرضة للتلوث التقاطعي استخدام طرق تطهير أو إزالة تلوث وتنظيف مناسبة وفعالة وذلك لأن التنظيف غير الفعال للأجهزة يمكن أن يؤدي إلى تلوث تقاطعي.
- استخدام منظومة مغلقة للإنتاج.
- الكشف على المواد المتراكمة على الأجهزة وتعليق الإشارات اللاصقة والتي تشير إلى نظافة الجهاز
- يجب مراقبة الوسائل المستخدمة في منع التلوث التقاطعي واختبار فعاليتها بصورة دورية وبناءً على الطرق المتبعة.

### 5.4. منع التلوث التقاطعي أثناء الإنتاج:

5.4.1. يجب أن لا يتم إنتاج منتجات غير دوائية في مناطق تكون فيها الأجهزة مخصصة فقط لإنتاج مواد دوائية. ينبغي أن لا يسمح بإنتاج أو تخزين المنتجات السامة، مثل مبيدات الحشرات ومبيدات الأعشاب، في المناطق المخصصة لتصنيع أو تخزين الدواء.

5.4.2. ينبغي تجنّب التلوث من مواد الخام أو منتجات مع مادة أو منتج آخر. ينبغي تقييم هذه المخاطر عبر التلوث التقاطعي بسبب تسرب الغبار، الغاز، البخار، الهباء الجوي، المواد أو المنظومات الجينية المنبعثة من المواد الفعالة، أو السلع أو المنتجات التي يجري تصنيعها، أو مخلفات المعدّات أو من ملابس العمّال. أهميّة هذه المخاطر تختلف تبعاً لطبيعة المادة الملوثة والمنتجات الملوثة. المنتجات التي يكون التلوث فيها على أهميّة كبرى هي الأدوية المعدة للحقن وأدوية العلاجات لفترة طويلة. ومع ذلك، تلوث المنتج خطراً على سلامة المرضى، تبعاً لطبيعته وشموليّته.

5.4.3. ينبغي تجنّب التلوث المتبادل مع إيلاء اهتمام خاصّ لتصميم المباني والمعدّات. وذلك من خلال تصميم العمليّة وتنفيذ التدابير التقنيّة أو التنظيميّة الملائمة، بما في ذلك إجراءات التنظيف الفعّال واستنساخه لحدّ من مخاطر التلوث التقاطعي.

**5.4.4.** يجب أن تستخدم عملية إدارة مخاطر الجودة ، بما في ذلك إجراء تقييم الفعالية، وعلم السموم، لتقييم ومراقبة مخاطر التلوث عبر المنتجات. عوامل مثل التصميم واستخدام المرافق، تنقل الأفراد والمواد، المراقبة الجرثومية، الخصائص الفيزيائية والكيميائية للمادة الفعالة، خصائص العمليات، عمليات التنظيف والقدرات التحليلية بالنسبة للمعدلات المحددة عند تقييم المنتجات التي يجب أن تؤخذ أيضاً في الاعتبار. نتائج عملية إدارة مخاطر الجودة يجب أن تكون نقطة إنطلاق لتحديد إلى أي مدى يجب تخصيص أماكن العمل والمعدات لمنتج أو عائلة منتج معين . قد يستوجب ذلك باستخدام بعض المعدات، أو حتى استخدام مناطق مخصصة لتصنيع نفس المنتج . يمكن أن تقتصر عملية التصنيع في منطقة مستقلة ضمن مراكز الإنتاج في حالات مبررة.

**5.4.5.** ينبغي أن تكون نتائج عملية إدارة مخاطر الجودة أساساً لتحديد نطاق التدابير التقنية والتنظيمية التي يتعين تنفيذها بغية الحد من مخاطر التلوث المتبادل. هذا يتضمن، لكن لا على سبيل الحصر، ما يلي:

• **التدابير التقنية:**

- منشأة متخصصة للتصنيع<sup>32</sup> (مباني ومعدات)؛
- مناطق إنتاج متخصصة مجهزة بمعدات تصنيع خاصة بها ونظام علاج جوي خ -مناطق إنتاج متخصصة مجهزة بمعدات تصنيع خاصة بها ونظام علاج جوي خاص. كما قد يكون من الضروري فصل بعض المعدات من تلك المستخدمة في مناطق أخرى؛
- تصميم عمليات التصنيع وأماكن العمل والمعدات للتقليل من مخاطر التلوث التقاطعي خلال مراحل التصنيع والصيانة والتنظيف؛
- استخدام "النظم المغلقة"<sup>33</sup> للتصنيع ونقل المواد/المنتجات بين المرافق؛
- استخدام أنظمة الحواجز المادية، بما في ذلك العوازل<sup>34</sup>، كتدابير احتوائية؛
- السيطرة على الغبار قرب مصدر التلوث، على سبيل المثال عن طريق استخراج موضعي<sup>35</sup>؛
- تخصيص معدات، قطع على اتصال مع المنتج أو عناصر صعبة التنظيف (على سبيل المثال، مرشحات) وأدوات الصيانة؛
- استخدام تكنولوجيات تستخدم لمرة واحدة؛
- استخدام معدات مصممة لسهولة التنظيف؛
- الاستخدام الملائم للمغلق الهوائي<sup>36</sup> مع الضغط لحصر تلوث الهواء في منطقة محددة؛
- مناطق الغسل المشتركة، الفصل بين مناطق الغسيل وتجفيف وتخزين المعدات؛
- مناطق الغسل المشتركة، الفصل بين مناطق الغسيل وتجفيف وتخزين المعدات.

• **التدابير التنظيمية:**

- تصميم مرافق أو مراكز إنتاج محصورة بحملة (منفصل في الوقت)، تليها عملية تنظيف مثبتة كفاءتها؛
- إرتداء ملابس واقية محددة في مراكز تصنيع المنتجات ذات المخاطر التلوثية المرتفعة؛
- للمنتجات التي تعتبر الأكثر تعرضاً للخطر ، التتحقق من عملية التنظيف بعد كل حملة إنتاج ينبغي إعتبارها أداة كشف لتبرير فعالية نهج إدارة مخاطر الجودة؛
- وفقاً لمخاطر التلوث، التتحقق من تنظيف سطوح مكان المنتج ومراقبة الهواء داخل مناطق التصنيع أو المناطق المجاورة، بغية إثبات فعالية تدابير الرقابة المعتمدة لمكافحة تلوث الهواء أو التلوث بنقل ميكانيكي؛
- التدابير المحددة المتعلقة بنقل النفايات، الملابس المتسخة ومياه الشطف الملوثة؛
- تسجيل الحوادث أو الانحرافات من الإجراءات ؛

- عمليّة تنظيف أماكن العمل وتصميم المعدّات، حيث أن هذه الأخيرة لا تمثّل خطراً للتلوّث؛
  - إنشاء سجلّات مفصّلة لعمليّات التّظيف لضمان أنّ عمليّة التّظيف التي تمّت وفقاً للإجراءات المعتمدة، وإستخدام ملصقات خاصّة للتّظيف على المعدّات ومناطق التّصنيع؛
  - إستخدام المجالات المشتركة للغسيل خلال كلّ حملة؛
  - مراقبة السلوك في مكان العمل، من أجل ضمان فعاليّة التّدريب واحترام الإجراءات.
- يجب التّأكد من التّدابير المتّخذة لمنع التلوّث التّقاطعي وفعاليتها بصورة دوريّة وفقاً للإجراءات المعتمدة.

## 5.5. التحقّق:

- 5.5.1 يجب أن تكون دراسات التثبيت دأعمة لأصول التصنيع الجيد ويجب إجراؤها وفقاً لطرق واضحة وتسجيل النتائج والإستنتاجات.
- 5.5.2 تتخذ الخطوات اللازمة لبيان كفاءة الإختبار الروتيني عندما يتم اعتماده طريقة تصنيعية جديدة أو طريقة تحضير أخرى، يجب أن توضح الطريقة المثبتة أنه باستخدام المواد والأجهزة المعينة يتم الحصول على ناتج ثابت في نوعيته.
- 5.5.3 يجب إعادة تقييم العملية الإنتاجية في حالة وجود تعديلات مهمة في العملية التصنيعية من الممكن أن تؤثر على نوعية المنتج وكفاءة إنتاجه.
- 5.5.4 يجب إجراء إعادة تقييم دوري لكل طرق التحضير والإنتاج وذلك لغرض التأكيد من إنجاز النتائج المطلوبة.

## 5.6. المواد الأولية:

- 5.6.1 إن عملية شراء المواد الأولية تعتبر من الأمور الهامة ويتطلب إنجازها وجود اشخاص ذوي خبرة ومعرفة كافية بالموردين.
- 5.6.2 يجب شراء المواد الأولية من موردين معتمدين ومعرفين في المواصفات الخاصة بهذه المواد ويفضل الشراء مباشرة من المنتج أو المصنع. يجب ان يزود المصنع أو المورد لهذه المواد بالمواصفات التي يرغب المصنع بتوفرها في المواد الأولية، ويفضل الاتفاق بين المشتري والمورد ان يوضح طريقة انتاج ونوعية المواد وطرق التداول بها في مراحل انتاجها، خزنها، شحنها، التعريف عنها، كما يوضح طريقة التعامل بين الفريقين في حال عدم مطابقة المواد للمواصفات المطلوبة.
- 5.6.3 يجب الكشف على الاوعية للتأكد من سلامتها وسلامة محتوياتها ومدى مطابقتها أمر الشراء مع وصل التسليم والملصقات التي تذكر هوية المادة أو المواد عند كل عملية تسليم للمواد الأولية. في حال اكتشاف أي ضرر أصاب الحاوية أو الاوعية يجب رفع تقرير بذلك إلى قسم مراقبة الجودة.
- 5.6.4 يجب القيام بأخذ النماذج وتحليلها ومن ثم إطلاقها. في حالة كانت المادة الأولية من عدة طبخات تكرر هذه العملية لكل واحد من هذه الطبخات.
- 5.6.5 يجب أن تحدد هوية كل المواد الأولية في منطقة الخزن، يجب أن تحتوي الملصقات الخاصة بتحديد هوية لمواد المعلومات التالية:

- اسم المادة.
- الرمز الداخلي (الخاص بالمصنع).
- رقم الطبخة مثبتاً على وصل الاستلام.
- وضع المادة المحتواة في العبوة (هل هي في الحجر، التحليل المخبري، مطلقاً أو مرفوضة)
- وجود تاريخ فعالية أو تاريخ محدد 76 والذي يتطلب إعادة التحليل المخبري إذا تم تجاوزه دون استخدام للمادة.
- في حالة استخدام الحاسوب في النظم التخزينية لا تكون كل المعلومات المذكورة أعلاه مطلوبة على ملصق تحديد الهوية.

**5.6.6.** يجب توفر طرق ومعايير نستطيع من خلالها التأكد من هوية المحتويات الموجودة في كل حاوية مواد أولية يجب تشخيص الأوعية التي تم أخذ العينات منها كما يجب عزل المواد الداخلة إلى المخازن مباشرة بعد الاستلام أو الإنتاج إلى حين إطلاقها للإستخدام أو للتوزيع.

**5.6.7.** يجب استخدام المواد الأولية بعد أن يتم إطلاقها من قبل مراقبة الجودة وبشرط أن تكون غير منتهية الصلاحية عند استعمالها.

**5.6.8.** يسمح فقط للأشخاص المخولين بالاعتماد على طريقة عمل مكتوبة بوزن وقياس المواد الأولية. هذه الطريقة يجب أن تضمن استخدام المواد الصحيحة والموزونة أو التي تم قياس حجمها بدقة وأن توضع في اوعية نظيفة وتحدد هويتها بملصق.

**5.6.9.** يجب أن يتم التأكد من وزن أو حجم المادة التي ستستخدم في التصنيع وأن يتم تثبيت أو تسجيل هذا الوزن أو الحجم.

**5.6.10.** يجب أن تهيأ المواد الأولية الداخلة في الإنتاج على شكل مجموعة لكل طبخة إنتاجية وان تفرز على حدة مع استخدام وسيلة التعريف (ملصق تبين هوية المواد).

## **5.7 المواد الأولية**

**5.7.1.** ينبغي توثيق التّحديد، المؤهّلات، الموافقات والحفاظ على موردي المواد الخام، فضلاً عن شراء وقبول هذه المواد، كجزء لا يتجزأ من نظام جودة الدواء. مستوى الرّصد ينبغي أن يكون متناسب مع المخاطر التي يشكّلها كلّ موضوع من الموضوعات، اعتماداً على منشئها، عملية التّصنيع، تعقيدات سلسلة الإمدادات<sup>40</sup> والإستخدام النهائي للمواد في الدّواء. يجب الحفاظ على الأدلّة الموثّقة عن كل اتفاق مورّد ومواد. على الموظّفين المشاركين في هذه الاعمال الإلمام بالموردين، وسلسلة الإمدادات، فضلاً عن المخاطر المرتبطة بها. يجب شراء المواد الأولية، قدر الإمكان، مباشرةً من الشركة المصنّعة لهذه المواد.

**5.7.2.** يجب أن تناقش متطلبات الشركة المصنّعة للمواد الأولية من حيث نوعيّة المواد المتّفق عليها مع الموردين. الجوانب ذات الصّلة بالإنتاج، المراقبة، بما في ذلك المعالجة، وضع اللّواصق، متطلبات التّوضيب والتوزيع، المطالبات<sup>41</sup>، إجراءات الإستدعاء والرّفص<sup>42</sup> ينبغي توثيقها في دفتر ملاحظات أو مواصفات رسميّة<sup>43</sup>.

**5.7.3.** المتطلبات للموافقة ومتابعة موردي المواد الفعّالة والسّواغ هي:

### • المواد الفعّالة:

- يجب تتبّع سلسلة التّوريد والمخاطر المرتبطة بها، من المواد الأولية والمواد الفعّالة إلى المنتج النهائي، ويجب تقييمها ومراقبتها بانتظام. يجب أن تتفدّ التّدابير المناسبة من أجل الحدّ من المخاطر المرتبطة بنوعيّة المادة الفعّالة.

- يجب أن تكون السجّلات في سلسلة التّوريد والتتبّع لكلّ مادة فعّالة (بما في ذلك بدء المواد الأولية من المادة الفعّالة) متاحة والحفاظ عليها من قبل الشركة المصنّعة للدّواء.

- ينبغي أن تجرى عمليّات المراقبة عند المصنّعين والمورّعين للمواد الفعّالة، بغية التّأكد من امتثالها لشروط ممارسات التّصنيع الجيّدة وممارسات التّوزيع الجيّدة. يجب أن تكون مدّة المراجعات والنّطاق مناسبان، لضمان إجراء تقييم دقيق وشامل لبرنامج أصول التّصنيع الجيّد للأدوية. المخاطر المحتملة للتّلوّث بمواد أخرى في الموقع يجب أن تؤخذ في الإعتبار. التّقرير ينبغي أن يعكس جميع الوقائع والملاحظات لعمليّة المراقبة وتحديد بدقّة جميع المخالفات. يجب أن تتفدّ جميع الإجراءات التّصحيحيّة أو الوقائيّة المطلوبة.

- يجوز إجراء مراجعات إضافية في الأزمنة المحدّدة وفقاً لعمليّة إدارة المخاطر لضمان المحافظة على معايير الجودة واستمرار إستخدام سلسلة التّوريد المعتمدة.

### • السّواغ:

- سواغ وموردين السّواغ يجب أن يكونوا خاضعين لضوابط ملائمة على أساس النّتائج التي تحقّقت في تقييم

مخاطر التوعية وفقاً للضوابط المرعية الإجراء.

**5.7.4.** الشركات المصنعة للمنتجات النهائية مسؤولة عن الرقابة على المواد الخام، كما ورد في تسجيل الدواء. يمكن استخدام كل أو جزء من نتائج التحليل من الشركة المصنعة للمواد الخام ولكن يجب، كحد أدنى، إجراء إختبار تعريف<sup>45</sup> لكل طبخة.

**5.7.5.** الموجبات التي أدت إلى التعاقد لتنفيذ المراقبة يجب أن يكون لها ما يبررها ويوثقها، ويجب أن تطابق المتطلبات التالية:

• يجب إيلاء اهتمام خاص للسيطرة على التوزيع (النقل والبيع بالجملة، والتخزين والتسليم) بغية الحفاظ على جودة المواد الأولية وضمان مطابقة نتائج التحليل على المواد الموزعة؛

• يجب على مصنع الدواء إجراء التفيتش، شخصياً أو عن طريق أطراف أخرى، على فترات مناسبة حسب المخاطر على الموقع، وإجراء التحليل على (بما في ذلك أخذ العينات) المواد الأولية لضمان امتثالها لممارسات أصول التصنيع الجيد للأدوية وكذلك على المواصفات وأساليب التحليل المحددة في سجل تسجيل الدواء؛

• شهادة التحليل التي يقدمها الصانع/المورد للمواد الأولية يجب أن تكون موقعة من شخص مؤهل وذو خبرة. يضمن التوقيع أنه قد تم تحليل كل طبخة وفقاً للمواصفات المعتمدة للمنتج؛

• يجب أن يكون لصانع الدواء تجربة مع الشركة المصنعة للمواد الأولية (بما في ذلك الخبرة عن طريق المورد)، بما في ذلك تقييم الطبخات السابقة وتاريخاً للامتثال<sup>46</sup> قبل التقليل من التحاليل الداخلية. ينبغي أن يدرس كل تغيير كبير في العملية التصنيعية أو الرقابية؛

• يجب على مصنع الدواء تنفيذ (أو عبر مختبر آخر) تحليلاً كاملاً، على فترات ملائمة استناداً إلى المخاطر، ومقارنة النتائج مع شهادة التحليل من الشركة المصنعة أو المورد للمواد، من أجل التحقق من الموثوقية<sup>47</sup>. إذا ثبتت أي فروقات في التحليل، يجب إجراء تحقيق واتخاذ التدابير اللازمة. قبول شهادات التحليل من الشركة المصنعة أو المورد للمواد لا ينبغي اتباعها طالما لم تنفذ هذه التحاليل.

## **5.8. عمليات التصنيع: المواد الوسيطة والغير موضبة:**

**5.8.1.** يجب أن تتخذ الخطوات المناسبة لضمان نظافة الأجهزة وأماكن التصنيع وخلوها من المواد الأولية والمستحضرات وتراكمات المنتج والوثائق التي لا تحتاجها العملية الإنتاجية، كل ما تقدم يجب أن يسبق العملية الإنتاجية

**5.8.2.** يجب أن يحفظ المستحضر الوسيطي والكمية المنتجة في ظروف ملائمة.

**5.8.3.** يجب متابعة وتسجيل جميع عمليات المراقبة اثناء التصنيع وتشمل الرقابة على بيئة المصنع.

**5.8.4.** يجب التأكد من أن الأنابيب والأجزاء الأخرى من الأجهزة التي تستخدم لنقل المستحضرات من موقع إلى آخر مرتبطة ببعضها بالطريقة الصحيحة.

**5.8.5.** يجب التحقيق وتسجيل أي انحراف واضح عن المنتج المتوقع. يجب تثبيت الإجراءات الضرورية.

**5.8.6.** لا تعاد العينات المأخوذة من خط التصنيع إلى الطبخة.

## **5.9. مواد التعبئة والتغليف والملصقات التعريفية:**

**5.9.1.** يجب إعطاء عملية الشراء والتداول وفحص مواد التعبئة والتغليف المطبوعة وغيرها ذات الأهمية التي تعطى للمواد الأولية.

**5.9.2.** يجب الاهتمام بصورة خاصة بمواد التعبئة والتغليف المطبوعة. يجب أن يوفر المخزن الأمين والذي لا يدخله إلا المخولين بذلك. يجب خزن الملصقات التعريفية ومواد التعبئة والتغليف المطبوعة وغيرها ذات الأهمية التي يمكن أن تنفرط في أوعية

مخصصة ومغلقة لتفادي احتمال الخطأ.

**5.9.3.** يجب صرف مواد التعبئة والتغليف للاستخدام من قبل أشخاص مخولين وحسب ما هو مثبت بصيغة طريقة موثقة.

**5.9.4.** يجب إعطاء رمز معين أو إشارة تعريفية لكل طبخة من مواد التعبئة والتغليف المطبوعة.

**5.9.5.** يجب توثيق كل تلف من مواد التعبئة والتغليف التي أصبحت غير صالحة للاستعمال بعد تغييرها أو اعتماد شكل جديد مطبوع بطريقة مختلفة.

## **5.10. عمليات التبيئة والتغليف عمليات الوضيب:**

**5.10.1.** عندما يتم التحضير لبرنامج عمليات التعبئة والتغليف يجب أن يتم التركيز على منع التلوث التقاطعي أو الخلط بين الطبخات. ويجب أن لا تتم عمليات التعبئة والتغليف لمنتجات مختلفة في ذات الموقع إلا إذا كان هناك عزل واضح ما بين هذه العمليات.

**5.10.2.** قبل البدء بالتعبئة والتغليف يجب أن تتخذ الخطوات المناسبة لتنظيف ونقل كل المستحضرات والمواد والوثائق المستخدمة في الدورة الإنتاجية السابقة وهذا يشمل موقع العمل وخطوط التعبئة وأجهزة الطبع أو الأجهزة الأخرى. هذا الإجراء في تنظيم الخط الإنتاجي لغرض التعبئة يجب أن يكون وفقا لطريقة موثقة على شكل قائمة مدرج فيها كل الخطوات اللازمة.

**5.10.3.** يجب أن تعلق المعلومات الخاصة باسم المنتج ورقم الطبخة المنتجة على كل خط من خطوط التعبئة.

**5.10.4.** يجب أن يتخذ التدبير الخاص بتحليل المستحضرات ومواد تعبئتها عند تسليمها لقسم التعبئة وذلك الإختبار يشمل نوعها، كميتها وملاءمتها للتعليمات الخاصة بالتعبئة.

**5.10.5.** يجب التأكد من نظافة اوعية التعبئة قبل الشروع بالتعبئة ويجب الانتباه إلى مسألة تفادي وجود مواد ملوثة كبقايا الزجاج والأجسام المعدنية الصغيرة.

**5.10.6.** في الدورة الاعتيادية للتعبئة يجب أن تتم عملية التعبئة والإغلاق ويعقبها مباشرة إضافة المصق التعريفي، وإذا لم تكن هذه هي الحالة المطبقة يجب استخدام طرق تساعد على التأكد من عدم حدوث خلط بين طبخات مختلفة أو عدم وضع المصقات الخاصة بأحد المستحضرات على عبوات منتجات أخرى.

**5.10.7.** الإجراء الصحيح لأي عملية طباعة (على سبيل المثال طباعة الرقم الرمزي للطبخة وتاريخ انتهاء الصلاحية) والتي تتم بصورة منفصلة أو أثناء عملية التعبئة ومن الواجب التأكد منها وتسجيلها. في الحالة التي تفرض فيها الطباعة بشكل يدوي يجب أن يتم التأكد منها بصورة دورية.

**5.10.8.** يجب الانتباه عند استخدام المصقات التعريفية والتي تكون بشكل قطع والطباعة المصاحبة لها خارج الخط الإنتاجي. يفضل استخدام المصقات التعريفية والموردة بشكل بكرات لتجاوز الخلط الذي يمكن أن يحدث مع المصقات التي تجهز بشكل قطع.

**5.10.9.** يجب الانتباه ومتابعة الأجهزة الإلكترونية المسؤولة عن قراءة الرموز وكذلك للعدادات الخاصة بالمصقات التعريفية ومراقبة انسيابية عملها.

**5.10.10.** يجب أن تكون المعلومات المطبوعة على العبوات واضحة المعالم ومقاومة للمسح.

**5.10.11.** مراقبة الخط الإنتاجي أثناء التعبئة يجب أن يتضمن التأكد ومتابعة الأمور التالية:

- الشكل العام للعبوات.
- إذا كانت هذه العبوات متكاملة.
- الاستخدام الصحيح للمنتج وعبوته.

- التأكد من أن طباعة المعلومات على العبوة تجري بشكل صحيح.
- التأكد من أن الوسائل التي تراقب سير التعبئة تعمل بشكل صحيح.

**5.10.12** ملاحظة: يجب عدم إرجاع النماذج (التي تلتقط لأغراض التحليل) إلى الخط الإنتاجي مرة أخرى.

**5.10.13** في حالة وجود خلل في الخط الإنتاجي يستطيع الشخص المسؤول المخول فقط الإستمرار في العملية الإنتاجية بعد تحليل وتدقيق ومن ثم الموافقة، في هذه الحالات يجب وضع تقرير مفصل للحدث.

**5.10.14** في حالة وجود فارق غير اعتيادي بين كمية المنتج قبل التعبئة ومواد التعبئة والتغليف وما تمت تعبئته يجب التحقيق في مثل هذه الحالة واكتشاف السبب قبل إطلاق المنتج.

**5.10.15** يجب إتلاف الفائض من مواد التعبئة والتغليف والتي تحمل رقم الطبخة التي انتهت تعبئتها ويسجل هذا المخازن مرة الإتلاف، ويجب توفير طريقة مكتوبة لكيفية إرجاع الفائض غير الحاوي على رقم الطبخة إلى أخرى.

## **5.11 المستحضرات النهائية:**

**5.11.1** يجب عزل المستحضرات النهائية حتى إطلاقها بشكل نهائي حسب الإجراءات التي يأخذها المصنع.

**5.11.2** إن تقييم المستحضرات النهائية والتوثيق المصاحب لها والذي هو أحد الإجراءات الضرورية قبل إطلاق المنتج قد تم وصفه في الفصل السادس المتعلق بمراقبة الجودة.

**5.11.3** بعد إطلاق المنتج يجب خزنه تحت ظروف يقرها المصنع.

## **5.12 المواد المرفوضة المعاد إستخدامها والمرتجة:**

**5.12.1** القيام بتأشير المواد الأولية المرفوضة والمستحضرات غير المقبولة تأشيراً واضحاً ومميزاً قبل نقلها إلى مواقع الحجر. في مثل هذه الحالة يقوم المصنع بإرجاع المواد الأولية المرفوضة إلى موردها أما المستحضرات غير المقبولة فتعاد إلى الدورة الإنتاجية أو يجري إتلافها. في كل الأحوال يجب اتخاذ الإجراء المناسب وإعتماده وتسجيله من قبل الصيدلي المسؤول عن ضمان الجودة.

**5.12.2** تكون عملية إعادة المنتج إلى الدورة الإنتاجية حالة استثنائية، ويتم السماح باستخدامها فقط في حالة عدم تأثر نوعية المنتج. وإذا كانت الخصائص المثبتة غير متأثرة ومطابقة لطرق التصنيع المعتمد بعد تقييم المخاطر التي ينطوي عليها ومن الطبيعي أن لا يشكل الإجراء المتخذ أي خطورة على جودة المنتج، في هذه الحالة يجب تسجيل ما تم من عملية إعادة إنتاج في الوثائق المصاحبة للمنتج.

**5.12.3** في حالة التمكن من إصلاح جزء أو كل من الطبقات المعادة إلى التصنيع يجب أن تكون هذه الطبقات أو اجزاؤها مطابقة للنوعية المطلوبة ويمكن إدماجها في طبخة لاحقة من ذات المنتج في مرحلة معينة من مراحل التصنيع على أن يكون ذلك معتمداً من قبل الصيدلي المسؤول عن ضمان الجودة. وإعادة التصنيع هذه يجب أن تجري طبقاً لطرق محددة بعد تقييم المحاذير وبضمنها أي تأثير ممكن قد يشمل ذلك تاريخ انتهاء الصلاحية، مع التأكيد على وجوب توثيق هذه الحالة.

**5.12.4** يأخذ قسم مراقبة الجودة في اعتباره الحاجة إلى إجراء تحاليل مضافة لأي منتج أعيد إلى التصنيع أو الطبخة التي أدمج فيها المنتج المستصلح.

**5.12.5** كل المستحضرات المرتجة من الأسواق والتي كانت قد خرجت من المراقبة المصنعية يجب أن تتلف إلا في حالة كون جودتها مطابقة للمعايير المصنعية دون أدنى شك. في الحالة الأخيرة يتم النظر في إعادة بيع الطبخة المرتجة بعد أن تحلل وتختبر بصورة دقيقة من قبل مراقبة الجودة ووفق طرق موثقة، وفي هذه الحالة تؤخذ مجموعة من العوامل في الاعتبار وتشمل ظروف إنتاج الطبخة وتاريخها والزمن الذي مر قبل أن يعاد طرحها في حالة الشك بجودة مثل هذه الطبقات أو في صلاحيتها للطرح في الأسواق يجب عدم التوجه باستخدامها. أي إجراء متخذ يجب تسجيله وتوثيقه.

## 6. الفصل السادس – مراقبة الجودة

### 6.1. المبادئ:

مراقبة الجودة هي كل ما يتعلق بأخذ النماذج والمواصفات والتحليل المخبري وكذلك التنظيم والتوثيق وطرق الإطلاق والتي تضمن أن كل التحاليل المطلوبة سيتم إجراؤها وأن كل المواد الأولية والمستحضرات الهائية لن تطلق للبيع أو التصنيع قبل أن يتم التأكد من جودتها.

إن مراقبة الجودة لا تتعلق فقط بالإجراءات المختبرية لكنها تشترك في كل القرارات الخاصة بنوعية المنتج. إن استقلالية مراقبة الجودة عن الإنتاج يعتبر بحد ذاته أمراً أساسياً لعمليات أو إجراءات هذا القسم.

### 6.2. أمور عامة:

6.2.1. لابد من وجود قسم لمراقبة الجودة في أي مصنع مرخص. هذا القسم يجب أن يكون مفصلاً عن باقي الأقسام وتحت إشراف شخص متفرغ ذو كفاءة وخبرة ودراية.

6.2.2. إن الواجبات الأساسية لمسئول قسم مراقبة الجودة قد لخصت في الفصل الثاني.

6.2.3. إن قسم مراقبة الجودة سيكون مسئولاً أيضاً عن مهام أخرى تشمل واجبات مراقبة الجودة في تأسيس وتقييم وتطبيق كل طرق مراقبة الجودة وحفظ نماذج مرجعية من المواد الأولية والمستحضرات النهائية.

6.2.4. من واجبات قسم مراقبة الجودة أيضاً التأكد من استخدام الملصقات التعريفية الصحيحة على أوعية المواد الأولية والمستحضرات والرقابة على ثباتية المستحضرات والمشاركة في التحقيق في الشكاوى الخاصة بنوعية المنتج الخ .. كل هذه الإجراءات يجب أن تتم وفق طرق موثقة.

6.2.5. إن تقييم المنتج النهائي يأخذ بعين الاعتبار كل العوامل التي تتعلق بطرق الإنتاج ونتائج التحاليل التي تجرى على المنتج أثناء مراحل تصنيعه ومراجعة الوثائق الخاصة بالتصنيع (وبضمنها التعبئة والتغليف ومطابقة المستحضرات النهائية للمواصفات مع التحليل النهائي الذي يجرى على عبوة المنتج النهائية).

6.2.6. يجب أن يسمح لجهاز مراقبة الجودة بالدخول إلى مواقع الإنتاج لأخذ النماذج والمراقبة.

6.2.7. يجب أن تكون إمكانيات كافية ومتاحة لضمان التنفيذ الفعال والموثوق به لجميع الخطوات التي يتخذها قسم مراقبة الجودة

### 6.3. الممارسة الجيدة في مختبر مراقبة الجودة:

6.3.1. يجب أن تكون مواقع مختبر مراقبة الجودة وأجهزته مطابقة للمستلزمات العامة والخاصة لما قد استعرض عن مواقع مراقبة الجودة في الفصل الثالث.

6.3.2. يجب أن تكون مواقع العاملين والأجهزة في المختبرات مناسبة لما تتطلبه طبيعة ومستوى العمليات التصنيعية.

6.3.3. إن استخدام مختبرات خارجية يعتبر مقبولاً على أن يثبت ذلك في سجلات مراقبة الجودة.

### 6.4. التوثيق:

6.4.1. يجب أن يتم التوثيق في مختبر مراقبة الجودة استناداً إلى المبادئ التي ذكرت في الفصل الرابع

6.4.2. قسط كبير من هذا التوثيق يتعامل مع ممارسة مراقبة الجودة. يجب أن تتوفر في قسم مراقبة الجودة التفاصيل المدرجة أدناه.

• المواصفات.

• التقارير الخاصة بمتابعة البيئة.

- طرق أخذ النماذج.
  - تقييم سجلات الطرق الإختبارية.
  - الطرق وسجلات تعبير الأجهزة وإدارتها.
  - طرق الاختبار والسجلات ( تشمل أوراق العمل التحليلي أو سجل ملاحظات المختبر).
- 6.4.3.** يجب الاحتفاظ بكل وثائق مراقبة الجودة الخاصة بسجل الطبخة وذلك حسب ما تم التوجيه بشأنه من قبل وزارة الصحة العامة.
- 6.4.4.** يكون من المناسب أن تحفظ السجلات بوضع يسمح لعملية التثبيت التي تشمل على سبيل المثال نتائج التحاليل وكمية المنتج ووسائل المراقبة البيئية.
- 6.4.5.** بالإضافة للمعلومات الموجودة في سجل الطبخة يجب الاحتفاظ كذلك بكل المعلومات الرقمية الموجودة على سبيل المثال في القيود العائدة إلى المختبر 81 و سجلاته. إجراء تحقيق بالنتائج الخارجة عن المواصفات.
- 6.4.6.** ينصح بالاحتفاظ ببيانات معينة (على سبيل المثال: النتائج، النسب، 2، بيانات الرصد البيئي) للسماح بدراسة تطورها مع الوقت. جميع نتائج الاتجاهات أو الخروج عن المواصفات يجب أن تعالج وتخضع للتحقيقات.

## **6.5. أخذ النماذج:**

- 6.5.1.** يجب أن تتم عملية أخذ النماذج بطرق مكتوبة وموثقة تصف
- طريقة أخذ النموذج أو العينة.
  - لأجهزة التي استخدمت
  - كمية النموذج أو العينة.
  - التعليمات الخاصة بالقيام بما يحتاجه الأمر عند تقسيم العينة أو النموذج.
  - شكل ونوعية الحاوية التي تحتوي على العينة أو النموذج الذي سيستخدم.
  - تحليل العبوات التي أخذت كنماذج أو عينات.
  - أي تحذيرات (التي يجب الإنتباه إلى وجودها خاصة بما يتعلق بطريقة أخذ العينة) أو النموذج في حالات حالات يكون فيها النموذج معقما أو يتكون من مواد حساسة.
  - ظروف التخزين.
  - تعليمات تنظيف وخزن وسائل أو أجهزة أخذ النماذج.
- 6.5.2.** يجب أن تمثل النماذج طبخة المواد الأولية أو طبخة المنتج التي سحبت منها. أما النماذج الأخرى فتؤخذ من أكثر المراحل دقة من مراحل الدورة الإنتاجية (سواء كان ذلك في بدايتها أو نهايتها).
- 6.5.3.** يجب أن تكون عبوة النموذج معرفة بملصق تحمل اسم المحتويات ورقم الطبخة وتاريخ أخذ النموذج والواعية التي سحبت منها.
- 6.5.4.** تحفظ النماذج المرجعية من كل طبخة منتجات نهائية لمدة زمنية تنتهي بعد سنة واحدة من نهاية تاريخ انتهاء الصلاحية أو ما تقرره وزارة الصحة العامة.
- 6.5.5.** يجب الإحتفاظ بالعينات من كل طبخة من المنتج النهائي لمدة سنة على الأقل بعد تاريخ إنتهاء صلاحيته. يحتفظ بالمنتج النهائي في غلافه النهائي ويخزن طبقاً للشروط الموصى بها. إذا كان المنتج موضوعاً في حجم كبير على غير عادة، يمكن تخزين

عينات أصغر ضمن أوعية مناسبة. يجب الإحتفاظ بعينات من المواد الفعالة لمدة سنة على الأقل من تاريخ انتهاء صلاحية المنتج النهائي ذي العلاقة. أما المواد الأولية الأخرى) باستثناء السوائل والغازات والماء(، يجب الإحتفاظ بها عامين على الأقل إذا سمح وضعها الثباتي بذلك.

**6.5.6.** تكون كمية النماذج التي تمثل المواد الأولية والمنتج النهائي كافية لإجراء إعادة تحليلين مخبريين كاملين في حال دعت الحاجة.

**6.5.7.** خطة أخذ العينات المستخدمة يجب أن تكون مبررة بشكل مناسب وعلى أساس نهج إدارة المخاطر.

**6.5.8.** يجب استخدام هذه الحاويات بطريقة تقلل من مخاطر التلوث التقاطعي ولحماية العينات من ظروف التخزين السيئة.

## **6.6 التحليل المخبري:**

**6.6.1.** يجب تقييم طرق التحاليل المخبرية. يجب اعتماد وتطبيق كل إجراءات التحاليل المخبرية المذكورة في ملف التسجيل

**6.6.2.** يجب تسجيل النتائج والتأكد من ثباتها كما يجب التأكد من صحة الحسابات.

**6.6.3.** يجب تسجيل التحاليل مع التأكد من شمولها على المعلومات التالية:

• اسم المادة أو المنتج والشكل الصيدلاني أينما ورد.

• رقم الطبخة واسم المصنع أو المورد.

• مصادر المعلومات التي اعتمدت في وضع المواصفات وطرق التحليل.

• نتائج التحليل متضمنة الملاحظات والحسابات مع تثبيت المعلومات الواردة في شهادات التحليل

• تواريخ التحليل.

• تواريخ الأشخاص الذين قاموا بالتحليل.

• تصريح واضح لإطلاق أو رفض (أو أي قرار آخر) مع توقيع الشخص المخول.

**6.6.4.** يجب تنفيذ كل عمليات الرقابة وبضمنها تلك التي قام بها جهاز الإنتاج أثناء التصنيع وحسب الطرق المعتمدة من قبل مراقبة الجودة مع تسجيل النتائج.

**6.6.5.** يجب إعطاء أهمية خاصة لنوعية الكواشف المخبرية<sup>82</sup> والأواني المستخدمة في قياس الأحجام والمحاليل المخبرية والمواد القياسية<sup>83</sup> والأوساط الزرعية<sup>84</sup>. يجب تحضيرها حسب طرق مكتوبة.

**6.6.6.** يجب ان يدون على الاوعية والكواشف المخبرية واطباق الاوساط الزرعية<sup>85</sup> :

• تاريخ التحضير مع توقيع الشخص المحضر.

• التركيز.

• التعيير<sup>86</sup>.

• تاريخ انتهاء الصلاحية.

• ظروف التخزين.

• تاريخ اعادة التعيير.

• المحاذير (ان وجدت).

**6.6.7.** يجب أن يؤشر على الاوعية الخاصة بالكواشف والمحاليل المخبرية تاريخ استلامها، كما يجب تثبيت تعليمات الاستخدام والخزن لهذه المواد. من الملزم في بعض الأحيان أن يتم إجراء تحليل أو تحاليل مخبرية للتأكد من نوعية هذه المحاليل قبل استخدامها.

**6.6.8.** يجب عزل الحيوانات المخبرية المستخدمة في اختبار المكونات أو المواد أو المستحضرات قبل استخدامها، كما يجب متابعتها وتحليلها للتأكد من ملاءمتها للاستخدام المطلوب. كما يجب التأكد من نوعيتها وتسجيل تواريخ استخدامها.

**6.6.9.** ينبغي أن تكون المواد المرجعية مناسبة للإستخدام التي يتم من أجلها. المؤهلات وشهادات المواد المرجعية يجب أن تحدد بوضوح وتوثيق. في حال وجود المواد المرجعية الرسمية من مصدر معترف به رسمياً، ينبغي أن تستخدم كمواد مرجعية أساسية أولاً، إلا إذا كان له ما يبرره تماماً (مسموح إستخدام المواد التناوبية عندما يتم تبيين التتبع من المواد الأولية وتوثيقها). ينبغي أن تستخدم هذه المواد المرجعية المذكورة رسمياً للمنتج المحدد في الدراسة، إلا إذا لم تأذن لها وزارة الصحة العامة.

**6.6.10.** ينبغي إعداد الوسط الغذائي وفقاً لمتطلبات الشركة المصنعة. يجب مراجعة أداء جميع الأوساط الغذائية قبل إستخدامها.

**6.6.11.** وسائل الزرع الجرثومية يجب تعقيمها حسب طرق موثقة وتلفها بطريقة تمنع احتمال التلوث التقاطعي. ينبغي تحديد مدة حفظ الوسائط الجرثومية ، وتوثيقها وتبريرها علمياً.

## **6.7. دراسات الثبات:**

**6.7.1.** يجب أن يقوم قسم مراقبة الجودة بتقييم جودة وثبات المستحضرات الصيدلانية الجاهزة، وحين تدعو الحاجة تقييم نوعية وثبات المواد الأولية والمستحضرات الوسيطة.

**6.7.2.** يجب أن يقرر قسم الجودة مراقبة الجودة وتواريخ الإنتهاء ومواصفات مدى الصلاحية على أساس اختبارات ذات الصلة بشروط التخزين.

**6.7.3.** يجب تطوير وتنفيذ برنامج مدون من أجل تحديد الثبات المستمر، يشتمل على أمور مثل:

- وصف تام للدواء موضع الدراسة.
- الطرق والعناصر الكاملة التي تصف جميع اختبارات الفعالية والنقاوة والخصائص المادية، وأن هذه الفحوص تدل على الثبات والدليل موثق.
- النص على شمول عدد كاف من التشغيلات.
- جدول اختبارات لكل دواء.
- النص على شروط خاصة بالتخزين.
- النص على الإحتفاظ بالعينات الكافية.
- خلاصة لكل البيانات المتجمعة، بما في ذلك تقييم وخاتمة للدراسة.

**6.7.4.** يجب تحديد الثبات قبل التسويق وبعد كل تغيير هام.

**6.7.5.** تنطبق هذه الأحكام أساساً على الأدوية في عبواتها النهائية، ولكن يمكن أن تشمل أيضاً المنتج الأكبر في هذا البرنامج. على سبيل المثال، عندما يتم تخزين المنتج الأكبر لفترة طويلة قبل تغليفه و/أو نقله من موقع إنتاجه إلى موقع تغليفه، ينبغي تقييمه ودراسة الأثر على إستقرار المنتج المعياً. وبالإضافة إلى ذلك، يجب أن يتضمن برنامج المنتجات الوسيطة التي يتم تخزينها وإستخدامها لفترات طويلة. تنفذ دراسات الثبات على المنتج المعاد تدويره خلال مرحلة تطويره ولا تتطلب متابعة برنامج الثبات. ومع ذلك، إذا لزم الأمر، رصد إستقرار المنتجات المعاد تدويرها يمكن أيضاً أن يتحقق.

**6.7.6.** يجب وضع برنامج متابعة رصد الثبات مكتوباً حسب المبادئ المنصوص عليها في الفصل 4 والناتج ينبغي أن تدون بنقير. المعدات المستخدمة لتنفيذ هذا البرنامج (بما في ذلك الدوائر البيئية) يجب أن تكون مؤهلة ومحفوظة وفقاً لمبادئ الفصل 3.

**6.7.7.** البروتوكول المنشأ لبرنامج رصد الثبات يجب أن يطبق على مدة صلاحية المنتج، وينبغي أن يشمل المعايير التالية:

- عدد الطبخات المحللة وحجمها؛

- أساليب التّحاليل الفيزيائية والجراثوميّة والبيولوجيّة؛
- معايير القبول؛
- الإشارات إلى التّحاليل المعتمدة3؛
- وصف إغلاق نظام الحاويات؛
- تواتر فترات المراقبة4 (المواعيد النهائيّة للتّحاليل)؛
- وصف لشروط التخزين (الشّروط ICH للإختبارات على المدى الطّويل، المطابقة مع اللاصق على المنتج، ينبغي استخدامها)؛
- أي معلومة محدّدة أخرى عن الدّواء.

**6.7.8.** البروتوكول المتعلّق برصد برنامج الإستقرار قد يكون مختلف عن دراسة الإستقرار الأوّليّة الطّويلة الأجل المحفوظة في سجلّ تسجيل الدّواء شرط أن يتمّ تبريره وتوثيقه في البروتوكول.

**6.7.9.** يجب توفير عدد من الطّبّحات و تكرار التّحاليل5 للسّماح ببيانات كافية لإجراء تحليل اتّجاهي6. يجب أن تدرج طبخة واحدة على الأقلّ في السّنة في المنهج لدراسة الإستقرار، بما في ذلك كلّ منتج مصنّع أو كلّ جرعة وكلّ نوع معيّناً إذا كان ذلك مناسباً (إلا إذا لم يتمّ تصنيع أي طبخة هذا العام). للمنتجات التي عادةً تتطلّب استخدام الحيوانات لبرنامج إستقرار رصدها، وعندما لا تتوفّر طرق بديلة يتمّ التّحقّق من صحتّها، إن تواتر عمليّات التّفقيش يمكن أن يتبع نهج المنفعة والخطر7. يمكن تطبيق مبدأ الأخذ بنهج الموصوفة أو الإشراف على النّتائج إذا كان له ما يبرّره علمياً في البروتوكول.

**6.7.10.** في بعض الحالات، من الضروري أن تشمل دفعات إضافية في برنامج إستقرار الرّصد. على سبيل المثال، يجب أن تجري دراسة للإستقرار بعد كلّ تغيير في عمليّة التّصنيع أو التّغليف أو الإنحراف. أيضاً، يجب أن يؤخذ في الإعتبار أيّ تدوير جزئي أو كلّّي في عمليّات المنتج.

**6.7.11.** يجب مشاركة نتائج دراسات الإستقرار مع المسؤولين في المناصب الرّئيسيّة، لا سيّما للمؤهلين. عندما يتمّ إجراء دراسات الإستقرار في موقع مختلف عن موقع الإنتاج يجب إنشاء عقد مكتوب بين الأطراف المعنيّة. يجب أن تكون نتائج دراسات الإستقرار متاحة على موقع التّصنيع لإمكانية المراقبة من السّلطات المختصّة.

**6.7.12.** النّتائج الغير مطابقة أو الإتجاهات الغير طبيعيّة8 يجب أن تخضع للتّحقّق. يجب أن ترسل أي نتائج غير مطابقة أو أي إنزلاق كبير يؤثّر على المنتجات في الأسواق إلى وزارة الصّحة العامّة. يجب أن تدرس الآثار على الطّبخة الموضوعّة في الأسواق وفقاً لمبادئ الفصل 8 من هذا الدليل، وبالتّشاور مع وزارة الصّحة العامّة.

**6.7.13.** يجب أن يكون ملخصاً مكتوباً لكافة البيانات من البرنامج، بما في ذلك أي استنتاج مؤقت، والإبقاء عليه. يجب تقديم هذا الموجز في دفتر يومي

## **6.8. نقل التّقنيّة التحليليّة**

**6.8.1.** قبل نقل أسلوب تحليل، يجب التّحقّق أن أسلوب التحليل مطابق لذلك المبيّن في ملفّ تسجيل الدّواء أو الملفّ التّقني. يجب أن يعاد النّظر في المصادقة الأوّليّة على أساليب التّحاليل بغية ضمان امتثالها للمتطلّبات ICH. ينبغي أن يتمّ معالجة الفروقات من أجل

تحديد أي تدقيق إضافي قد يكون مطلوباً قبل بدء نقل التكنولوجيا.

**6.8.2.** نقل أساليب التحليل من مختبر (المسؤولة عن نقل المختبر) إلى آخر (المختبر المتلقي) يجب أن يوصف في البروتوكول.

**6.8.3.** ينبغي أن يشمل بروتوكول النقل المعلومات التالية:

- تحديد التحليل الذي يتعين القيام به وأسلوب التحليل المنقل؛
- تحديد الاحتياجات للتدريبات الإضافية؛
- تحديد المواد المرجعية والعينات للتحليل؛
- تحديد أي شروط نقل وتخزين عناصر التحليل؛
- معايير القبول التي تحدّد معايير المنهجية للدراسة وفقاً لمتطلبات ICH.

**6.8.4.** يجب التحقّق في الانحرافات في البروتوكول قبل إنتهاء عملية نقل التقنية. تقرير نقل التقنية يجب أن يوثّق نتائج عملية المقارنة ويحدّد المجالات التي تحتاج إلى مزيد من التّحقّق لصحة أسلوب الإختبار حسب الإقتضاء.

## 7. الفصل السابع – الشكاوى وإجراءات إسترجاع الدواء

### 7.1. المبادئ:

يجب مراجعة (وحسب طرق مكتوبة) كل الشكاوى والمعلومات الأخرى ذات العلاقة بالمستحضرات التي تكون عرضة للتلف. يجب الاستعداد للحالات الطارئة من خلال وضع نظام لإعادة كل المستحضرات المشكوك في نوعيتها من الأسواق وبصورة سريعة.

**7.1.1.** من أجل حماية الصحة العامة، يجب أن يكون نظاماً وإجراءات مناسبة للتسجيل والتقييم والتحقق والنظر في الشكاوى المتعلقة بالدواء المشكوك بأمره، إذا لزم الأمر، أو إسترجاعه بسرعة من الأسواق. يجب تطبيق مبادئ إدارة جودة المخاطر أثناء التحقيق وتقييم نوعية العيوب وكذلك أثناء أخذ القرار بسحب الأدوية، وتدابير تنفيذ الإجراءات التصحيحية والوقائية للحد من المخاطر. ورد في الفصل الأول أحكام فيما يتعلق بهذه المبادئ.

**7.1.2.** يجب إبلاغ وزارة الصحة العامة فوراً في حال وجود عيب أكيد (عيب التصنيع، تدهور المنتج، الكشف عن التزوير، عدم المطابقة لسجل تسجيل الدواء في وزارة الصحة العامة أو أي عيب آخر) يمكن أن يؤدي إلى سحب المنتج أو وضع قيود على توزيعه.

**7.1.3.** في حال الإستعانة بمصادر خارجية، يجب أن يحدّد العقد دور ومسؤوليات الشركة المصنّعة، صاحب الإذن في التسويق وأي طرف ثالث يشارك في التقييم واتخاذ القرارات ونشر المعلومات وتنفيذ تدابير للحد من مخاطر المنتج المعيب. ورد في الفصل 7 أحكام في هذه العقود. يجب أيضاً أن تحدّد هذه العقود طريقة للإتصال بكل الأطراف المعنية في إدارة نوعية العيوب والإسترجاع.

### 7.2. الشكاوى:

**7.2.1.** يجب تكليف أحد التقنيين في المصنع لتحمل مسؤولية الشكاوى وتحديد الوسائل المطلوبة للتعامل مع هذه الحالات. إذا لم يكن الصيدلي المسؤول عن ضمان الجودة يحمل هذه المسؤولية يجب إعلامه بما يطرأ من شكوى أو تحقيق أو استعادة منتج.

**7.2.2.** يجب وجود طرق مكتوبة عن كيفية التعامل أو اتخاذ الموقف المناسب في حالة الحاجة لاستعادة منتج تالف من السوق نتيجة شكوى.

**7.2.3.** يجب أن تسجل كل الشكاوى الخاصة بمنتج تالف مع ذكر التفاصيل التي يجب التحقيق فيها. ويجب أن يكون الشخص المسؤول على مراقبة الجودة مشتركاً بصورة كاملة في دراسة مثل هذه المشاكل.

**7.2.4.** في حالة الشك بوجود خلل 90 في نوعية المنتج في طبخة ما يجب الأخذ في الاعتبار تحليل الطبخات الأخرى للتأكد من خلوها من ذلك الخلل. وعلى وجه الخصوص تحلل الطبخات التي تحتوي على جزء أو كل من طبخة كانت قد أعيد تصنيعها لسبب أو خلل ما في نوعيتها.

**7.2.5.** كل القرارات والإجراءات المتخذة نتيجة لشكوى معينة يجب تسجيلها ومعرفة عائدتها لأي من الطبخات.

**7.2.6.** يجب تنفيذ مراجعة دورية لسجلات الشكاوى لمراقبة الحالات الخاصة أو المشاكل المتكررة والتي تحتاج الإنتباه وإحتمال القيام بإسترجاع منتجات مسوقة.

**7.2.7.** يجب إعلام وزارة الصحة العامة إذا كان المصنع بصدد القيام بإجراء معين في حالة وجود خلل في عملية التصنيع أو في حالة تلف المنتج أو أية مشاكل في نوعية وجود المنتج.

**7.2.8.** يجب ان يتضمن سجل الشكاوى:

- اسم المستحضر، شكله، مصدره، رقم الطبخة.
- اسم المشتكي.

- نوع وطبيعة الشكوى.
- تفصيل بالتحقيق المتخذ.
- نتائج التحقيق والاجراءات المتخذة.
- يجب الحصول على عينة من المستحضر لفحصها.

### **7.3 الجھاز البشري والتنظيم**

**7.3.1** ينبغي أن يكون مسؤولاً عن إدارة الشكاوى والتحققات بشأن العيوب النوعية أشخاص ذو خبرة ملائمة للبت في التدابير لإدارة أي خطر أو إمكانية سحب المنتج. هؤلاء الأشخاص يجب أن يكونوا مستقلين عن الخدمات التجارية، ما لم يكن هذا له ما يبرره. إذا كان الأشخاص المؤهلون بإطلاق الدواء غير مشاركين في إدارة العيوب، فإنه يجب إبلاغهم عن كل إنحراف وكل إجراء بسحب المنتج.

**7.3.2** الإجراء والتقييم واستعراض الشكاوى والعيوب في الجودة والتحققات التي أجريت في تنفيذ تدابير الحد من المخاطر تتطلب توفير الوسائل الكافية والأشخاص المؤهلين. الموارد وتدريب عدد كاف من الأشخاص يجب أن تتوفر من أجل إدارة المفاوضات مع السلطات المختصة.

**7.3.3** ينبغي الاستعانة بفرق متخصصة تشمل الأفراد المدربين في إدارة الجودة.

**7.3.4** إذا كانت معالجة الشكاوى محصورة بالإدارة المركزية داخل الشركة، الأدوار ومسؤوليات كل الأطراف يجب أن تكون موثقة. لا ينبغي على الإدارة المركزية المماثلة في التحقيق.

### **7.4 المعالجة والتحقيق في الشكاوى**

**7.4.1** يجب وضع إجراءات مكتوبة تحدد الإجراءات الواجب اتخاذها عند استلام الشكاوى. يجب توثيق جميع المطالبات وتقييمها لتحديد إذا كان لها صلة بعيب محتمل في الجودة أو مشكلة أخرى.

**7.4.2** في حال الشكاوى أو الإشتباه بعيب ينبغي أن ينظر بعناية إذا كان بسبب تزوير.

**7.4.3** قد لا تكون جميع المراجعات في إنحراف النوعية حقيقية والمراجعات التي لا تشمل إنحرافات في النوعية يجب أن تكون موثقة بطريقة مناسبة وترسل إلى الإدارة أو الشخص المختص.

**7.4.4** يجب أن تكون إجراءات لتسهيل طلب التحقيق من نوعية طبخة الدواء.

**7.4.5** عندما يفتح تحقيق بإنحراف في النوعية، يجب وجود إجراءات لتغطية النقاط التالية على الأقل:

- وصف إنحراف الجودة؛
- تحديد نطاق إنحراف الجودة. مراقبة أو تحليل العينات المرجعية، يجب أن تؤخذ في الاعتبار، وفي بعض الحالات، إستعراض لسجلات التصنيع والتوزيع للطبخة (خاصةً بالنسبة للمنتجات الحساسة على الحرارة) وكذلك مراجعة شهادة إطلاق الطبخة؛
- الحاجة لطلب إسترجاع العينة موضوع المطالبة. هذه العينة يجب أن تكون موضوع تقييم مناسب؛
- تقييم المخاطر المرتبطة بإنحراف الجودة، إستناداً إلى مدى خطورة ومدى الإفتقار إلى الجودة؛
- عملية اتخاذ القرار ليكون بالنسبة للحاجة المحتملة لتنفيذ تدابير الحد من الخطر المنقذ في دائرة التوزيع، كاسترداد الطبخة أو المنتج أو إجراء آخر؛
- تقييم تأثير قرار الإسترداد على توافر الدواء للمرضى في الأسواق، والحاجة إلى إبلاغ ذلك إلى وزارة الصحة العامة؛
- الإعلان عن الإنحراف بالنوعية والتحققات التي أجريت؛

- تحديد السبب الرئيسي للانحراف المحتمل للجودة؛
- الحاجة إلى تحديد وتنفيذ الإجراءات التصحيحية والإجراءات الوقائية (المنسقة) المناسبة لمشكلة معينة وتقييم فعاليتها هذه الإجراءات.
- التّحقيقات واتّخاذ القرارات

**7.4.6.** يجب تسجيل المعلومات المبلّغ عنها فيما يتعلّق بنوعية الانحراف المحتمل بما في ذلك الكشف عن التفاصيل المعلنة. إعلان صلاحية ونطاق أي إنحراف للجودة ينبغي توثيقها وتقييمها وفقاً لمبادئ إدارة مخاطر الجودة لتبرير القرارات حول مستوى التّحقيق والتدابير المتخذة.

**7.4.7.** عند إكتشاف أو إشتباه بوجود عيب بجودة الطّبخة ينبغي استعراض طبخات أخرى لتحديد ما إذا كان لديهم نفس الانحراف، لا سيّما تلك التي يمكن الإدماج بها جزء من الطّبخة المعيبة أو المكونات المعيبة.

**7.4.8.** يجب أن تشمل التّحقيقات بشأن الانحرافات النوعية إستعراض التقارير السابقة أو أي معلومات أخرى ذات صلة لتحديد مشاكل معينة أو متكرّرة تستحقّ اهتماماً خاصاً وإجراءات تنظيمية ممكنة.

**7.4.9.** يجب أن تعكس القرارات المتخذة أثناء وبعد التّحقيقات عن وجود عيب، مستوى الخطر فضلاً عن خطورة عدم الإمتثال لمتطلبات تسجيل الدّواء ومواصفات المنتج أو أصول التّصنيع الجيّد للأدوية. هذه القرارات يجب أن تتخذ على وجه السّرعة لضمان سلامة المريض وينبغي أن تكون متناسبة مع مستوى الخطر.

**7.4.10.** المعلومات المتعلقة بطبيعة ومدى الانحراف عن الجودة قد لا تكون متاحة في المراحل الأولى من التّحقيق يجب ضمان أخذ القرار والتدابير للحدّ من المخاطر في الوقت المناسب للتّحقيق. ينبغي توثيق جميع القرارات والتدابير المتخذة نتيجةً لإنحراف في النوعية.

**7.4.11.** يجب أن تعلن الشركة المصنّعة وزارة الصّحة العامّة عن أي إنحراف للنوعية الذي قد يؤدّي لسحب المنتج أو لتقييد توزيعه.

## **7.5 تحليل الأسباب الرئيسيّة والإجراءات التصحيحية والوقائية**

**7.5.1.** يجب أن يتمّ تحليل السبب الرئيسي لإنحراف الجودة. في الحالات التي لا يمكن تحديد السبب الحقيقي لهذا الانحراف ينبغي تحديد السبب الأكثر احتمالاً ومعالجته.

**7.5.2.** عندما يشتبه في أنّ سبب إنحراف الجودة هو خطأ بشري، يجب أن يكون التأكّد جازماً، ويجب عدم الإغفال من التأكّد أنّ الأخطاء أو المشاكل المرتبطة بالعملية قد شملتها الإجراءات والنظم القائمة.

**7.5.3.** ينبغي تحديد التدابير وتنفيذها نتيجةً لعيب في النوعية. يجب اتّباع هذه التدابير وتقييم فعاليتها.

**7.5.4.** يجب أن يعاد النظر في سجلّات إنحرافات الجودة وتحليل الإتجاهات بطريقة منظّمة للسّماح بتحديد مشاكل معينة أو متكرّرة تتطلّب اهتماماً خاصاً.

## **7.6 الإسترجاع**

**7.6.1.** يجب تخويل أحد الموظفين في المصنّع لتحمل مسؤولية إجراء وتنسيق إسترجاع منتج من السوق ويجب تعيين بعض العاملين لمساعدته للقيام بكل ما تتطلبه الإعادة من إجراءات مستعجلة و يجب أن يكون المسؤول عن هذه العملية مستقلاً عن القسم الخاص بالمبيعات أو التسويق. يجب إعلام الصيدلي المسؤول عن ضمان الجودة عن كل ما يجري في مسألة إعادة المنتج.

**7.6.2.** يجب أن تكون هناك طرق مكتوبة لتنظيم إعادة المنتج وأن يعاد النظر فيها وتعديلها عندما تكون هناك حاجة لذلك.

**7.6.3.** يجب أن تكون طريقة إعادة المنتج قابلة للتطبيق بسرعة وفي كل الأوقات.

**7.6.4.** يجب أن يتم إعلام وزارة الصحة العامة وكل السلطات المسؤولة في البلدان التي تم فيها توزيع المستحضرات وأن يكون ذلك الإجراء سريعاً إذا كان هناك شك في وجود خلل في تلك المستحضرات.

**7.6.5.** يجب أن تكون سجلات التوزيع في متناول الشخص أو الأشخاص المكلفين بإجراءات الإعادة ويجب أن يكون ذلك السجل حاوياً على المعلومات الكافية عن شركات التوزيع أو الزبائن الذين يتم التعامل معهم بصورة مباشرة (مع العناوين وأرقام الهاتف والفاكس في أوقات العمل وخارجه والطبخت والكميات المسلمة) وهذا يشمل ما قد سوق من هذه المستحضرات والعينات الطبية.

**7.6.6.** يجب أن يتم التحقق من هوية المستحضرات المعادة مع خزنها بصورة منفردة في موقع آمن بانتظار القرار في مصير هذه المستحضرات.

**7.6.7.** يجب تسجيل كل ما يطرأ في عملية الإعادة ومن ضمنها معرفة الفرق بين الكمية المسوقة والكمية المعادة.

**7.6.8.** يجب تقييم مدى فعالية الإجراءات المتخذة لإعادة المستحضرات بين وقت وآخر.

**7.6.9.** تعليمات إجراءات الاسترجاع يجب ان تشمل:

- اسم المستحضر، تركيزه، حجم العبوة، رقم الطبخة.
- طبيعة الخلل.
- الاجراء الذي سيتخذ ومدى الاسراع في تنفيذه.
- تسجيل مدى النجاح والقدرة في عملية الاسترجاع.
- اصدار التقرير النهائي الذي يتضمن التوفيق بين الكمية المباعة والكمية المسترجعة.

## **7.7. إسترجاع المُنتَج والتدابير لتقليل المَخاطر المُحتملة**

**7.7.1.** ينبغي وجود إجراءات مكتوبة لتنظيم عملية الإسترجاع وتدابير الحد من المخاطر وتحديثها عند الضرورة.

**7.7.2.** بعد تسويق المنتج يجب إعتبار أي وقف لتوزيع المنتج نتيجةً لعييب في نوعيته هو إسترجاع (هذا الحكم لا ينطبق على سحب لعينات المنتج من نظام التوزيع لتسهيل عملية التّحقيق المتعلقة بوجود عيب في النوعية).

**7.7.3.** يجب تنفيذ الإسترجاع بطريقة سريعة وفي أي وقت. وفي بعض الحالات، يمكن أن يكون الإسترجاع حماية للصحة العامة قبل تحديد السبب.

**7.7.4.** سجلات توزيع المنتج يجب أن تكون متاحة للأشخاص المسؤولين عن الإسترجاع ويجب أن تحتوي على معلومات كافية عن الموزعين (العنوان ورقم الهاتف أثناء وخارج ساعات العمل والطبخة والكميات) حتى في حالة المنتجات المصدرة والعينات المجانية من الأدوية.

**7.7.5.** يجب أن يحدّد مستوى الإسترداد في نظام التوزيع بالتشاور مع وزارة الصحة العامة، مع مراعاة المخاطر المحتملة على الصحة العامة والآثار المرتبطة بهذا الاستدعاء.

**7.7.6.** يجب إبلاغ وزارة الصحة العامة مسبقاً عن أي نية لسحب المنتج.

**7.7.7.** المشاكل الخطيرة للغاية (على سبيل المثال تلك التي يمكن أن يكون لها تأثير خطير على الصحة العامة) يجب اتخاذ إجراءات سريعة للحد من المخاطر (على سبيل المثال سحب منتج) من المحتمل أن تؤخذ قبل إبلاغ وزارة الصحة العامة. جميع الإجراءات يجب أن تنفّذ بالاتفاق مع وزارة الصحة العامة.

**7.7.8.** عندما يتعلّق الإسترجاع بالعديد من البلدان، يجب أن تؤخذ الإجراءات الخاصة لكل بلد في الإعتبار. وفي هذه الحالة، ينبغي مناقشة تدابير الحد من المخاطر مع وزارة الصحة العامة. حسب نوعية الدواء يجب أن يؤخذ بالإعتبار فقدان الدواء من الأسواق دون وجود دواء بديل لنفس العلاج.

- 7.7.9.** ينبغي تحديد المنتجات المسترجعة وتخزينها بشكل منفصل في منطقة آمنة بانتظار اتخاذ قرار بشأن مصيرها. يجب توثيق سجلات الطّبّخات المسترجعة. ينبغي توثيق التّبرير لأي قرار بإعادة المنتج ومناقشته مع وزارة الصّحة العامّة.
- 7.7.10.** يجب أن يتمّ تسجيل إجراء الاستدعاء حتّى إكماله، وينبغي إعداد تقرير نهائي للكميّات الموزّعة والمستردّة من المنتجات.
- 7.7.11.** ينبغي تقييم فعالية ترتيبات الإسترجاع بشكل دوري للتأكد من أنّها لا تزال موثوقة ومناسبة. يجب أن تنفّذ هذه التقييمات أثناء وخارج ساعات العمل، وينبغي النّظر في الحاجة لعمليات المحاكاة<sup>57</sup>. ينبغي توثيق هذا التّقييم.
- 7.7.12.** يمكن اعتماد تدابير للحدّ من المخاطر المرتبطة بعيوب الجودة، مثل إنذار المهنيين الصّحّيين بعدم استخدام طبخة دواء قد تكون غير صالحة<sup>58</sup>. هذه الحالات يجب النّظر فيها على أساس كلّ حالة على حدة وتحث إشراف وزارة الصّحة العامّة.

## 8. الفصل الثامن – التفتيش الذاتي

إن الغرض من التفتيش الذاتي هو المراجعة المستمرة لمدى تطبيق المصنعين لأصول التصنيع الجيد وتصمم برامج التفتيش الذاتي على نحو يؤدي الى مراقبة أي نواقص في تطبيق أصول التصنيع الجيد والتقدم بالتوصيات الضرورية لتصويبها.

### 8.1. نقاط تتعلق بالتفتيش الذاتي:

يجب صياغة تعليمات مكتوبة للتفتيش الذاتي تضع حداً أدنى من المعايير المتجانسة للمتطلبات وقد تحوي تلك التعليمات على نصوص لمتطلبات أصول التصنيع الجيد يشمل في أقله النقاط التالية:

8.1.1. الجهاز البشري (الموظفين).

8.1.2. المباني

8.1.3. نظام الصيانة

8.1.4. تخزين المواد الأولية والمستحضرات الجاهزة

8.1.5. المعدات

8.1.6. الإنتاج والرقابة أثناء التصنيع

8.1.7. مراقبة الجودة

8.1.8. التوثيق

8.1.9. الشؤون الصحية

8.1.10. التثبيت وإعادة التثبيت

8.1.11. معايرة الأجهزة ونظام القياس

8.1.12. طرق استرجاع المستحضرات

8.1.13. إدارة الشكاوى

8.1.14. مراقبة اللواصق

8.1.15. نتائج التفتيش الذاتي السابقة والخطوات المتخذة للتصحيح

### 8.2. فريق التفتيش الذاتي:

يجب أن تعين الإدارة فريقاً للتفتيش الذاتي من المستشارين المحليين، المتميزين بالخبرة في مجال عملهم وذوي إطلاع على أصول التصنيع الجيد. ويجري تعيين أعضاء الفريق من داخل الشركة أو من خارجها.

### 8.3. تكرار التفتيش الذاتي:

يعتمد تكرار التفتيش الذاتي على مدى حاجة الشركة. فالتفتيش الذاتي قد يجري بصورة جزئية (في خط الإنتاج، أو في أقسام لخدمات أو في طرق مراقبة الجودة، وما شابه ذلك)، أن تفتيشاً ذاتياً كاملاً يجب أن يجري مرة في كل عام.

### 8.4. تقارير التفتيش الذاتي:

يجب إعداد تقرير عند الانتهاء من التفتيش الذاتي يتضمن:

8.4.1. نتائج التفتيش الذاتي

8.4.2. التقييم والخلاصة

8.4.3. التوصيات بالإجراءات التصحيحية

## 8.5. التدقيق النوعي<sup>93</sup>:

يتكون التدقيق النوعي من اختبار وتقييم لجميع عناصر نظام الجودة (أو بعض منها) بقصد تحسين ذلك النظام ويقوم به عادة مختصون مستقلون من خارج الشركة أو فريق تعينه الإدارة.

## 9. الفصل التاسع – الأنشطة للإستعانة بمصادر خارجية

إن الإنتاج والتحليل عن طريق التعاقد يجب تحديدهما تحديداً دقيقاً، والاتفاق بشأنهما، واتخاذ الخطوات الرقابية لتجنب أي خلاف قد يحصل بشأن أي مستحضر أو إنجاز عمل، أو تحليل ذي نوعية غير مقبولة. ويجب أن يكون هناك عقد مدون بين مانح العقد ومنفذه، يعين بوضوح واجبات كل فريق، وينص دون إبهام على الطريقة التي يقوم فيها الشخص المخول بمسئوليته الكاملة في إطلاق كل تشغيل مستحضر للبيع أو في إصدار شهادة تحليل.

### 9.1. عموميات:

9.1.1. جميع الترتيبات المتعلقة بالتصنيع والتحليل عن طريق التعاقد، بما فيها أي تغييرات مقترحة في النواحي الفنية أو غيرها، يجب أن تكون مطابقة لشهادة تسجيل المستحضر موضع البحث.

9.1.2. يجب وضع عقد مدون يشمل التصنيع و/أو التحليل الذي يجري ترتيبه بموجب العقد، وكذلك أي ترتيبات فنية تتعلق بهذا الشأن.

9.1.3. يجب أن يجيز العقد لمانح العقد التدقيق على التسهيلات الموجودة لدى منفذ العقد بما في ذلك المباني والأجهزة وطرق التصنيع والتحليل.

9.1.4. في حالة التحليل عن طريق التعاقد فإن الموافقة النهائية لإطلاق المستحضر يجب أن تكون من قبل الصيدلي المسؤول عن ضمان الجودة فقط.

9.1.5. ينبغي أن يشمل العقد المكتوب أنشطة الإستعانة بالمصادر الخارجية والمنتجات أو العمليات المتصلة والأحكام التقنيّة الملحقه بها.

9.1.6. جميع الخطوات المتعلقة بأنشطة الإستعانة، بما في ذلك أي اقتراح تعديلات تقنيّة أو غيرها من الأحكام، يجب أن تكون وفقاً للإتفاق وملف تسجيل الدواء في وزارة الصحة العامة.

9.1.7. عندما يكون صاحب تسجيل الدواء والشركة المصنعة مختلفين، يجب أن تكون تدابير مناسبة مع مراعاة المبادئ الموضحة في هذا الفصل.

### 9.2. مانع العقد:

9.2.1. إن مانح العقد مسؤول عن تقدير ما لدى منفذ العقد من قدرة على القيام بالعمل أو إجراء الفحوص المطلوبة بنجاح، والتأكيد من خلال العقد بأن جميع مبادئ أصول التصنيع الجيد قد تم إتباعها.

9.2.2. يجب على مانح العقد أن يزود منفذ العقد بجميع المعلومات الضرورية لتنفيذ العمليات المتفق عليها بالعقد بدقة طبقاً لملف تسجيل الدواء في وزارة الصحة العامة، ولأي متطلبات قانونية أخرى. ويجب عليه أن يتأكد بأن منفذ العقد يعي تماماً جميع المشكلات ذات العلاقة بالمستحضر، أو بالعمل، أو بالفحص والتي قد تعرض المباني، أو المعدات، أو الموظفين، أو غير ذلك من مواد أو مستحضرات للخطر.

9.2.3. يجب على مانح العقد أن يضمن أن جميع المستحضرات المصنعة والمواد التي يقدمها منفذ العقد مطابقة للمواصفات المحددة لها.

### 9.3. صاحب الطلب:

9.3.1. يجب على نظام جودة الدواء لصاحب الطلب مراقبة ومتابعة الأنشطة خارج المصنع وعلى مسؤوليته. وينبغي أن تشمل على مبادئ إدارة مخاطر الجودة .

9.3.2. قبل الاستعانة بالمصدر الخارجي، يجب تقييم المشروعية، القدرة والكفاءة المستعان بهما لتنفيذ المهام. على مسؤوليّة صاحب الطلب التّأكد، من خلال الإتفاق، بأن أصول التصنيع الجيد للأدوية مطبّق.

9.3.3. يجب توفير جميع المعلومات والمعرفة الضرورية لحسن سير العمليات بموجب العقد وفقاً للنظام الأساسي و سجلّ تسجيل الدواء المصنّع. تأكد صاحب الطلب من أنّ التعاقد للتّنفيد على علم تامّ بجميع المشاكل المرتبطة بالمنتج أو العمل الذي يمكن أن يشكل خطراً على مبانيه، المعدات، والموظفين أو مكونات أو منتجات أخرى.

9.3.4. على صاحب الطلب رصد وتقييم أداء المنفّذ فضلاً عن تحديد وتنفيذ أي إجراء لتحسينات ضروريّة.

**9.3.5.** صاحب الطلب مسؤول عن مراجعة وتقييم السجلات والنتائج المتصلة بالإستعانة. كما يجب على صاحب الطلب التأكد أنّ الإنتاج نفذ حسب أصول التصنيع الجيد للأدوية ومواصفات تسجيل الدواء.

## **9.4. منفذ العقد:**

**9.4.1.** يجب أن يكون لدى منفذ العقد أبنية ومعدات كافية، ولديه من المعرفة والخبرة والجهاز البشري الكفوء ما يؤهله لتنفيذ العمل الذي يطلبه مانح العقد، حسب المواصفات المطلوبة. فالتصنيع عن طريق التعاقد لا يقوم به.

**9.4.2.** لا يجوز لمنفذ العقد إحالة أي جزء من العمل الذي يعهد إليه بموجب العقد الى فريق ثالث دون أن يقيم مانح العقد الترتيبات المنجزة ويوافق عليها. ويجب أن تضمن تلك الترتيبات المتفق عليها بين منفذ العقد وأي فريق ثالث إتاحة المعلومات التصنيعية والتحليلية بالطريقة ذاتها المتفق عليها بين مانح العقد الأصيل ومنفذ العقد.

**9.4.3.** يجب أن يتمتع منفذ العقد عن القيام بأي نشاط قد يؤثر تأثيراً سلبياً في نوعية المستحضر المصنع و/أو الذي يجري تحليله لصالح مانح العقد سوى شركة تحمل إجازة بالتصنيع.

**9.4.4.** ينسب سبب على المنفذ أن يكون قادراً على تنفيذ العمل، على سبيل ، يجب أن يكون لديه المباني، المعدات، المعرفة والخبرة ذات الصلة، فضلاً عن موظفين أكفاء.

**9.4.5.** يجب على المنفذ أن يضمن جميع المنتجات والمكونات والمعرفة التي عهدها بها إليه.

**9.4.6.** يجب عدم تعاقد المنفذ مع طرف ثالث لتنفيذ كل أو جزء من العمل الذي عهد إليه بالعقد دون الموافقة المسبقة من قبل صاحب الأمر. يجب أن تكفل الترتيبات بين المنفذ وأي طرف ثالث أنّ المعلومات والمعرفة بما في ذلك التقييمات المتعلقة بقدرة الطرف الثالث متوفرة بنفس الطريقة بين صاحب الأمر والمتعاقد.

**9.4.7.** يجب على المنفذ عدم إجراء تغييرات خارج شروط العقد التي قد تؤثر سلباً على النوعية من الإستعانة بمصادر خارجية لأنشطة صاحب الأمر.

**9.4.8.** يخضع المنفذ للتفتيش من قبل السلطات المختصة حتى إذا كان ينفذ أعمالاً مخبرية.

## **9.5. العقد:**

**9.5.1.** يجب صياغة عقد بين مانح العقد ومنفذ العقد لتحديد بموجبه المسؤوليات الخاصة بكل منهما والمتعلقة بتصنيع المستحضر ومراقبته. وأما الأمور الفنية من العقد فيجب أن يصيغها أناس أكفاء ذوي معرفة كافية بالتقنية الصيدلانية، والتحليل، وأصول التصنيع الجيد. ويجب أن تتم جميع ترتيبات الإنتاج والتحليل طبقاً لتسجيل الدواء في وزارة الصحة العامة وأن يتفق عليها الفريقان.

**9.5.2.** يجب أن يحدد العقد الطريقة التي يضمن بها الشخص المخول بإجازة التشغيل للبيع إن كل تشغيله قد جرى تصنيعها ومعاينتها من أجل تحديد مدى مطابقتها لشهادة التسجيل.

**9.5.3.** يجب أن يبين العقد بوضوح من المسؤول عن شراء المواد وفحصها وإجازتها، وعن القيام بالإنتاج ومراقبة الجودة، بما في ذلك الرقابة أثناء التصنيع، وكذلك المسؤول عن سحب العينات والتحليل. وفي حال التحليل عن طريق التعاقد، يجب أن ينص في العقد إن كان على منفذ العقد أن يجري سحب العينات في الأبنية التي يتم فيها التصنيع أم لا.

**9.5.4.** يجب أن يحتفظ مانح العقد بسجلات التصنيع والتحليل وسجلات التوزيع، والعينات المرجعية، أو أن تكون متاحة لإطلاعهم. وكذلك فإن أي سجلات تتعلق بتقييم جودة المستحضر، في حال حدوث شكوى أو الشك بوجود خلل في الجودة، يجب أن تكون متاحة لمانح العقد، وأن تكون مذكورة ضمن إجراءات استرجاع المستحضرات لدى مانح العقد.

**9.5.5.** يجب أن يتناول العقد المواد الأولية، والمستحضرات النصف مصنعة والكمية المنتجة والمنتج النهائي. كذلك يجب أن يصف

معالجة المعلومات، إذا أظهر التحليل عن طريق التعاقد أن المستحضر الذي جرى فحصه يجب أن يرفض.

**9.5.6.** يجب إنشاء عقد بين الطالب والمنفذ يحدد مسؤوليات كل منهما. الجوانب التقنية للعقد يجب أن تحدد من قبل إختصاصيين مع الأخذ بالعلم أصول التصنيع الجيد للأدوية. يجب أن تكون جميع الأحكام المتعلقة بأنشطة الإستعانة وفقاً لسجل تسجيل الدواء موافق عليها من الطرفين.

**9.5.7.** ينبغي أن يحدد العقد بوضوح تنفيذ كل خطوة من العملية، مثلاً، إدارة المعرفة ونقل التكنولوجيا، قبول المواد، التعاقد، نوعية وشراء المكونات والتحليل والإفراج عن المكونات والإنتاج ومراقبة الجودة (بما في ذلك عناصر التحكم في العملية وأخذ العينات والتحليل).

**9.5.8.** كافة السجلات، على سبيل المثال تلك المتعلقة بالإنتاج والتحليل والتوزيع كما أنّ العينات المرجعية ينبغي الاحتفاظ بها من قبل صادر الأمر. يجب أن يكون أي تسجيل بشأن تقييم نوعية المنتج، في حالة الشكوى أو خلل مشبوه أو في التحقيق في اشتباه وجود منتجات مزيفة، موجوداً ومدوناً في الإجراءات الخاصة بصاحب الطلب.

**9.5.9.** يجب على العقد أن يسمح لصاحب الطلب مراقبة أنشطة المنفذ.

# 1. الملحق رقم (1) – تصنيع المُستحضرات الطَّبَّية المُعقَّمة

## 1.1. المبدأ:

هناك متطلبات خاصة لتصنيع المستحضرات الطبية المعقمة وذلك لتقليل احتمالات التلوث الجرثومي أو التلوث بالجزيئات الدقيقة والبايوجين. إن تطبيق هذه المتطلبات يعتمد على مهارة وتدريب وطرق التعامل التي يتبناها موظفو المصنع. إن تحقيق الجودة يعتبر بحد ذاته مهماً وهذا النوع من التصنيع يجب أن يجرى وفق طرق مقيمة ودقيقة للتنفيذ. إن الاعتماد على تحقيق التعقيم وأية مواصفات نوعية يجب أن لا يتمثل فقط في اختبار المنتج النهائي بل يجب أن يشمل كل مراحل الإنتاج.

ملاحظة: إن هذا الدليل لا يقدم طرق مفصلة للتأكد من أن الهواء خال من الجزيئات والجراثيم وهذا ينطبق أيضا على السطوح وفي هذا الصدد فلقد أشير إلى مراجع مثل المواصفات القياسية الدولية.

## 1.2. الأمور العامة

1.2.1. يجب إجراء عملية تصنيع المستحضرات المعقمة في مواقع معقمة يتم الدخول إليها من قبل الموظفين من خلال مغلق هوائي، وهذا يشمل أيضا عملية إدخال المواد إلى تلك المواقع. يجب أن تتصف المواقع المعقمة بدرجة عالية من النظافة حيث يتم تهويتها بإدخال الهواء خلال مجموعة من الفلاتر عالية الكفاءة.

1.2.2. إن كافة عمليات التحضير للمواد وتحضير المنتج وتعبئته وتعقيمه يجب أن تجري في غرف منفصلة داخل الموقع المعقم . عمليات الإنتاج تنقسم إلى نوعين:

• القسم الأول الدواء الذي يعقم بعد توضييه.

• القسم الثاني الدواء الذي يحضر بالجزء او بالكامل بطريقة معقمة.

1.2.3. إن المواقع المعقمة التي يتم فيها إنتاج المستحضرات المعقمة يجب أن تصنف حسب ما تقتضيه مواصفات البيئة. إن ظل عملية من عمليات التصنيع تحتاج إلى درجة نظافة بيئية معينة وذلك للتقليل من احتمالات التلوث الجزيئي والجرثومي للمنتج أو للمواد التي يتم تداولها داخل ذلك الموقع. ولأجل تطبيق الظروف المطلوبة تصمم هذه المواقع بطريقة تؤمن وجود الدرجة المطلوبة في نظافة الهواء الواصل إلى الموقع المهيأ للإنتاج وبضمنه الأجهزة المهيأة للعمل بوجود عمال المصنع.

1.2.4. من أجل تلبية الشّروط المطلوبة "خلال العمل"<sup>10</sup>، ينبغي تصميم هذه المناطق لتحقيق مستويات محدّدة من نظافة الهواء في حالة "خلال التوقّف"<sup>12</sup>. "خلال التوقّف" هي الحالة حيث مواقع التّصنيع جاهزة ومعدّات الإنتاج في مكانها من دون وجود العمّال. الحالة "خلال العمل" هي الحالة حيث تعمل فيها المعدّات وفقاً لوضع تشغيلها بحضور العدد المقرّر من العمال. يجب تحديد حالات "خلال العمل" و "خلال التوقّف" لكلّ منطقة ذات جَوّ مراقب.

1.2.5. للقيام بتصنيع المستحضرات الطبية المعقمة هناك 4 درجات لتعقيم ونظافة الموقع:

• الدرجة (أ) (A) وتطلق على المنطقة التي تجري فيها عمليات تحضير المنتج الأكثر عرضة للتلوث<sup>96</sup> على سبيل المثال منطقة تعبئة الأمبولات والقناني الزجاجية المفتوحة والوصلات المعقمة، ولمجابهة مثل هذه الظروف فلقد استخدمت منظومات ذات تيار هوائي معزول، هذه المنظومات توفر تياراً هوائياً معقماً بسرعة 0.45 متر/ثانية (± 20%) في منظومة موقع العمل.

• الدرجة (ب) (B) لأغراض التحضير المعقم والتعبئة وهذا يشكل البيئة التي تحيط أو تتواجد فيها منظومات الدرجة (A).

• الدرجتان (ج ، د) (D,C) تطلق على المناطق النظيفة التي تجرى فيها مراحل أقل تعرضاً للتلوث أثناء تصنيع المستحضرات المعقمة الجدول التالي يوضح التصنيف الذي يعتمد على كمية الجزيئات الدقيقة المصاحبة للهواء في المناطق ذات الدرجات المختلفة والمذكورة سلفاً.

Table 1 مواصفات المناطق الهوائية

الدرجة	الموقع قبل التصنيع <sup>97</sup>		الموقع أثناء التصنيع	
	أعلى ما يسمح به من الجزيئات الدقيقة في للهواء في المتر المكعب الواحد			
	0.5 µm	5 µm	0.5 µm	5 µm
A	3 500	0	3 500	0
B	3 500	0	350 000	2 000
C	350 000	2 000	3 500 000	20 000
D	3 500 000	20 000	غير محدد	غير محدد

### ملاحظات

- لغرض الوصول إلى درجات الهواء (أ) ، (ب) ، (ج) يجب أن تكون تغيرات الهواء متعلقة بحجم الحجرة والأجهزة والعمال المتواجدين . يجب أن تزود منظومة الهواء بالفلتر المناسبة مثل HEPA98 للدرجات (أ) ، (ب) ، (ج)
- إن المواصفة المعطاة إلى أعلى ما هو مسموح به من جزيئات دقيقة في الموقع قبل التصنيع او اثناؤه يتلاءم مع ما أوصت به وكالة الغذاء والدواء الأمريكية FDA في مواصفاتها المرقمة E 209 ومواصفة المنظمة الدولية للمقاييس ISO.

Table2

100 , M 3.5 , ISO5	الدرجات (أ ، ب) يعبر عنها بواحد من الرموز
10 000 , M 5.5 , ISO7	الدرجة (ج) يعبر عنها بواحد من الرموز
100 000 , M6.5 , ISO8	الدرجة (د) يعبر عنها بواحد من الرموز

الأمثلة عن العمليات التي تجرى في مختلف الدرجات المذكورة قد شرحت في الجدول المدون أدناه>

Table3

الدرجة	أمثلة عن العمليات التي تجرى على المستحضرات المعقمة	أمثلة عن عمليات تحضير المستحضرات الخالية من الجراثيم
A	تعينة المستحضرات عندما تكون معرضة بصورة غير اعتيادية للتلوث	التحضير الخالي من الجراثيم والتعبئة
B	تحضير السوائل عندما تتعرض بصورة غير اعتيادية للتلوث وهذا يشمل تعبئة المستحضرات	تحضير المحاليل التي ستشرح
C	تحضير المحاليل ومكونات التعبئة	تداول المكونات قبل عملية الغسل

في حالة الجزيئات الدقيقة المذكورة في الجدول السابق في الموقع قبل التصنيع يجب أن تتحقق بعد تنظيف وتطهير تجري في غضون 15 - 20 دقيقة. يجب أن تتحقق المواصفة الخاصة بالجزيئات الدقيقة درجة (أ) المذكورة في الموقع قبل التصنيع المحيط بالمنتج عندما يكون متعرضا بصورة مفتوحة. من المسلم به أن تحقيق هذه المواصفة لا يمكن أن يتم وذلك لاحتمال تكوين جزيئات أو رذاذ من المنتج ذاته.

1.2.6. يجب أن تستمر الرقابة على هذه المواقع عندما تكون في حالة التصنيع وذلك للسيطرة على درجات النظافة حيث تكون الجزيئات الدقيقة مؤشراً لها.

1.2.7. يجب أن تكون الرقابة مستمرة في العمليات التي تجرى في مناطق مطهرة وأن يكون ذلك باستخدام الأطباق الزرعية المستقبلية للجزيئات المتطايرة وباستخدام طريقة جمع العينات من الهواء وكذلك النماذج التي تجمع بواسطة المسحات التي تجمع من على السطوح. يجب أن لا تتقاطع الطرق المستخدمة في أخذ العينات المذكورة أعلاه مع العمليات الإنتاجية الجارية في الموقع. يجب الأخذ في الاعتبار أن النتائج التي تستحصل من طرق أخذ العينات أعلاه ستراجع عند النظر في وثائق الطبخة لقبولها. بالإضافة إلى ما تقدم يجب فحص السطوح والعمال بعد كل عملية تصنيع.

Table 4 الحدود المقبولة للتلوث الجرثومي:

الحدود المقبولة للتلوث الجرثومي				
Classe	Echantillon d'air <sup>99</sup> ufc /m <sup>3</sup>	Boîte de pétri <sup>100</sup> (diam 90 mm) ufc /4heures	Géloses de Contact <sup>101</sup> (diam 50 mm) ufc /plaque	Empreintes de gant 5 doigts <sup>102</sup> ufc /gant
IA	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

ملاحظة:

- هذه القيم تمثل المعدل الوسطي.
  - الأطباق المعرضة لبيئة الموقع لمدة تقل عن 4 ساعات.
- 1.2.8. يشيخس يجب أن تهباً الإستعدادات المناسبة ويتم اتخاذ القرار السريع عند الكشف المخبري عن الجزيئات الدقيقة والجراثيم إذا تجاوزت الأخيرة الحد المسموح به حيث يجب أن يتوفر سياق عملي لتصحيح الوضع.

### 1.3. التقنية المستخدمة في فصل المواقع المعقمة:

- 1.3.1. إن استخدام التقنية الصحيحة في فصل المواقع المعقمة يهدف إلى تقليل تدخل العامل البشري في مواقع التصنيع مما يؤدي إلى انخفاض واضح في احتمال التلوث الجرثومي في المستحضرات المصنعة في ظروف معقمة هناك أكثر من تصميم مناسب لوسائل الفصل والانتقال. إن الموقع المفصول والبيئة المحيطة يجب أن يصمم بطريقة تساعد على توفير الجودة المطلوبة من الهواء. يجب أن تنشأ الفواصل من مواد مختلفة غير قابلة للتلف والتسريب. إن وسائل الانتقال تختلف فهناك تصميم بمدخل واحد إلى آخر بمدخلين أو إلى منظومات مغلقة وبظروف ووسائل إنتاج معقمة.
- 1.3.2. إن انتقال المواد من وإلى الوحدة الإنتاجية يشكل أهم أسباب ومصادر التلوث. يجب ان تجرى عمليات التصنيع ذات الطبيعة التعرضية العالية في موقع مفصول ومن الممكن عدم وجود منظومة الهواء الموجه.
- 1.3.3. إن صنف الهواء الضروري للبيئة المحيطة يعتمد على تصميم الموقع المفصول واستخداماته. يجب أن يكون الموقع تحت الرقابة كما يجب أن تكون درجة التعقيم من الدرجة (د) على أقل تقدير.
- 1.3.4. إن استخدام المواقع المفصلة يتم عادة بعد التثبيت المناسب لها. يجب أن يأخذ التثبيت في حساباته كل العناصر المؤثرة على سبيل المثال نوعية الهواء داخل وخارج الموقع المفصول وكذلك تعقيم الموقع المفصول وعملية الانتقال من وإلى الموقع وكفاءة طريقة الفصل.
- 1.3.5. يجب إجراء الرقابة بصورة روتينية وهذا يشمل اختبار التسرب الممكن حدوثه في الموقع المفصول واستخدام المنظومة التي يمكن إجراء العمل فيها عن طريق فتحات تسمح باستخدام اليدين بعد وضع القفازات 104 وتمتد اليدين بمساعدة وصلة تمكن من العمل داخل الصندوق 105 الذي يكون شفافاً عادة.

## 1.4 تقنية النفخ – التعبئة – الغلق المحكم:

- 1.4.1 هذه عبارة عن وحدات طورت لإتمام إنتاج اوعية من البلاستيك تملأ ومن ثم تختتم في آن واحد بواسطة جهاز أوتوماتيكي. إن أجهزة النفخ-التعبئة-الغلق المحكمة والمستخدمه في الإنتاج المعقم مجهزة بمنظومة هواء من الدرجة(أ) والذي يمكن نصبه في بيئة من الدرجة (ج) على الأقل مع وجوب استخدام نوع من الملابس خاص بمواقع من درجة (أ/ ب). يجب أن تتلاءم البيئة مع الحدود المقبولة فقط في الوضع الخالي من أي إنتاج ومع الحدود المقبولة فقط في حالة الإنتاج. يجب أن يستخدم جهاز النفخ-التعبئة-الغلق المحكم في إنتاج المستحضرات التي تكون معقمة في صيغتها النهائية وأن يتم وضعها على الأقل في بيئة من الدرجة (د).
- 1.4.2 يجب أن يركز الانتباه على الأمور المدونة أدناه في حالة استخدام هذه التقنية الخاصة:
- 1.4.3 تصميم الأجهزة وتحديد الجودة والتثبيت وطرق النظافة والتعقيم في المواقع التي تتطلب توفر هذه المقومات وبيئة الغرفة النظيفة حيث تتواجد الأجهزة.
- 1.4.4 تشمل أيضا تدريب العاملين والملابس وطريقة الدخول إلى المناطق الحساسة حيث تتواجد الأجهزة وتشمل كذلك أية منطقة معقمة قبل البدء بالتعبئة.

## 1.5 المستحضرات المعقمة بعد تعبئتها:

- 1.5.1 يجب تحضير اغلبية الإنتاج في موقع من درجة (د) وذلك لغرض التقليل من التعرض للتلوث بالجزيئات الدقيقة والجرثومي والتي يمكن في حالة وجودها أن يتم ترشيحها وتعقيمها.
- 1.5.2 يكون المنتج معرضا بصورة كبيرة للتلوث الجرثومي في الحالات التالية:
- إذا كانت طبيعة المنتج تساعد على النمو الجرثومي.
  - إذا بقي المنتج لفترة طويلة قبل تعقيمه.
  - إذا كانت ضرورة الإنتاج تفرض تحضيره في أوعية مفتوحة.
  - يجب أن يتم التحضير في هذه الحالات في بيئة من درجة (ج).
- 1.5.3 يكون المنتج بحالة تعرض غير اعتيادي للتلوث من البيئة المحيطة في الحالات التالية:
- تكون عملية التعبئة بطيئة.
  - تكون الاوعية ذات فتحات واسعة.
  - إذا تعرضت تلك الاوعية لأكثر من بضعة ثواني قبل الغلق المحكم.
- 1.5.4 يجب في هذه الحالات إجراء التعبئة في موقع بدرجة (أ) ومحاطة ببيئة من نوع (ج) على الأقل. إن تحضير وتعبئة المراهم والكريمات والمعلقات والمستحلبات يجب أن يتم في بيئة من نوع (ج) على الأقل قبل إجراء التعقيم النهائي.

## 1.6 التحضير المعقم :

- 1.6.1 يجب أن يتم استخدام المكونات بعد غسلها في بيئة من درجة (د) على الأقل إلا إذا تم تعقيمها أو ترشيحها من خلال مرشح قادر على فصل الجراثيم في نهاية العملية الإنتاجية وهذا الجزء يمكن إنجازه في بيئة (أ) محاطة ببيئة من نوع (ب) .
- 1.6.2 إن تحضير المحاليل التي يجب أن تعقم بالترشيح أثناء العملية الإنتاجية يجب أن يتم في بيئة من نوع (ج) وفي حالة عدم تعقيمها بالترشيح يجب أن يكون التحضير في بيئة من نوع (أ) أو محاطة ببيئة من نوع (ب) . اما بالنسبة للحالة التي يتطلب فيها الإنتاج نقل وإدخال العبوات الحاوية للمنتج والتي تكون أعطيبتها مغلقة ويجوز إتمام ذلك في بيئة من نوع (ب).
- 1.6.3 إن تحضير وتعبئة المستحضرات المعقمة من الدهون والمراهم والمعلقات والمستحلبات يجب أن يتم في بيئة من نوع (أ) محاطة ببيئة من نوع (ب) وعلى الأخص عندما يكون المنتج مفتوحا أو معرضا للجو المحيط وفي حالة عدم ترشيحه.

## 1.7 الموظفون

- 1.7.1 يستعان بأقل عدد ممكن من الموظفين في المناطق المعقمة وعلى الأخص أثناء عملية الإنتاج المعقم. يجب إجراء مراقبة الجودة من خارج المنطقة أو المواقع المعقمة قدر المستطاع.

- 1.7.2. يجب أن يتلقى كل الموظفين (وبعضهم عمال الصيانة) العاملين في المواقع المعقمة تدريباً متواصلًا في الأمور ذات العلاقة بأصول التصنيع الجيد للمنتجات المعقمة. هذا التدريب يجب أن يتضمن مفهوم نظافة البيئة ودروساً أساسية في علم الأحياء الدقيقة عندما تفرض الحاجة أن يتوجه الموظفون غير المدربين للعمل في المواقع النظيفة والمعقمة (مثل الموظفين الذين يعملون في البناء والصيانة الخارجية)\* يجب أن تتخذ الإجراءات الوقائية في الإشراف عليهم وتوجيههم.
- 1.7.3. يجب أن يتفادى الموظفون الذين يعملون في المواد والأنسجة الحيوانية أو في اختبارات الأحياء الدقيقة دخول الموقع الإنتاجي المعقم. وفي حالة الحاجة إلى دخولهم يجب تطبيق والتزام الطرق الدقيقة.
- 1.7.4. يجب أن يتمتع الموظفون العاملون في المناطق النظيفة والمعقمة بمستوى عالٍ من الالتزام بقواعد النظافة والرعاية الصحية، يجب أن ينبه العاملون في تصنيع المستحضرات المعقمة بالتبليغ عن أية حالة يمكن أن تؤدي إلى تراكم أعداد أو أنواع غير عادية من الملوثات، والكشف الدوري على هذه الحالات يعتبر مطلباً أساسياً. يجب أن تتخذ الإجراءات المناسبة في حالة الموظفين الذين يؤدي تواجدهم إلى تلوث الموقع المعقم وأن يكون صاحب القرار مؤهلاً لتقييم هذه الحالات.
- 1.7.5. يجب الالتزام بطرق مكتوبة لوصف الإجراءات التي تتخذ في حالة تبديل الملابس والغسل وذلك لتقليل من احتمال تلوث الملابس الخاصة بالمنطقة المعقمة والتي ستؤدي بالتالي إلى تلوث المنطقة المعقمة.
- 1.7.6. يجب عدم إدخال ساعات المعصم أو عدة الزينة إلى المنطقة المعقمة.
- 1.7.7. يجب أن تكون ملابس المنطقة المعقمة مناسبة ومن النوع المستخدم في مواقع الإنتاج المعقمة ويجب ارتداؤها بطريقة تمنع تلوث المنتج، وأنواع هذه الملابس كالتالي:
- 1.7.8. النوع (د): يجب تغطية شعر الرأس واللحية وارتداء الزي الواقي والأحذية أو أغطية الأحذية المناسبة. تتخذ الإجراءات المناسبة لتفادي أي تلوث ممكن انتقاله من الخارج إلى الداخل.
- 1.7.9. النوع (ج) يجب تغطية شعر الرأس واللحية والشوارب. يتكون الزي من قطعة واحدة أو قطعتان ويغطي الجسم حتى المعصمين مع وجود رقبة عالية وتستخدم الأحذية أو أغطية الأحذية المناسبة. يجب أن لا يؤدي الزي إلى تساقط دقائق.
- 1.7.10. النوع (أ ، ب): يجب أن يغطي الرأس بطريقة تمنع تعريض شعر الرأس واللحية والشوارب على أن يكون غطاء الرأس متصلاً مع باقي الزي، يجب ارتداء القناع الذي يمنع تطاير الرذاذ من الفم. يجب ارتداء القفازية المطاطية أو البلاستيكية المعقمة وغير الحاوية على المسحوق كما يجب ارتداء الأحذية المعقمة أو المطهرة. يجب إدخال نهايات الزي من الأسفل داخل الأحذية كما ويجب إدخال الأكمال في القفازات يجب أن تكون مادة الزي غير قابلة لتكوين دقائق يمكن أن يؤدي تساقطها إلى التلوث.
- 1.7.11. يجب عدم إدخال الملابس العادية إلى داخل حجرة التغيير التي تسبق مواقع بدرجة (ب أو ج)، يجب توفير أزياء حافظة ومعقمة أو مطهرة في كل طبخة عمل تجرى في مواقع بدرجة (أ ، ب) ويمكن استخدام تبديلة واحدة في اليوم إذا سمحت بذلك إجراءات الفحص أو النتائج المستحصلة منها. يجب أن تعقم القفازات بصورة مستمرة أثناء عمليات الإنتاج، يجب تغيير الأقفعة والقفازات على الأقل مرة في كل طبخة.
- 1.7.12. يجب أن يتم تنظيف الزي الخاص بالمواقع النظيفة بطريقة تمنع من تجمع ملوثات إضافية يمكن أن تسبب بسقوطها تلويناً. هذه الإجراءات يجب أن تكون موثقة بشكل مكتوب حتى يتم تطبيقها. إن وجود وسائل تنظيف خاصة بالمصنع يكون محبذاً. إن التنظيف غير المناسب للزي المستخدم في المناطق المعقمة يمكن أن يسبب ضرراً للألياف مما يؤدي إلى تساقط دقائق والتي يمكن بالتالي أن تلوث الموقع المعقم.

## 1.8. مناطق التصنيع

- 1.8.1. يجب أن تكون جميع الجدران في المواقع المعقمة والنظيفة في المصنع ناعمة الملمس ولا تحتوي على شروخ، وذلك لتقليل احتمالات تراكم الجزيئات والأحياء المجهرية وكذلك لأجل أن تكون عملية التنظيف والتعقيم سهلة التطبيق.
- 1.8.2. لغرض منع تراكم الغبار ولتسهيل عملية التنظيف والتعقيم يجب أن لا توجد زوائد أو أجسام ظاهرة على الجدران كما يجب اختصار عدد الرفوف والخزانات والأجهزة. يجب أن تصمم الأبواب بطريقة تسهل عملية التنظيف وفي هذه الحالة تعتبر الأبواب المنزلقة غير صالحة.
- 1.8.3. يجب أن تكون الأسقف الثانوية<sup>109</sup> محكمة بحيث تمنع التلوث الذي يمكن أن يتواجد في الفراغ الذي يقع في أعلى هذه الأسقف.
- 1.8.4. يجب أن يتم تمديد الأنابيب والفتحات والمنافذ بطريقة تمنع تكوين نتوءات وفتحات غير محكمة الغلق وسطوح خشنة يصعب تنظيفها.
- 1.8.5. يجب اختصار الأحواض والبالوعات في المواقع من درجة (أ ، ب) المستخدمة في التصنيع في ظروف معقمة في مواقع أخرى يتم إنشاء مناطق عزل هوائية ما بين الأجهزة وأحواض الغسل والبالوعات. يجب تزويد البالوعات الأرضية في المناطق المعقمة ذات الدرجة (أ ، ب) بوسائل غلق محكمة تمنع رجوع الماء.
- 1.8.6. يجب أن تصمم غرف التبديل بشكل مناطق مغلقات هوائية حيث تتجلى فائدتها عملياً بتهيئة مراحل مختلفة للتغيير ويؤدي ذلك إلى تقليل التلوث الحاصل في ملابس العمل والنتائج من الأحياء المجهرية أو الجزيئات. يجب أن يكون هناك مصدر يساعد على ضخ هواء نقي بعد ترشيحه. المرحلة الأخيرة من حجرة التغيير يجب أن تكون مطابقة في درجة النظافة للموقع الذي تؤدي إليه. إن استخدام غرف تبديل منفصلة لدخول وخروج عمال الإنتاج يكون في بعض الأحيان مفيداً ومطلوباً.
- 1.8.7. عموماً يجب أن تكون المغاسل التي تستخدم لغسل اليدين في المرحلة الأولى من غرف التبديل.
- 1.8.8. لا يجب فتح البابين الذين يتحكمان بمدخلي الحجرة العازلة (أو المغلق الهوائي) في ذات الوقت. وتستخدم لهذه الغاية منظومة تتحكم بفتح أحد البابين ومنع فتح الآخر في ذات الوقت أو يترك الأمر لاي وسيلة أخرى لتحديد الدخول والخروج.

- 1.8.9. يجب أن يوفر المصدر الهوائي المرشح حالة من الضغط الموجب وسرعة جريان للهواء بطريقة تتناسب مع المواقع المحيطة. يجب توفر فرق ضغط ما بين 10-15 باسكال.
- 1.8.10. يجب الاهتمام لحماية الموقع الذي يكون تعرضه للتلوث عاملا سلبيا من الممكن أن يؤثر على تعقيم المنتج أو مكوناته في حالة التعرض. من المحيز أن يستخدم اختلاف ضغط الهواء كعامل وقائي عندما تكون هناك حاجة لتقليله أو زيادته عندما يتم التعامل مع بعض المواد المشعة أو مواد جرثومية أو فيروسية.
- 1.8.11. إن إزالة التلوث من المواقع التصنيعية ومعالجة الهواء المطلق إلى الخارج من الموقع المعقم تشكل أمرا مطلوبا لإنجاز بعض العمليات.
- 1.8.12. يجب أن يثبت أن الاتجاهات التي يجري فيها الهواء لا تشكل خطرا للتلوث، على سبيل المثال يجب التأكد من أن التيارات الوائية لن تكون سببا في انتشار الجزيئات الدقيقة (سواء كان ذلك من العاملين أو من العملية التصنيعية أو من الأجهزة ) إلى الموقع الذي يتواجد فيه المنتج مما يسبب تلوثه.
- 1.8.13. يجب أن تتوفر منظومة تحذيرية تعمل في حالة حدوث هبوط في التغذية الهوائية، يجب توفير مقاييس ضغط تسجل الاختلافات في الضغط عندما يكون ذلك أمرا مطلوبا أي عندما يكون فرق الضغط الهوائي متطلبا بين مواقع المصنع. يجب أن تسجل هذه الفروق في الضغط بانتظام وأن يتم توثيقها.

## 1.9. الأجهزة

- 1.9.1. يجب أن لا يمر الحزام الناقل<sup>110</sup> من خلال حاجز يفصل بين موقعي (أ ، ب) وموقع آخر تكون فيه درجة التعقيم أقل ما لم يتم تعقيم الحزام الناقل بصورة دائمة (على سبيل المثال يستخدم ما يشبه بمر مخصص لتعقيم الحزام الناقل).
- 1.9.2. يجب أن يتم تصميم الأجهزة والخدمات وأن يتم تركيبها بطريقة تساعد على القيام بعمليات الصيانة والتصليح من خارج الموقع المعقم. إذا كانت هناك حاجة للتعقيم فإن ذلك يجب ألا يتم إلا بعد إكمال الأعمال الخاصة بإعادة تركيب و إنجاز خدمات الصيانة للأجهزة التي تستخدم في التصنيع.
- 1.9.3. يجب أن يتم تنظيف الموقع المعقم وتطهيره وتعقيمه بعد أن تتم الصيانة المطلوبة للأجهزة. يجب أن لا يبدأ الإنتاج إلا بعد التأكد من نظافة وتعقيم الموقع الإنتاجي.
- 1.9.4. يجب أن تصمم وتنشأ وتصان منظومة معالجة الماء وتوزيعاته بالطريقة التي تضمن مصدر للمياه ذات الجودة المطلوبة. يجب أن لا تشغل هذه المنظومة المذكورة بأسلوب يتجاوز إمكانياتها التصميمية. يجب أن يتم إنتاج الماء المستخدم للحقن ويخزن ويوزع بطريقة تمنع النمو الجرثومي ويكون ذلك من خلال إنجاز الدورة الإنتاجية بدرجة تتجاوز 70°C.
- 1.9.5. يجب أن يتم تقييم وصيانة كل الأجهزة مثل المعقمات وأجهزة الترشيح وتوزيع الهواء ومعالجة المياه وتقييمها و خزنها. ولا يتم إرجاعها إلى الدورة التصنيعية إلا بعد الحصول على الموافقة على ذلك.

## 1.10. التطهير

- 1.10.1. تتسم عملية التطهير للمواقع المعقمة بأهميتها الخاصة، حيث يجب تنظيفها وتطهيرها حسب برنامج موثق. في حالة استخدام المطهرات يجب أن يتم استخدام أكثر من نوع. تستمر الرقابة بصورة منتظمة وذلك للكشف عن تكون أية أنواع من البكتيريا المقاومة لتأثير المعقمات.
- 1.10.2. يجب أن تححص المطهرات والمنظفات ويتم خلوها من التلوث الجرثومي ويتم تخفيفها وحفظها في اوعية مغسولة سلفا، حيث يجري خزنها لفترات معينة إلا إذا كانت معقمة.
- 1.10.3. إن تعفير<sup>112</sup> المواقع النظيفة يكون مفيدا لتقليل التلوث الجرثومي في الأماكن التي يصعب الوصول إليها.

## 1.11. الإنتاج

- 1.11.1. يجب اتخاذ الحيطة لتقليل احتمال التلوث أثناء مراحل التصنيع ويشمل ذلك المراحل التي تسبق التعقيم.
- 1.11.2. يجب أن لا يتم تحضير المواد ذات الأصل الجرثومي وتعبئتها في المواقع التي تستخدم لتصنيع منتجات طبية أخرى ومع ذلك يمكن أن تتم عمليات تعبئة اللقاحات المصنعة من جراثيم مضعفة أو من مستخلصات جرثومية، بعد القضاء على فعاليتها، في المواقع التي توجد فيها منتجات طبية معقمة أخرى.
- 1.11.3. إن التصنيع المعقم يتضمن استخدام وسط غذائي<sup>113</sup> يشبه المنتج الأصلي في شكله الصيدلاني (أي إذا كان الأخير سائلا في هذه الحالة يستخدم وسط غذائي سائل<sup>114</sup>). يجب تقليد<sup>115</sup> التصنيع المعقم الروتيني الذي يستخدم فيه الوسط الغذائي بذات التفاصيل والتسلسل في الخطوات التركيبية وفي ذات الفترة الزمنية الذي يستغرقها المنتج الأصلي. يجب أن يكون عدد الاوعية التي يجري فيها هذا التثبيت كافيا وذلك لضمان نوع التثبيت. بالنسبة للطبخة الصغيرة يجب أن يكون عدد الاوعية المستخدمة مساويا على الأقل لحجم طبخة المنتج. يجب أن لا يتجاوز التلوث 0.1% بعد إجراء الفحص على الوسط الغذائي الذي استخدم في هذا التثبيت.
- 1.11.4. يجب اتخاذ الحيطة في تطبيق خطوات التصنيع بحذافيرها عند القيام بعملية التثبيت.

- 1.11.5. يجب القيام بمراقبه دورية لمصادر المياه والأجهزة التي تستخدم لمعالجته وكذلك الماء بعد المعالجة للكشف عن أي تلوث كيميائي أو بيولوجي وعلى أن تشمل المراقبة للمواد السامة التي تفرزها الأحياء المجهرية. يجب الاحتفاظ بسجلات توثيقية لنتائج الفحص ويشمل ذلك أيضاً أي إجراء كان قد اتخذ.
- 1.11.6. يجب أن تحدد الأعمال في الأماكن النظيفة وخاصة في المراحل التصنيعية بطريقة معقمة. يجب أن تكون تحركات العمال ملائمة لعدم تطاير الجزيئات الدقيقة والمكونات عند التنقلات بسرعة. يجب أن لا تكون درجة الحرارة والرطوبة عالية مما سيؤدي إلى عاقبة العاملين الذين يرتدون الزي الخاص بالمنطقة المعقمة.
- 1.11.7. يجب أن يكون التلوث في المواد الأولية بأقل درجاته، يجب أن تشمل خواص هذه المواد كل المتطلبات وبضمنها أدنى مستوى مقبول من الأحياء المجهرية عند إجراء الفحص اللازم للكشف عن ذلك.
- 1.11.8. يجب تجنب وجود الأوعية والمواد التي يمكن أن تطلق الجزيئات الدقيقة في المنطقة المعقمة.
- 1.11.9. يجب أن تتخذ الإجراءات المناسبة أينما استدعى الأمر وذلك للتقليل من تلوث المنتج بالجزيئات الدقيقة.
- 1.11.10. يجب أن يتم استخدام المكونات والأوعية والأجهزة والتي تم التأكد من نظافتها بطريقة تمنع إعادة تلوثها.
- 1.11.11. يجب أن تكون الفترة الزمنية أقل ما يمكن ما بين الغسل والتجفيف وتعقيم المكونات والأوعية والأجهزة وكذلك أيضاً ما بين التعقيم والاستخدام على أن يكون الحد الزمني المطلوب متناسبا مع ظروف الخزن.
- 1.11.12. يجب أن تكون الفترة الزمنية أقل ما يمكن بين البدء بتحضير المحلول وتعقيمه أو ترشيحه من خلال مرشح يفصل الأحياء المجهرية. يجب تحديد الحد الأعلى للزمن المطلوب لتحضير كل نوع منتج مع الأخذ بعين الاعتبار تكوين المنتج وأسلوب حفظه.
- 1.11.13. إن مراقبة التلوث بالعوامل البيولوجية يجب أن يبدأ قبل عملية التعقيم. يجب تعيين حدود التلوث بتلك العوامل قبل إجراء التعقيم وذلك يرتبط بمدى كفاءة الطريقة المستخدمة كما ويجب ان تشمل عملية الرقابة المتطلب الخاص بعد وجود البايروجين. يجب تمرير كل أنواع التحاليل وبالأخص السوائل التي تستخدم في التغذية الوريدية من خلال مرشحات قادرة على فصل العوامل الجرثومية على أن تكون عملية الترشيح هذه مباشرة قبل التعبئة.
- 1.11.14. القيام بتعقيم كل المكونات والأوعية والأجهزة المستخدمة في التصنيع المعقم قبل دخولها إلى موقع التصنيع ويكون مرورها من خلال المعقمات ذات الفتحتين والمثبتة في الجدار الفاصل ما بين الموقع المعقم و خارجه، أو بأية وسيلة متاحة بحيث تضمن الهدف وهو منع وصول التلوث إلى داخل الموقع المعقم.
- 1.11.15. تمرر الغازات الغير قابلة للإشتعال والضرورية للتصنيع من خلال مرشحات تستطيع فصل العوامل الجرثومية الملوثة.
- 1.11.16. يجب تقييم فعالية كل طريقة جديدة على أن يثبت هذا التثبيت في فترات زمنية مبرمجة وينفذ في حالة أي تغيير رئيسي يطبق على العملية التصنيعية أو الأجهزة المستخدمة.

## **1.12. التعقيم**

- 1.12.1. يجب تقييم كل عمليات التعقيم. يجب أن الانتباه بصورة خاصة عند استخدام طريقة تعقيم جديدة لم يرد ذكرها في دساتير الأدوية أو عندما تستخدم لمنتج لا يتكون من محلول مائي بسيط أو زيتي.
- 1.12.2. يجب استخدام طريقة التعقيم بالحرارة أينما كان ذلك مناسباً، وفي كل الأحوال يجب أن تكون فعالية التعقيم متناسبة مع أحكام التصنيع وتسجيل الدواء في وزارة الصحة العامة.
- 1.12.3. قبل الشروع في اعتماد طريقة تعقيم معينة يجب إثبات بمقاييس فيزيائية أو بواسطة كواشف بيولوجية<sup>117</sup> كفاءتها للمنتج وفعاليتها في إنجاز كل الظروف التعقيمية المطلوبة لكل أنواع الحاملة المعالجة. يجب إثبات كفاءة الطريقة المستخدمة في فترات زمنية مبرمجة على الأقل سنويا أو حينما تتم تغييرات رئيسية في الأجهزة. يجب توثيق النتائج في سجلات مكتوبة.
- 1.12.4. لغرض الحصول على تعقيم فعال يجب تعريض كل المواد المراد تعقيمها للوسيلة التعقيمية. أن تصميم طريقة التعقيم يجب أن يضمن التعريض الجيد للمعالجة.
- 1.12.5. يجب تقييم كل أشكال التحميل لكل العمليات التعقيمية.
- 1.12.6. يجب اعتبار الكواشف البيولوجية كطريقة مضافة لمراقبة عملية التعقيم، ويجب خزنها واستخدامها حسب إرشادات المنتج على أن يتم التأكد من نوعيتها باستخدام مقاييس معينة. يجب الاحتراز في حالة استخدام هذه الكواشف البيولوجية تفاديا لاحتمال أن تكون مصدراً للتلوث.
- 1.12.7. يجب أن تكون هناك طرق واضحة المعالم في كيفية التفريق ما بين المستحضرات التي تم تعقيمها من تلك التي لم تعقم. يجب تعريف وتعليم كل سلة أو صفيحة أو أية وسيلة تحميل مستخدمة لحمل المستحضرات أو المكونات باسم المادة ورقم طبختها وعلامة تبين أنه قد تم تعقيمها أو لم يتم. ينبغي استخدام الكواشف مثل الشريط الخاص بالأوتوكليف<sup>118</sup> أينما يكون ذلك مناسباً كتأشير لادخول الطبخة أو أجزاء الطبخة في عملية التعقيم من عدمه ومع ذلك فإن هذه الكواشف لا تعتبر دليلاً يمكن الاعتماد عليه للدلالة عن ان الطبخة اصبحت معقمة.
- 1.12.8. يجب الاحتفاظ بسجلات توثيقية للعمليات التعقيمية وتسجيل البيانات الخاصة بكل دورة تعقيم. ويكون هذا الإجراء التوثيقي مطلباً أساسياً عند إطلاق كل طبخة منتجة.

### **1.13. التعميم بالحرارة**

- 1.13.1. يجب تسجيل كل دورة تعقيم بالحرارة بشكل رسمي بياني للعلاقة ما بين الوقت ودرجة الحرارة وبمقياس يكون كبيراً وواضحاً أو يمكن اعتماد أية وسيلة أخرى مناسبة. يجب تثبيت مواقع للتحسسات الحرارية التي تستخدم لأغراض السيطرة والتسجيل وهذا التثبيت يتم تحديده أثناء عملية التثبيت ويتم التأكد عن دقة عمل هذه المتحسسات من خلال المقارنة مع متحسس حراري مستقل وقياسي حيث يوضع هذا الأخير في ذات الموقع للتحسس الحراري التجريبي المراد تقييمه.
- 1.13.2. يمكن استخدام كواشف كيميائية أو بيولوجية على أن لا تحل محل الوسائل الفيزيائية.
- 1.13.3. يجب أن يعطى الوقت الكافي كي تصل حمولة المنتج إلى درجة الحرارة المطلوبة قبل البدء بتسجيل الوقت اللازم للتعقيم. هذا الوقت المطلوب يجب أن يحدد لكل نوع طبخة يراد تعقيمها.
- 1.13.4. يجب أن تتخذ الإحتياطات اللازمة بعد الإنتهاء من مرحلة الحرارة العالية لدورة التعقيم بالحرارة كي لا تتعرض الحمولة المعقمة للتلوث أثناء التبريد. يجب أن يتم تعقيم أي سائل أو غاز يستخدم لأغراض تبريد الحمولة وإذا تبين أن هناك عبوة غير محكمة الإقفال يجب رفضها.

### **1.14. الحرارة الرطبة**

- 1.14.1. يجب استخدام عاملي الضغط ودرجة الحرارة لمراقبة الفعالية التعقيمية، في هذه الحال يجب أن يعمل المسجل الحراري باستقلالية ويجب أن يكون هناك كاشف حراري مستقل أيضاً أن يعمل والقراءة التي يسجلها هذا الأخير تقارن عادة بمسجل للرسم البياني يعمل أثناء فترة التعقيم. في حال استخدام معقّمات تحتوي على أنبوية تصريف في قعر الحاوية التعقيمية، يجب تسجيل درجة الحرارة في ذلك الموقع أيضاً أثناء فترة التعقيم، يجب القيام بفحص دوري للتسريب المحتمل من ذلك الموقع في الحاوية عندما تكون مرحلة الضغط جزءاً من الدورة التعقيمية.
- 1.14.2. يجب تغليف المواد (ما عدا المستحضرات المحكمة الإقفال) المراد تعقيمها بمادة تسمح بإزاحة الهواء ودخول البخار وتمنع في ذات الوقت التلوث بعد إنهاء عملية التعقيم. في هذه الحالة يجب أن تكون كل أجزاء الحمولة على تماس مباشر مع الماء أو البخار المشبع في الفترة الزمنية المطلوبة.
- 1.14.3. يجب اتخاذ الحيطة لضمان أن يكون البخار المستخدم في التعقيم بنوعية مناسبة ولا يحتوي على أي مضافات بالمستوى الذي يمكن أن يسبب تلوث المنتج أو المعدات.

### **1.15. الحرارة الجافة**

- 1.15.1. يجب أن تتضمن عملية التعقيم في هذه الحالة دوران للهواء داخل الحاوية التعقيمية والمحافظة على ضغط ايجابي يمنع دخول الهواء غير المعقم. ان الهواء المستخدم في هذه العملية يجب أن يمر من خلال مرشد قادر على فصل المواد الجرثومية. وحين تستعمل عملية التعقيم هذه لازالة البيروجين، يجب استخدام الاندوتوكسين كجزء من عملية التثبيت.

### **1.16. التعميم بالإشعاع**

- 1.16.1. تستخدم هذه الطريقة بصورة رئيسية لتعقيم المواد والمستحضرات التي تتأثر بالحرارة. هناك الكثير من المستحضرات الدوائية وبعض مواد التوضيب والرشم التي تتأثر بالإشعاع لذلك فإن هذه الطريقة مسموح بها فقط في حالة عدم تأثر المادة أو المنتج بالإشعاع ويجب أن يكون ذلك مثبتاً بالتجارب. لا تعتبر الأشعة فوق البنفسجية<sup>123</sup> كطريقة مقبولة لأغراض التعقيم.
- 1.16.2. يجب قياس الجرعة الإشعاعية أثناء عملية التعقيم. تستخدم لهذه الغاية كواشف قياس الجرعة الإشعاعية<sup>124</sup> التي لا تعتمد على المعدل الزمني للجرعة وتعطي قياساً كمياً للجرعة التي تعرض لها المنتج. يجب إدخال مقاييس الجرعات الإشعاعية بكمية مناسبة في الحمولة وقريبة من بعضها البعض. في حالة استخدام المقاييس البلاستيكية يجب الالتزام بالسقف الزمني الذي حدد أثناء تعييره. يجب قراءة هذه المقاييس خلال وقت قصير بعد تعرضها للإشعاع.
- 1.16.3. يمكن استخدام الكواشف البيولوجية كإجراء سيطرة مضافة ويمكن استخدام الأقراص اللونية المتحسسة بالإشعاع<sup>125</sup> وذلك لغرض التفريق ما بين العيوب التي تعرضت للإشعاع من تلك التي لم تتعرض ولكن هذه الكواشف اللونية لا يمكن اعتمادها عند اتخاذ القرار المتعلق بنجاح عملية التعقيم بالإشعاع من عدمها. المعلومات التي تم الحصول عليها يجب أن تدخل في السجل التوثيقي للطبخة.
- 1.16.4. يجب أن تأخذ عملية التثبيت في اعتبارها التأكد من التأثيرات الخاصة بالاختلاف في كثافة العيوب.
- 1.16.5. الطرق الموثوقة والمتبعة في كيفية تداول المواد يجب أن تأخذ في اعتبارها عدم الخلط ما بين المواد المشعة والمواد غير المشعة. يجب أن تحمل كل عبوة كاشف من النوع الذي يتحسس بالإشعاع لمعرفة ما إذا كانت تعرضت أو لم تتعرض للمعالجة الإشعاعية.
- 1.16.6. يجب أن تستخدم الجرعات الإشعاعية لوقت معين سبق وأن ثبتت مرحلته.

## 1.17. التعقيم باستخدام غاز أكسيد الإيثيلين

- 1.17.1. تستخدم هذه الطريقة في التعقيم فقط في الحالات التي يصعب فيها استخدام الطرق الأخرى. يجب أن يتم التأكد أثناء التثبيت بعدم إحداث تأثير ضار بالمنتج وأن الظروف والزمن المتاح لإزاحة الغاز بعد إنجاز التعقيم مناسبة بحيث تمنع قدر الإمكان بقاء أي تراكم للغاز ولنتائج التفاعل معه وأن تضمن عملية إزاحة الغاز (بعد انتهاء التعقيم) والوصول به إلى مستويات متدنية مقبولة في المادة أو المنتج الذي تم تعقيمه بواسطة هذه الطريقة.
- 1.17.2. إن التعرض المباشر للغاز من قبل الأحياء الدقيقة مطلب أساسي مع اتخاذ الحيطة للتأكد من عدم تواجد الاجسام الحبيوية داخل المادة المراد تعقيمها كالبورات<sup>127</sup> أو البروتين الجاف. إن طبيعة وكمية مواد التوضيب والرشم يمكن أن تؤثر على فعالية هذه الطريقة في التعقيم.
- 1.17.3. يجب تحقيق التوازن في كمية الرطوبة ودرجة الحرارة المطلوبة في هذه الطريقة قبل تعريض المواد للغاز. يجب أن يتم كذلك التوازن في عامل الوقت للتعرض إلى الغاز أخذين بعن الاعتبار الحاجة إلى اختزال الفترة الزمنية التي تسبق عملية التعقيم.
- 1.17.4. يجب مراقبة كل دورة تعقيم باستخدام الكواشف البيولوجية المتمثلة بمجموعة من القطع يتم توزيعها في أرجاء الحمولة. تشكل المعلومات المستحصلة بهذه الطريقة الاختبارية جزءاً من سجل الطبخة.
- 1.17.5. إن السجلات المطلوبة في كل دورة تعقيم يجب أن تشمل طول الفترة الزمنية لإكمال الدورة والضغط ودرجة الحرارة والرطوبة داخل المكان الذي يتم فيه عملية التعقيم وتشمل أيضاً كمية الغاز المستخدم. يجب أن يسجل كل من الضغط ودرجة الحرارة على رسم بياني أثناء دورة التعقيم. تعتبر المعلومات المسجلة جزءاً من سجل الطبخة.
- 1.17.6. يجب أن تخزن الحمولة (بعد الإنتهاء من التعقيم) في ظروف مبرمجة وتعرض للتهوية المناسبة لإتاحة الفرصة للتخلص من بقايا الغاز وصولاً إلى المستوى المقبول، يجب التثبيت من هذه العملية.

## 1.18. ترشيح المستحضرات الدوائية التي من غير الممكن تعقيمها في عبوتها النهائية

- 1.18.1. لا يعتبر الترشيح كافياً وحده عندما يكون مناسباً إجراء التعقيم في العبوة النهائية أخذين في الاعتبار الطرق المتوفرة حالياً ومن ضمنها الطريقة المفضلة في إجراء التعقيم البخار. إذا كان إجراء التعقيم في العبوة النهائية غير ممكن يجوز في هذه الحالة ترشيح المحاليل أو السوائل من خلال مرشح معقم يكون قياس المسام أقل من  $0.22 \mu m$  أو مرشح له القدرة على إزاحة الأحياء المجهرية يسمح بمرور السائل المرشح إلى الحاوية المعقمة. هذه المرشحات لها القابلية على إزاحة الجراثيم والعفن ولكنها لا تساعد على إزاحة الفايروسات والمايكوبلازما. يجب أن يؤخذ في الاعتبار مزاجية الترشيح مع بعض من المعالجة الحرارية.
- 1.18.2. بالنظر إلى وجود مساوئ محتلمة في هذا النوع من التعقيم بالمقارنة مع طرق التعقيم الأخرى مما يستدعي إجراء عملية ترشيح مضافة قبل التعبئة. يجب القيام بعملية الترشيح الثانية في أقرب نقطة ممكنة من التعبئة.
- 1.18.3. يجب أن تكون المرشحات المستعملة من النوع الذي لا يساعد على إطلاق ألياف إلى السائل المرشح.
- 1.18.4. يجب التأكد من كفاءة مرشحات التعقيم قبل الإعمال وكذلك بعد الإعمال باستخدام طرق تقييم معينة. يجب تحديد الوقت اللازم لترشيح حجم معلوم من المحلول أثناء إجراء عملية التثبيت مع حساب فرق الضغط المستخدم من خلال المرشحات وفي حالة وجود فروق واضحة يجب تسجيلها ومعرفة أسبابها. إن النتائج المستحصلة من هذه الكواشف يجب أن تسجل وأن تضاف إلى سجل الطبخة. يجب أن تثبت كفاءة المرشحات الأخرى في الأوقات المناسبة.
- 1.18.5. يجب عدم استخدام ذات المرشح لأكثر من يوم عمل واحد إلا إذا كان ذلك الاستخدام قد تم تقييمه.
- 1.18.6. يجب أن لا يكون المرشح مؤثراً على المنتج بحيث يؤدي ذلك إلى إزاحة مكوناته أو أن يؤدي إلى إطلاق مواد غريبة فيه.

## 1.19. المرحلة النهائية للمنتجات المعقمة

- 1.19.1. يجب أن تغلق العبوات بطرق مقيّمة مسبقاً. يجب مراقبة جميع الاوعية التي تم اقفالها بطريقة التلحيم<sup>129</sup> (مثل انبولات الزجاجية والبلاستيكية) وذلك للتأكد من انها محكمة الاقفال. يجب فحص العينات للكشف عن أحكام الاقفال باستخدام طرق مناسبة.
- 1.19.2. يجب أخذ عينات من العبوات المختومة بعد تفريغها من الهواء كما يجب فحص هذه العينات للتأكد من استمرار أو ديمومة حالة الفراغ فيها على أن تكون هذه المراجعة بعد فترة مناسبة كان قد سبق جدولتها.
- 1.19.3. يجب فحص العبوات الحاوية على المحاليل الخاصة بالحقن وبصورة فردية. عند القيام بالفحص باستخدام العين المجردة يجب أن يكون ذلك تحت ظروف خلفية ويشمل ذلك درجة الضوء المستخدم ووجود مساعدة. يجب فحص بصر القائمين بهذا النشاط دورياً ويشمل ذلك من يستخدم العدسات الطبية ويسمح لهؤلاء بفترات راحة أثناء عملية الفحص. يجب كذلك تقييم أية طريقة مستخدمة أخرى والتثبيت في كل الحالات يشمل الأجهزة ويجري حسب جدول زمني محدد مع توثيق النتائج.

## 1.20. مراقبة الجودة

1.20.1. فحص التعقيم على المنتج النهائي يجب أن يعتبر كأخر فحص من سلسلة إجراءات رقابية استعملت لضمان التعقيم. يجب كذلك أن يقيم الفحص الاختباري المستخدم لجميع المستحضرات.

1.20.2. يجب الانتباه لعملية التثبيت والمراقبة لعموم الطريقة التصنيعية في الحالات التي تتميز دون غيرها بإجراءات تحويل إطلاق المنتج بأسلوب تحفظي<sup>131</sup>.

1.20.3. العينات المستخدمة في فحص التعقيم يجب أن تمثل عموم الطبخة وعلى الأخص العينات المأخوذة من أجزاء من الطبخة التي تعتبر أكثر عرضة للتلوث وذلك يشتمل على سبيل المثال:

- العينات التي أخذت من منتجات عبئت في ظروف تعقيم والعينات في هذه الحالة تشمل العبوات التي كانت قد تم تعبئتها في بداية الطبخة ونهايتها بعد حدوث توقفات أثناء التصنيع.
- يجب أن تؤخذ العينات من أكثر أجزاء الحمولة برودة بالنسبة للمنتجات التي جرى تعقيمها في عبواتها النهائية باستخدام الحرارة.

## 2. الملحق رقم (2) – تصنيع السوائل، المراهم والدهون

### 2.1. المبدأ:

أن تحضير السوائل والمراهم والدهون يستلزم عناية خاصة لسهولة تعرضهم للتلوث مما يتطلب عناية خاصة في المراحل الإنتاجية لمنع حدوث التلوث.

### 2.2. أماكن التصنيع والأجهزة:

**2.2.1.** ينصح باستعمال المنظومة المغلقة 133 لتصنيع ونقل المستحضرات وذلك للحماية من التلوث ويجب استعمال هواء مفلتر لتهوية مواقع التصنيع عند وجود المنتج وداخل أنابيب تعبئة غير مغلقة.

**2.2.2.** يجب تصميم وتركيب الخزانات والأوعية والقساطل والمضخات بطريقة تسهل أعمال التنظيف والتطهير إذا لزم الأمر. ويجب تصميم الأجهزة بطريقة لا تسمح بوجود أماكن تتراكم فيها الترسبات وبالتالي تكون مصدر لنمو الميكروبات.

**2.2.3.** يجب قدر الإمكان تجنب استعمال الأدوات الزجاجية، واستعمال أدوات مصنوعة من مواد غير قابلة للأكسدة<sup>134</sup> ذات الجودة الممتازة حين تكون الأدوات المستعملة متلاصقة مباشرة مع المنتج.

### 2.3. الإنتاج:

**2.3.1.** يجب استعمال مياه ذات مواصفات كيميائية وجرثومية محددة ومراقبة. ان صيانة الأنابيب لتغذية المياه تجنب التلوث الجرثومي. بعد كل تطهير لأنابيب المياه يجب اتمام التنظيف بحسب طريقة موثقة تؤمن الخلو الفعلي للمواد التي استعملت للتنظيف.

**2.3.2.** يجب مراقبة جودة الكمية المنتجة بالخزانات قبل نقلها.

**2.3.3.** عند جر مواد أولية بالأنابيب يجب التأكد من وصولها كاملةً.

**2.3.4.** يجب عدم ادخال المواد التي قد يتناثر منها جزيئات (مثل الكرتون او الخشب) لمناطق يتواجد فيها المنتج غير المحمي (بدون غطاء).

**2.3.5.** بمراحل التعبئة يجب الحفاظ على تجانس المنتج وخاصة عند البدء بالتعبئة وبعد كل توقف. يجب ان تكون كل خطوات الخلط والتعبئة موثوقاً بها. يجب أخذ الحذر خصوصاً في بداية عملية التعبئة، بعد كل توقف وفي نهاية هذه العملية لضمان استمرار التجانس.

**2.3.6.** يجب مراعاة أصول التخزين واقصى مدة الخزن للمنتجات غير المعبئة في الحال.

### 3. الملحق رقم (3) – المستحضرات الطبية المصنعة من الأعشاب

#### 3.1. المبدأ:

3.1.1. إن مراقبة المواد الأولية للأعشاب وتخزينها وتصنيعها يستوجب اهتماماً خاصاً لأن تركيبها معقدة وهي تحتوي كمية ضئيلة جداً من المواد الفعالة.

3.1.2. المواد الأولية المستعملة لتصنيع الدواء من الأعشاب قد تكون نباتات طبية، نباتات عشبية أو تركيبية من الأعشاب النباتية. يجب أن تكون ذات نوعية مناسبة ويجب تقديم البيانات الداعمة عن إنتاجها للمصنع الذي يصنع الدواء من الأعشاب أو التركيبية من أصل الأعشاب. معلومات تفصيلية عن الإنتاج الزراعي قد تكون ضرورية لضمان جودة استنساخ المواد النباتية. اختيار البذور والزرع وعملية الحصاد هم جوانب هامة على النوعية النباتية، ويمكن أن تؤثر على جودة المنتج النهائي. هذا الملحق ينطبق على جميع النباتات الخام، النباتات الطبية، والمواد النباتية، أو المستحضرات العشبية.

#### 3.2. مناطق التصنيع

##### 3.2.1. مناطق التخزين:

- يجب تخزين الأعشاب بحالتها الطبيعية (غير المصنعة) باماكن منفصلة وجيدة التهوية ومحمية من عدم دخول الحشرات وخاصة القوارض. ويتوجب أخذ الاحتياطات اللازمة للحماية من نمو المخلوقات الحيوانية والجزئيات المجهرية<sup>136</sup> المصاحبة عادة للأعشاب الطبيعية وتفادي التلوث التقاطعي. يجب وضع الإوعية بطريقة تسمح دخول الهواء بسهولة.
- يجب منح الاهتمام الخاص لنظافة أماكن التخزين وخاصة عندما تتطاير كمية كبيرة من الغبار.
- إن تخزين الأعشاب ومشتقاتها يفرض معدل رطوبة معينة ودرجة حرارة وحماية من الضوء ويجب تحديد كل هذه العوامل وتأكيداتها.
- ينبغي استخدام مناطق مختلفة ومقفلتة للمواد الموضوعه بالحجر وأولئك الذين قبلوا للإستعمال.

##### 3.2.2. مناطق الإنتاج

- لتسهيل عملية التنظيف وتلافي التلوث التقاطعي يتوجب اتخاذ تدابير خاصة مثل العمل باماكن خاصة لتلافي تطاير الغبار عند أخذ النماذج، وعند الخلط ومعالجة الأعشاب.

##### 3.2.3. المواد

- المعدات و مواد التصفية المستخدمة أثناء عملية التصنيع يجب أن تكون متوافقة مع المذيبات المستعملة للإستخراج لمنع أي إطلاق أو امتصاص غير مرغوب فيه من المواد التي يكون لها تأثير على المنتج.

#### 3.3. مواصفات المواد الأولية

- شركات تصنيع الأدوية من الأعشاب يجب التأكد من أنها تستخدم فقط المواد النباتية المصنعة وفقاً لتوصيات أصول التصنيع الجيد للأدوية وسجل تسجيل الدواء. يجب وجود الوثائق الكاملة بشأن التفقيش المنفذ على الموردين للمواد الخام من أصل نباتي أو بالنيابة عن الشركة المصنعة للأدوية العشبية. هذه المعلومات المتعلقة بالمادة الفعالة هي ضرورية لجودة نوعية المواد الأولية. يجب أن تتأكد الشركة المصنعة من أن المورد يطبق أنظمة الجودة.

### 3.3.1. مواصفات المواد الأولية

- أن مواصفات الاعشاب المستعملة كمواد أولية يجب أن تشمل:
- الاسم العلمي او الدارج. وفقاً لنظام كلمتين (النوع والفصيلة)، فضلاً عن معلومات أخرى هامة إذا لزم الأمر مثل اسم الصنف؛
- معلومات عن مصادر العشبة (البلد او المنطقة، الزرع، فترات وطرق الحصاد، أسم المبيدات إذا استعملت).
- منافع او وصفة الاستعمال العشبة بكاملها او جزء منها.
- شرح الطرق التي استعملت في عملية التجفيف.
- مواصفات العشبة وخصائصها النظرية والمجهرية.
- طرق اختبارات التعرف للمواد الفاعلة المعروفة أو الكواشف<sup>139</sup>. وجود نماذج مطابقة (مادة مرجعية<sup>140</sup>) لامكانية اختبار الجودة.
- طرق التحاليل, اذا امكن, للمواد ذات الفاعلية الطبية او الكواشف.
- الطرق المعتمدة للتأكد من احتمال وجود تلوث بالمبيدات والحد المقبول به.
- طرق التحاليل للتأكد من عدم وجود تلوث بالفطريات<sup>141</sup> والمكروبات بما فيها الافلاتوكسين والتلوث البرازي<sup>142</sup> والحد المقبول به.
- التحاليل للتأكد من عدم وجود معادن سامة او الملوثات او المواد غش الجودة.
- التحاليل للتأكد من عدم وجود مواد غريبة.
- يجب توثيق كل العمليات لتخفيض التلوث الطفيلي والجراثومي.
- يتوجب وجود وثائق لتحديد مواصفات عن العمليات والتحاليل وحدود الترسيب<sup>143</sup>.
- التحليل لتحديد النوعي على المكونات التي لها نشاط علاجي معروف. وبالإضافة إلى ذلك، إختبارات تمييزية محددة مطلوبة للمواد النباتية التي يحتمل أن تكون تغيير/استبدال. عينة مرجعية يجب أن تكون متاحة لتحديد الهوية؛
- وأي إختبارات أخرى إضافية مطلوبة على المواد النباتية من " دساتير الأدوية " أو، إذا كان ذلك ممكناً، دراسة النبات كل مادة على حدة؛

### 3.3.2. المواصفات المتعلقة بالمعالجة

- التعليمات العائدة للمعالجة، يجب أن تشمل جميع العمليات التي مرت بها العشبة الطبيعية مثل التجفيف والطحن والنخل من جهة، ومن جهة أخرى درجة الحرارة ومدة التجفيف وطرق قياس الاجزاء. يجب وصف طريقة النخل او الطرق الاخرى المستعملة للمواد الغريبة التي استعملت.
- ان التعليمات العائدة لانتاج المستحضر من الاعشاب يجب ان تشمل الحرارة في الاستخراج ووصف جميع مراحل التركيز وجميع العمليات الاخرى المستعملة.
- يجب وجود تعليمات وسجلات لضمان أنه قد تم فحص كل حاوية من المواد النباتية بعناية من أجل الكشف عن أي تغيير/استبدال أو وجود مواد غريبة مثل المعادن والزجاج وأجزاء من براز الحيوانات، والصخور الرملية.
- يجب توصيف تعليمات لإزالة المواد الغريبة والإجراءات الملائمة التي نفذت لتنظيف/اختيار النباتات أو المواد الخام النباتية قبل التخزين المعتمدة أو التصنيع.

### 3.3.3. اخذ العينات

- يجب أن يتم اخذ العينات بعناية خاصة من قبل أشخاص من قبل أشخاص ذوي خبرة كافية لأن النباتات بحالتها الطبيعية تشكل خليطاً من الاعشاب والتي من اهم صفاتها عدم التجانس. يجب أن يكون لكل طبخة سجلات خاصة بها.

### 3.3.4. مراقبة الجودة

- يجب أن يكون الاشخاص المسؤولون عن مختبر مراقبة الجودة متخصصين بحقل الأدوية المصنعة من الاعشاب لتمكينهم من مراقبة الجودة، معرفة حالات تلفها، معرفة وجود نمو طفيليات، توضيح الاصابات والكشف عن عدم التجانس بالكمية المسلمة من الاعشاب الطبيعية.
- ضرورة وجود عينة مرجعية من النبات أو المواد الخام النباتية ، خصوصاً في الحالات حيث لا وصف للمادة النباتية في "دساتير الأدوية". عيّنات من النبات أو المواد الخام النباتية الغير مطحونة مطلوبة من حيث إستعمال البودرة.
- لهوية ونوعيّة المواد النباتية، والمستحضرات المحضّرة من الأعشاب يجب أن تحلّل تماثلياً مع المعايير الدولية ذات الصلة ومواصفات للأدوية العشبية.