

**دليل**  
**أصول التصنيع الجيد للأدوية**  
**في لبنان - 2009**

قرار رقم 1 / 212

يتعلق بتشكيل فريق عمل لتحديث القرارات المتعلقة

بمراقبة التصنيع الجيد للأدوية في لبنان

إن وزير الصحة العامة،

بناء على المرسوم رقم 14953 تاريخ 19 - 7 - 2005

بناء على القرار 35 / 1 تاريخ 20 - 2 - 1985 المتعلق بأصول التصنيع الجيد للأدوية،

بناء على المرسوم الاشتراعي رقم 106 تاريخ 1983 والذي يتعلق بإنشاء مصانع الأدوية في لبنان،

بناء على توصية منظمة الصحة العالمية التي اعتمدت أصول ومقاييس توابك التطور الحاصل في المجالات العلمية والتقنية والتكنولوجيا والتي ستشكل القواعد العامة للتصنيع الجيد للأدوية في لبنان،

بناء على اقتراح مدير عام الصحة،

يقرر ما يأتي

المادة الأولى: يشكل فريق عمل لتحديث القرار المتعلق بأصول التصنيع الجيد للأدوية واقتراح تعديل قانون إنشاء مصانع الأدوية في لبنان.

تؤلف لجنة من:

- |          |   |
|----------|---|
| رئيساً   | - الدكتورة سامية غزاوي                          |
| عضو      | - الدكتورة كوليت رعيدي                          |
| عضو مقرر | - المهندس فريد كرم                              |
| عضو      | - الدكتورة هالة الحوت                           |
| عضو      | - الدكتورة رشا حمرة                             |
| عضو      | - الدكتور نزيه ابوجوده (جامعة القديس يوسف)      |
| عضو      | - الدكتور اكرم صعب (الجامعة اللبنانية الامركية) |
| عضو      | - الدكتور انور بخعازي (الجامعة الامركية)        |
| عضو      | - مندوب من نقابة الصيادلة                       |
| عضو      | - مندوب من تجمع مصانع الأدوية في لبنان          |

المادة الثانية: يناط بالفريق المشكل بمقتضى المادة الأولى أعلاه مهمة مراجعة جميع القرارات المتعلقة بأصول التصنيع الجيد للأدوية ومراقبة الجودة بالإضافة إلى مراجعة جميع النصوص القانونية المتعلقة

بالترخيص بإنشاء واستثمار مصانع الأدوية لاقتراح قرار جديد ومشروع قانون شامل، يعدل هذه النصوص ويوحدها ضمن المفاهيم الحديثة للتصنيع الدوائي.

يسمح لفريق العمل الاستعانة بمن يراه مناسباً لإنجاز مهمته، ورفع المقترحات الجديدة لمعالي الوزير تمهيداً لاعتمادها والعمل بمقتضاها.

**المادة الثالثة:** تخضع جميع مصانع الأدوية العاملة في لبنان لحين صدور القرارات الجديدة لكشف جديد بناء على آخر قرار صادر تحت رقم 1/35 سنة 1985 المتعلق بهذا الموضوع من قبل اللجنة الفنية، في حال طلب المصنع شهادة أصول التصنيع الجيد من وزارة الصحة العامة.

**المادة الرابعة:** يبلغ هذا القرار حيث تدعو الحاجة./.

بتاريخ 20-11-2008 ألتأم فريق العمل لتحديث القرارات المتعلقة بمراقبة التصنيع الجيد للأدوية بكامل أعضائه وغياب مندوب نقابة الصيدلة، اقترح رئيس فريق العمل لتحديث أصول التصنيع الجيد الدكتورة سامية غزاوي تكليف لجنة مصغرة لدراسة وصياغة مسودة أصول التصنيع الجيد اللبناني من السادة:

- الدكتورة هالة الحوت
- رئيس فرع الكيمياء - المختبر المركزي للصحة العامة.
- الدكتورة كارول ابي كرم
- عن تجمع مصانع الأدوية في لبنان.
- الدكتورة جوزفين ابي حبيب
- عن تجمع مصانع الأدوية في لبنان.
- الدكتور نزيه ابوجوده
- عن جامعة القديس يوسف.

وافق جميع أعضاء فريق العمل الحاضرين.

<b>2</b>	<b>تعريف</b>
<b>8</b>	<b>1 الفصل الأول: إدارة الجودة</b>
8	1.1 ضمان الجودة
9	1.2 أصول التصنيع الجيد للدواء
10	1.3 مراقبة الجودة
<b>12</b>	<b>2 الفصل الثاني: الجهاز البشري</b>
12	2.1 المراكز الأساسية
14	2.2 التدريب
15	2.3 نظافة العاملين
<b>16</b>	<b>3 الفصل الثالث: مناطق التصنيع والأجهزة</b>
16	3.1 مناطق التصنيع
16	3.2 مناطق الإنتاج
18	3.3 مناطق الخزن
18	3.4 مناطق مراقبة الجودة
19	3.5 مناطق الوزن
19	3.6 المناطق الساندة
19	3.7 الأجهزة
<b>21</b>	<b>4 الفصل الرابع: التوثيق</b>
21	4.1 المستلزمات العامة
22	4.2 الوثائق المطلوبة
24	4.3 التركيبة التصنيعية والتعليمات الخاصة بطرق إنتاجها وتعبئتها
25	4.4 سجلات الطبخة
<b>30</b>	<b>5 الفصل الخامس: الإنتاج</b>
30	5.1 الأمور العامة
32	5.2 منع التلوث أثناء الإنتاج والتعبئة والتغليف
33	5.3 التثبيت
33	5.4 المواد الأولية
35	5.5 عمليات التصنيع
35	5.6 مواد التعبئة والتغليف والملصقات التعريفية
35	5.7 عمليات التعبئة والتغليف
37	5.8 المستحضرات النهائية
37	5.9 المواد المرفوضة المعاد إستخدامها والمرتجعة

<b>39</b>	<b>6 الفصل السادس: مراقبة الجودة</b>
39	6.1 أمور عامة
40	6.2 الممارسة الجيدة في مختبر مراقبة الجودة
40	6.3 التوثيق
40	6.4 أخذ النماذج
41	6.5 التحليل المخبري
43	6.6 دراسات الثبات
<b>44</b>	<b>7 الفصل السابع: الشكاوى وإجراءات إسترجاع المنتج</b>
44	7.1 المبدأ
44	7.2 الشكاوى
45	7.3 الإسترجاع
<b>47</b>	<b>8 الفصل الثامن: التفتيش الذاتي</b>
47	8.1 نقاط تتعلق بالتفتيش الذاتي
48	8.2 فريق التفتيش الذاتي
48	8.3 تكرار التفتيش الذاتي
48	8.4 تقارير التفتيش الذاتي
48	8.5 التدقيق النوعي
<b>49</b>	<b>9 الفصل التاسع: طرق التعاقد للإنتاج والتحليل</b>
49	9.1 عموميات
49	9.2 مانح العقد
50	9.3 منفذ العقد
50	9.4 العقد
<b>51</b>	<b>الملحق رقم (1) تصنيع المستحضرات الطبية المعقمة</b>
51	1. المبدأ
51	2. الأمور العامة
54	3. التقنية المستخدمة في فصل المواقع المعقمة
55	4. تقنية النفخ-التعبئة-الغلق المحكم
55	5. المستحضرات المعقمة بعد تعبئتها
56	6. التحضير المعقم
56	7. الموظفون
58	8. أماكن التصنيع
59	9. الأجهزة
60	10. التطهير

60	11. الإنتاج
62	12. التعقيم
66	13. المرحلة النهائية للمنتجات المعقمة
67	14. مراقبة الجودة
<b>68</b>	<b>الملحق رقم (2) تصنيع السوائل، المراهم والدهون</b>
68	1. المبدء
68	2. أماكن التصنيع والأجهزة
68	3. الإنتاج
<b>70</b>	<b>الملحق رقم (3) الدواء المصنع من الأعشاب</b>
70	1. المبدء
70	2. مناطق التصنيع
71	3. الوثائق

## تعريف

سيتم استخدام التعاريف الموثقة أدناه ومعانيها في هذه المدونة.

### الطبخة او التشغيل<sup>1</sup>

هي الكمية المعلومة من المواد الأولية أو مواد التعبئة والتغليف أو المنتج نصف المصنع (بعد أن يمر بعملية تصنيعية واحدة أو أكثر) أو المنتج النهائي ومن اهم صفاتها: التجانس<sup>2</sup>.

ملاحظة عن الإنتاج المصنع : لغرض إتمام بعض المراحل التصنيعية، يمكن أن تقسم الطبخة او التشغيل إلى طبخات ثانوية والتي يمكن إعادة خلطها من جديد لتكون طبخة متمازجة جيداً، في الإنتاج المستمر يجب أن تمثل الطبخة او التشغيل الواحدة جزءاً من الإنتاج لها خصوصيتها.

### رقم الطبخة او التشغيل<sup>3</sup>

عبارة عن تركيبة رقمية يمكن تضمين بعض الأحرف معها تستخدم لتمييز طبخة معينة.

### الكمية المنتجة<sup>4</sup>

تمثل كمية المنتج الذي كان قد إنتهى تحضيره التركيبي ولم تتم تعبئته أو تغليفه.

### المنتج النهائي<sup>5</sup>

الدواء الذي تجاوز كل مراحل الإنتاج بما فيها عملية التعبئة والتغليف في العبوات النهائية.

### المستحضر نصف المصنع أو المستحضر الوسطي<sup>6</sup>

هي المواد المنتجة جزئياً وتنتظر المرور بعمليات تصنيعية مكملة قبل أن تصبح بشكل مستحضر جاهز للتعبئة.

### التصنيع<sup>7</sup>

يستخدم هذا الوصف إشارة إلى كل العمليات التي تشمل شراء المواد والمستحضرات والإنتاج ومراقبة الجودة وإطلاق المنتج والخرن والتوزيع وما يتعلق بها من نظم مراقبة.

<sup>1</sup> Le lot, Batch, Lot.

<sup>2</sup> Homogénéité, Homogeneity.

<sup>3</sup> Numéro du lot, Batch number.

<sup>4</sup> Produit vrac, Bulk product.

<sup>5</sup> Produit fini, Finished product.

<sup>6</sup> Produit semi fini, Intermediate product.

<sup>7</sup> Fabrication, Manufacture.

## المُصنِّع<sup>8</sup>

يطلق هذا التعبير على حامل ترخيص لتصنيع الدواء بقرار من وزارة الصحة العامة.

## الدواء، المستحضر<sup>9</sup>

هو كل مادة بسيطة أو مركبة لها خصائص للشفاء أو للوقاية أو لها فعل فيزيولوجي وتستهمل في طب الإنسان أو الحيوان.

## التعبئة والتغليف<sup>10</sup>

كل العمليات التي تجرى على الكمية المنتجة غير المعبأة بعد تجاوزها مرحلة الإنتاج وتشمل التعبئة واستخدام اللواصق التي تميز المنتج النهائي.

ملاحظة: التعبئة في جو معقم للمنتج المعقم أو الذي سيتم تعقيمه بعد تعبئته لا تعتبر عادة جزءاً من عمليات التعبئة والتغليف.

## مواد التعبئة والتغليف<sup>11</sup>

وتشمل المواد المستخدمة في تعبئة وتغليف الدواء وهذه المواد لا تشمل التغليف الخارجي الذي يستخدم لإغراض النقل أو الشحن. يمكن تصنيف مواد التعبئة والتغليف إلى أولية وثانوية اعتماداً على كونها ملامسة أو غير ملامسة مع المنتج.

## التركيبة التصنيعية<sup>12</sup>

وثيقة أو مجموعة وثائق تحدد المواد الأولية وكمياتها ومواد التعبئة والتغليف، بالإضافة إلى وصف الطرق والاحتياجات المطلوب اتخاذها لإنتاج كمية محددة من المنتج النهائي بما في ذلك تعليمات التصنيع والرقابة أثناء التصنيع.

## الإنتاج<sup>13</sup>

يشمل كل العمليات الداخلة في تركيب الدواء ابتداءً من استلام المواد الأولية مروراً بسلسلة من الخطوات التصنيعية والتعبئة والتغليف والتي تنتهي بالمنتج النهائي.

<sup>8</sup> Le fabricant, Manufacturer.

<sup>9</sup> Le médicament, Pharmaceutical product.

<sup>10</sup> Conditionnement, Packaging.

<sup>11</sup> Article de conditionnement, Packaging material.

<sup>12</sup> Procedure de fabrication, Master formula.

<sup>13</sup> Production, Production.



#### 14 التسوية

يعبر عن المقارنة والتقريب الحسابي بين الكمية المنتجة المحسوبة نظرياً (أخذين في الاعتبار كمية المواد الأولية ومواد التعبئة والتغليف الداخلة في الإنتاج) والكمية المنتجة الفعلية.

#### 15 المنطقة النظيفة

وتمثل تلك المساحة التي يتم التحكم ببيئتها بنظم تسيطر على التلوث الجزيئي والجرثومي حيث يتم نصب هذه النظم بطريقة تحد من دخول أو نمو أو تعلق الملوثات داخل هذه المنطقة.

#### 16 التلوث التقاطعي

يراد به التعبير عن تلوث مادة أولية أو مستحضر وسطي أو منتج نهائي بمادة أولية أخرى أو منتج آخر أثناء عملية التصنيع.

#### 17 الإستعادة

إدخال لكل أو جزء من الطبقات السابقة (الناجحة نوعياً) ضمن طبخة أخرى في مرحلة من مراحل التصنيع.

#### 18 إعادة التركيب

إعادة تشغيل كل أو جزء من طبخة منتجة سابقاً ذات نوعية غير مقبولة في أحد مراحل التصنيع لإجراء تحسين الجودة من خلال عملية أو مجموعة من العمليات المضافة.

#### 19 الإعادة

يستخدم لوصف الحالة التي يعاد فيها الدواء إلى المصنع أو الموزع وذلك لإحتمالية وجود عيب في الجودة.

#### 20 المواد الأولية

أي مادة ذات نوعية محددة يتم استخدامها في إنتاج المنتج الصيدلاني ولا تدخل مواد التعبئة والتغليف في هذا المفهوم.

<sup>14</sup> Reconciliation, Reconciliation.

<sup>15</sup> Zone d'atmosphère contrôlée, Clean area.

<sup>16</sup> Contamination croisée, Cross contamination.

<sup>17</sup> Récupération, Recovery.

<sup>18</sup> Retraitement, Reprocessing.

<sup>19</sup> Retour, Recall.

<sup>20</sup> Matière première, Raw material.

**الاطلاق<sup>21</sup>**

هي العملية التي يخول بها استعمال او بيع المنتج بعد التأكد من جودته من قبل الصيدلي المسؤول عن ضمان الجودة.

**الطرق النموذجية في العمليات الإنتاجية<sup>22</sup>**

وتمثل بالوسائل الموثقة والمعتمدة والتي تكتب بشكل توجيهات للقيام بمختلف الأعمال ذات العلاقة بالإنتاج وتتصف هذه الطرق المدونة بالعمومية (على سبيل المثال كيفية تشغيل الأجهزة، والإدارة، النظافة، التعبير وتنظيف الموقع الإنتاجي والسيطرة على بيئة المصنع وأخذ النماذج والتفتيش) ويمكن استخدام بعضاً من هذه الطرق الوصفية كوثائق مكملة في استمارة المنتج وفي وثائق الطبخة او التشغيلية الإنتاجية.

**التعقيم<sup>23</sup>**

وهي تعبير يستخدم لوصف القضاء على العوامل الجرثومية، إن شروط اختبار التعقيم المذكورة في المصادر المعتمدة رسمياً مثل دستور الأدوية الأوربي.

**التثبيت<sup>24</sup>**

وتعبر عن الإجراء الموثق والذي يثبت أن كل خطوات التشغيل والإنتاج والأجهزة والمواد والفعاليات والأنظمة المستخدمة تؤدي إلى النتيجة المرجوة.

**المغلق الهوائي أو مناطق عزل هوائية<sup>25</sup>**

هو الحيز المحصور بين بابين أو أكثر ويفصل بين حجرتين أو أكثر وعلى سبيل المثال الحيز الذي يفصل بين مكانين يختلفان في التصنيف المصنعي للنظافة وذلك للسيطرة على التيار الهوائي ما بين المكانين عند دخول أو خروج العمال أو المستحضرات.

**إدارة الجودة<sup>26</sup>**

هو القسم من العمل الإداري الذي يعنى بإقرار سياسة الجودة وتنفيذها. تطلق سياسة الجودة على كامل توجهات المؤسسة فيما يتعلق بالجودة وذلك طبقاً لما تقرره الإدارة العليا.

<sup>21</sup> Libération, Release.

<sup>22</sup> Procédures, Standard operating procedures.

<sup>23</sup> Stérilité, Sterility.

<sup>24</sup> Validation, Validation.

<sup>25</sup> SAS, Airlock.

<sup>26</sup> Gerance de la qualité, Quality management.

**27 مراقبة الجودة**

هو الجزء من ممارسة التصنيع الجيد الذي يعنى بالعينات، المواصفات، الإختبارات، بالتنظيم، التوثيق وطرق التصريح بالاستعمال. مراقبة الجودة تضمن ان الاختبارات الضرورية والمناسبة قد أجريت وان المواد لم يصرح باستعمالها والدواء لم يطلق الا بعد التأكد من مطابقته للمواصفات.

**28 ضمان الجودة**

المفهوم الشامل الذي يعنى بجميع الامور التي تؤثر في المنتج النهائي قبل صنيعه او اثناءه او بعده. فان ضمان الجودة يشمل جميع الترتيبات المنظمة التي تتخذ لتقديم الثقة الكافية بان الدواء هو ذات نوعية ملائمة للاستعمال المطلوب وحسب المواصفات المسجلة في وزارة الصحة العامة.

**29 التعبير**

هي مجموعة من العمليات التي يراد بها (في ظروف معينة) المطابقة ما بين القيم التي يؤشرها جهاز أو نظام يستخدم لقياس الكميات أو الحجم مثلًا وبين ما يناظرها من القيم المعروفة ذات الصفة المرجعية.

**30 الحجر**

هو تلك الحالة التي تعزل فيها المواد الأولية، أو الكمية المنتجة، أو المواد الجاهزة أو مواد التعبئة والتغليف، فيزيائياً، أو بأي وسيلة فعالة أخرى، ريثما يصدر قرار بإجازة استعمالها أو رفضها، أو إعادة تصنيعها.

**31 التخزين**

اصطلاح يستعمل لوصف الحفظ الآمن للمواد الأولية ومواد التعبئة والتغليف والمكونات التي يتم استلامها والمستحضرات التي يجري تصنيعها وشبه الجاهزة والجاهزة بانتظار التوزيع. كما ينطبق ذلك على الحفظ الآمن للمواد والمستحضرات في مخازن الأدوية والصيدليات والمستشفيات ضمن الشروط المعينة.

**32 المواصفات**

وصف مفصل للمتطلبات التي يجب أن تتوفر بالمستحضرات أو المواد المستعملة أو المستحضرات الوسيطة، وهي تستخدم بصفتها أساساً لتقييم الجودة.

<sup>27</sup> **Contrôle de qualité, Quality control.**

<sup>28</sup> **Assurance de qualité, Quality assurance.**

<sup>29</sup> **Etalonnage, Calibration.**

<sup>30</sup> **Quarantaine, Quarantine.**

<sup>31</sup> **Le stockage, Storage.**

<sup>32</sup> **Spécification, Specification.**

### السجل 33

وثيقة او مجموعة وثائق تستخدم كأساس لعملية توثيق كل طبخة.

### الرقابة أثناء التصنيع 34

الفحوصات أثناء التصنيع بقصد رصد العملية الإنتاجية، وإجراء التعديل عليها إذا لزم الأمر وذلك لضمان مطابقة المستحضر للمواصفات وقد تعتبر أيضاً رقابه البيئة أو المعدات جزءاً من الرقابة أثناء التصنيع.

### مدة الصلاحية 35

الفترة الزمنية التي من المتوقع أن يظل فيها المستحضر محتفظاً بالمواصفات المحددة له بعد إجراء إختبارات ثبات لعدد محدد من تشغيلات المستحضر، ويستعمل هذا في تحديد تاريخ انتهاء المفعول لكل تشغيلة على حدة.

<sup>33</sup> Dossier de lot, Batch record.

<sup>34</sup> Contrôles durant la fabrication, In process production control.

<sup>35</sup> Date de pérampion, Shelf life.

## إدارة الجودة<sup>36</sup>

### المبادئ

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 ذلك إلى مجهزي الشركة وموزعيها ولغرض تحقيق هذا الهدف النوعي في الكفاءة يستوجب الأمر تصميم نظام ناجح لضمان الجودة يأخذ في اعتباره أصول التصنيع الجيد للدواء ويشمل أيضاً وجود نظام لمراقبة الجودة.

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

### 1.1 ضمان الجودة<sup>37</sup>

**1.1.1.** 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 للتصنيع الجيد وكل العوامل الأخرى التي تقع خارج إطار هذا الدليل.

**1.1.2.** إن نظام ضمان الجودة المناسب لصناعة الدواء يشتمل على التالي:

- 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 لمسئوليات الإدارة.
- الإجراءات التي تتخذ للتصنيع تعتمد على تجهيز واستخدام المواد الأولية الصحيحة وينطبق ذلك أيضاً 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.

<sup>36</sup> Gestion de la qualité, Quality management.

<sup>37</sup> Assurance de la qualité, Quality assurance.

- 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.
- اعتماد طريقة النقيش الذاتي والتأكد من الجودة بصورة منتظمة لتقييم فعالية نظام ضمان الجودة وتطبيقه العملي.
- تدوين كل انحراف ومعرفة اسبابه وتوثيقه.
- اعتماد نظام لتدوين التغيرات التي تأنر على جودة الدواء.
- اعتماد تقييم دوري لجودة الدواء بهدف التحقق من ثبات عمليات التصنيع ولتأكيد التطور المستمر.

## 1.2 أصول التصنيع الجيد للدواء<sup>38</sup>

يمثل ذلك الجزء من ضمان الجودة الذي يضمن الإنتاج المستمر ذو الجودة العالية للمنتجات التي تتم إجراءات مراقبة الجودة عليها 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.

1.2.1 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.

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

1.2.3 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.

<sup>38</sup> Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, Good manufacturing practices for pharmaceutical products.

- توفر طرق خزن ونقل مناسبة.
- 1.2.4.** يجب أن تكتب التعليمات وطرق العمل بصورة أوامر وبوضوح وأسلوب لغوي بسيط حتى يمكن تطبيقها في أقسام المصنع.
- 1.2.5.** 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.
- 1.2.6.** يجب حفظ سجلات وقيود الإنتاج والتوزيع بطريقة تكفل عدم تلفها وسهولة استعادتها (مما يساعد على العودة إلى سجل أي طبخة إذا دعت الحاجة).
- 1.2.7.** يجب أن نقلل قدر الإمكان تعرض المنتج لأي ظرف مؤثر على جودته أثناء عملية التوزيع.
- 1.2.8.** يجب توفر نظام دقيق لاسترجاع أي طبخة من الدواء من التوزيع والبيع عند الحاجة إلى ذلك.
- 1.2.9.** 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.

### 1.3 مراقبة الجودة<sup>39</sup>

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 ان تشارك في كل القرارات المتعلقة بجودة المستحضر.

#### 1.3.1. أن أهم مستلزمات مراقبة الجودة تشمل:

- 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.
- يقوم جهاز مراقبة الجودة وبطرق مثبتة بالقيام بسحب نماذج من المواد الأولية، مواد التعبئة والتغليف والمستحضرات الوسيطة والكمية المنتجة قبل التعبئة والمنتج النهائي بعد التعبئة.

<sup>39</sup> Contrôle de la qualité, Quality Control.

- 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 والتحقيق في أسبابها.
- 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 خزنها ويتم تعريفها بصورة واضحة باستخدام لاصق على الحاوية يحتوي على كل المعلومات المطلوبة في تحديد ماهية المادة أو المواد.
- يجب تسجيل نتائج التفتيش وكذلك اختبارات المواد الأولية والمستحضرات الوسيطة، والكمية المنتجة قبل التعبئة والمنتج المعبأ النهائي حسب المواصفات المثبتة. اطلاق المنتج يتضمن مراجعة وتقييم لوثائق الإنتاج كما يتضمن تقييم للانحرافات عن الطريقة النموذجية.
- 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.
- 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.



### 40 الجهاز البشري

#### 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 على تعليمات النظافة ضروري وذو تأثير مباشر على نوعية الإنتاج.

#### أمور عامة

- 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.

- يجب على المصنع أن يحتفظ بخارطة تفصل الأعمال المناطة بالجهاز البشري المكلف بمواقع مسؤولية، حيث يجب عليهم القيام بواجباتهم الموثقة والمثبتة في الوصف الخاص بمسؤوليات العمل مع منحهم 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.

### 2.1 المراكز الأساسية<sup>41</sup>

تتضمن المراكز الأساسية صيدلي مسؤول عن الإنتاج (مدير فني) وصيدلي مسؤول عن ضمان الجودة<sup>42</sup> تناط به مسؤولية إطلاق المستحضر النهائي، ويعملان بدوام كامل حسب القوانين النافذة، بالإضافة إلى مسؤول عن مراقبة الجودة<sup>43</sup>. ويمكن أن تناط مسؤولية المستحضر النهائي بالمسؤول عن مراقبة الجودة على أن يكون هذا الأخير وفي هذه الحالة صيدلي متفرغ.

<sup>40</sup> Personnel.

<sup>41</sup> Postes clés, Key personnel.

<sup>42</sup> Assurance de qualité, Quality Assurance.

<sup>43</sup> Contrôle de qualité, Quality Control.

### 2.1.1. الصيدلي مدير الإنتاج<sup>44</sup>

يكون مدير الإنتاج مسؤولاً بالدرجة الأولى عن الإشراف على العمليات الإنتاجية وحسب الخطط المثبتة للإنتاج وهو مسئول أيضاً 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 المسئول عنه وتلك المسئولية تشمل أماكن التصنيع والأجهزة.
- التأكد بأن كل متطلبات التثبيت قد تم تلبيتها.
- التأكد بأن العاملين في قسمه قد تم تدريبهم تدريباً مبدئياً والعمل على استمرار برامج التدريب حسب الحاجة.

### 2.1.2. مدير مراقبة الجودة

يتحمل مدير مراقبة الجودة المسئوليات 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 في قسمه قد تم تدريبهم تدريباً مبدئياً مع الاستمرار في تنفيذ برامج التدريب حسب الحاجة.
- ما تبقى من واجبات قسم مراقبة الجودة قد تم ذكرها في الفصل السادس الخاص بمراقبة الجودة.

<sup>44</sup> Chef de production, Production manager.

### 2.1.3. 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.

## 2.2 التدريب<sup>45</sup>

2.2.1. يجب على المصنع أن يمهد 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.

2.2.2. 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.

2.2.3. 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.

2.2.4. 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

<sup>45</sup> Formation, Training.

عن أهمية النظافة الشخصية ولزوم إرتداء الرداء الخاص والحفاظ وإضافة إلى كل ما تقدم يجب أن يرافقهم المسئول عن القطاع الإنتاجي أو المخبري.

2.2.5. إن مفهوم ضمان الجودة والشروط الواجب اتباعها لأجل استيعابها وفهمها يجب أن يناقش ضمن كل برامج التدريب ذات العلاقة.

## 2.3 نظافة العاملين<sup>46</sup>

2.3.1. 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.

2.3.2. 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.

2.3.3. يتم اتخاذ خطوات تؤكد قدر الإمكان على وجوب عدم تواجد أشخاص مصابين بأحد الأمراض أو يحملون التهابات ظاهرة على الجلد في مناطق العمل.

2.3.4. على جميع الأشخاص الداخلين إلى المنطقة التصنيعية إرتداء الألبسة الحافظة والمناسبة للأعمال التي يتم العمل بها.

2.3.5. 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.

2.3.5. يجب تجنب تعريض المنتج إلى التداول المباشر باليدين وهذا يشمل الأجهزة التي يتم التماس المباشر بين أجزائها وبين المنتج.

2.3.6. يجب تبليغ العاملين في المصنع بأن يلتزموا بغسل أيديهم في المكان المخصص لذلك.

<sup>46</sup> Hygiène du personnel, Personnel hygiene.

## مناطق التصنيع والأجهزة<sup>47</sup>

### 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.

### 3.1 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 الاساسي.

3.1.1 يجب أن تكون أماكن التصنيع في بيئة (والتي إذا أخذت معها الاعتبارات المتعلقة بالوسائل التي تستخدم في الحفاظ على العملية التصنيعية) تمثل أقل الأمانة تعرضاً لتلوث المواد والدواء.

3.1.2 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.

3.1.3 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.

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

3.1.5 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.

### 3.2 مناطق الإنتاج<sup>48</sup>

3.2.1 إن إنتاج بعض المواد المضافة (مثل بعض أنواع المضادات الحيوية أو بعض أنواع الهورمونات أو

<sup>47</sup> Locaux et équipements, Premises and equipment.

<sup>48</sup> Zone de production, Production areas.

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.

**3.2.2.** 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.

**3.2.3.** 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.

**3.2.4.** في الحالات التي تتعرض فيها المواد الأولية من مواد خام ومواد 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 جزيئات الغبار وأن يكون تنظيفها وتعقيمها سهلاً.

**3.2.5.** 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.

**3.2.6.** 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.

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

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

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

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

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

### 3.3 مناطق الخزن<sup>49</sup>

- 3.3.1 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 وبعد التعبئة وكذلك المستحضرات الموجودة في مناطق العزل والمستحضرات المطلقة للسوق أو المرفوضة أو المعادة أو التي تمت استعادتها من الأسواق.
- 3.3.2 يجب توفير ظروف خزن خاصة في حالة الحاجة إلى ذلك وتشمل درجة الحرارة والرطوبة والتي يجب متابعتها ومراقبتها.
- 3.3.3 تكون أرصفة الشحن والاستلام مشيدة بطريقة تضمن عدم تعرض المواد والمستحضرات للعوامل الجوية، وتكون مناطق الاستلام مصممة ومجهزة بما يسمح بإجراء عملية التنظيف المطلوبة لوعية المواد الأولية قبل إدخالها إلى منطقة الخزن.
- 3.3.4 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 كفوفاً في توفير الدرجة المطلوبة من العزل.
- 3.3.5 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.
- 3.3.6 يجب توفير مناطق خاصة لخزن المواد المرفوضة والمستعادة من الأسواق والمستحضرات المعادة.
- 3.3.7 يجب عزل المواد أو المستحضرات ذات التفاعل الشديد في مناطق آمنة.
- 3.3.8 إن مواد التعبئة والتغليف المطبوعة عامل مهم للتثبيت في المستحضرات الطبية ويجب أن تحفظ في مكان أمين.

### 3.4 مناطق مراقبة الجودة<sup>50</sup>

- 3.4.1 تفصل مختبرات مراقبة الجودة عن مناطق الإنتاج. وهذا الفصل يكون مهماً خاصة في حالة المختبرات التي تكون مسؤولة عن تحاليل المواد الحيوية والمجهرية والمشعة.
- 3.4.2 يكلف مختبر مراقبة الجودة بالقيام بعمليات معينة والمساحة الذي يشغلها يجب أن تكون كافية لتفادي

<sup>49</sup> Zones de stockage, Storage areas.

<sup>50</sup> Zones de contrôle de la qualité, Quality control areas.

الخط غير المقصود والتقاطعي. كما يجب أن تتوفر فيه المساحة الكافية لخرن النماذج والسجلات.

**3.4.3.** يجب توفير غرف خاصة للحفاظ على الأجهزة الحساسة من الاهتزازات والعوارض الكهربائية والرطوبة الخ..

**3.4.4.** هناك بعض المستلزمات الخاصة في حالة المختبرات التي تتعامل مع مواد ذات طبيعة خاصة مثل النماذج الحيوية والمشعة.

### 3.5 مناطق الوزن<sup>51</sup>

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

### 3.6 المناطق الساندة<sup>52</sup>

**3.6.1.** تفصل مناطق الاستراحة وتناول المشروبات والأطعمة عن باقي المناطق.

**3.6.2.** 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.

**3.6.3.** 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.

**3.6.4.** يجب أن يكون بيت الحيوانات المخبرية مفصلاً عن باقي المناطق وبمدخل مفصول مع وجود وسائل لتنقية الهواء.

### 3.7 الأجهزة

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

**3.7.2.** يجب أن لا تشكل عمليات التصليح والصيانة (التي تجرى على الأجهزة) أية خطورة على جودة المستحضرات.

**3.7.3.** يجب تصميم أجهزة التصنيع بطريقة تسهل تنظيفها ويجب تنظيفها حسب الطريقة الموثقة والمفصلة لهذه الغاية كما يجب بقاءها في ظروف نظيفة وجاهرة.

**3.7.4.** يجب اختيار واستعمال وسائل وأجهزة التنظيف بحيث أن لا تشكل مصدراً للتلوث.

<sup>51</sup> Zones de pesage, Weighing area.

<sup>52</sup> Zone annexes, Ancillary area.



- 3.7.5. يتم تركيب أجهزة الإنتاج بطريقة تمنع خطر اي تلوث.
- 3.7.6. يجب أن لا تكون أجهزة الإنتاج سبباً يلوث 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 خطراً على نوعيته.
- 3.7.7. يجب أن تتوفر الموازين وأجهزة القياس ذات السعة والدقة المناسبة لعمليات الإنتاج والمراقبة.
- 3.7.8. يجب استخدام الطرق المناسبة والمبرمجة زمنياً لتعبير الموازين وأجهزة القياس والتسجيل<sup>53</sup> وبالحدود المثبتة ويجب أن يتم الاحتفاظ بسجلات مناسبة لقيم التعبير.
- 3.7.9. يجب أن تعلم منظومات الأنابيب بوضوح لتشير إلى المحتويات والاتجاه الذي تجري فيه المواد.
- 3.7.10. 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.
- 3.7.11. يجب نقل الأجهزة المعطلة بعيداً من مناطق الإنتاج ومراقبة الجودة إذا كان ذلك ممكناً أو على الأقل وضع لافتة عليها تشير إلى عطلها.

<sup>53</sup> Le matériel de mesure, de pesée, d'enregistrement et de contrôle, Quality control procedures related to balances and measurement devices.

## 54 التوثيق

## 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.

## 4.1 المستلزمات العامة

4.1.1. 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.

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

4.1.3. 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.

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

4.1.5. 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.

4.1.6 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.

4.1.7 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.

4.1.8 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.

4.1.9 في حالة التوثيق إلكترونيًا يجب أن يحدد الأشخاص المخولين بإدخال البيانات إلى الحاسوب، كما يجب أن يستحدث سجل للتغييرات 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.

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

## 4.2 الوثائق المطلوبة<sup>55</sup>

يمكن تصنيف الوثائق المطلوبة إلى خمسة مجموعات والتي ستناقش في هذا الجزء من الفصل وهذه تشمل المواصفات، التركيبات، التعليمات، السجلات والطرق العملية.

### المواصفات

وتمثل استعراضاً تفصيلياً لكل المستلزمات التي يجب أن تتطابق معها المستحضرات والمواد الأولية المستخدمة في التصنيع. يجب أن تتوفر مواصفات معتمدة للمواد الأولية ومواد التعبئة والتغليف والمستحضرات النهائية، ويجب أن يشمل ذلك المستحضر أو الكمية المنتجة قبل التعبئة والتغليف.

#### 4.2.1 مواصفات المواد الأولية ومواد التعبئة والتغليف<sup>56</sup>

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

- وصف لهذه المواد ويشمل ذلك:

<sup>55</sup> Documents nécessaires, Required documents.

<sup>56</sup> Spécification pour les matières premières et les articles de conditionnements, Specification of starting and packaging materials.

- الاسم المعتمد والرمز المرجعي المستخدم داخلياً (أي في المصنع).
- المرجع وقد يكون أحد دساتير الأدوية.
- أسماء وعناوين الموردين المعتمدين وإذا أمكن المصنع الأصلي للمواد الأولية ومواد 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.

#### 4.2.2 مواصفات المستحضر والكمية المنتجة قبل التعبئة والتغليف<sup>57</sup>

يجب أن تتوفر مواصفات المستحضر والكمية 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.

#### 4.2.3 مواصفات المستحضرات النهائية<sup>58</sup>

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 وتفاصيل 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.

<sup>57</sup> Spécification pour les produits intermédiaire et vrac, Specification for intermediate and bulk product.

<sup>58</sup> Spécifications pour les produits finis, Specification for finished products.

### 4.3 التركيبية التصنيعية والتعليمات الخاصة بطرق إنتاجها وتعبئتها<sup>59</sup>

يجب توفير صيغة والتعليمات تصنيع لكل مستحضر ويشمل ذلك كل المواد الأولية المستخدمة وكل عمليات الإنتاج والتعبئة والتغليف حيث يجب أن تكون كل التركيبات التصنيعية وطرق تصنيعها معتمدة رسمياً وهذا يشمل كل منتج وحجم الطبخة التي تدخل مرحلة التصنيع، كل ما تقدم يكون ضمن وثيقة واحدة تجمع كل ما ذكر.

#### 4.3.1. التركيبية التصنيعية

يجب أن تحتوي التركيبية 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 الاسم 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 الوسيطة الناتجة أثناء عملية التصنيع.

#### 4.3.2. تعليمات التصنيع

يجب أن تشمل التعليمات التصنيعية على:

- بيان عن الموقع التصنيعي والأجهزة الرئيسية المستخدمة.
- الطرق أو المراجع المعتمدة في استخدام الاجهزة (مثل تلك الخاصة بالتنظيف، التركيب، التعيير والتعقيم) المصدر المعتمد في وصف الطرق المستخدمة في استخدام الأجهزة مثل تلك الخاصة بالتنظيف وإعادة التجميع<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 المصقات التي تستخدم للدلالة على المستحضرات وشروط التخزين.
- يجب الأخذ بالاعتبار أية شروط وقائية<sup>61</sup> خاصة.

<sup>59</sup> Formule de fabrication et instruction de fabrication, Master formula and manufacturing instruction.

<sup>60</sup> Assemblage, Assembling.

<sup>61</sup> Précautions, Precautions.

### 4.3.3. 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 رقم المرجع الخاص بمواصفات مادة التعبئة.
- أينما كانت الحاجة، يجب وضع رقم الطبخة وتاريخ انتهاء 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 والأجهزة المستخدمة.
- يجب وصف تفاصيل الرقابة أثناء الإنتاج مع التعليمات الخاصة بأخذ النماذج والحدود المسموح بها لقبول المستحضر أو رفضه.

### 4.4 سجلات الطبخة

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

#### 4.4.1. السجل الإنتاجي للطبخة<sup>62</sup>

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

قبل أن تبدأ عملية الإنتاج يجب مراجعة وضع الأجهزة ومحل التصنيع وتثبيت خلوها من أية منتجات سابقة أو وثائق أو مواد غير مبرر وجودها في التصنيع المقبل وأن تكون الأجهزة نظيفة وصالحة للاستخدام.

<sup>62</sup> Dossiers de fabrication du lot, Batch processing record.

## السجلات الإنتاجية

يجب أن تدون المعلومات خلال عملية الإنتاج وبعد انتهائه، كما يجب أن يؤرخ السجل ويمهر بالتوقيع من قبل الشخص المسؤول عن العملية الإنتاجية. المعلومات المطلوبة هي التالية:

- 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.

### 4.4.2. سجل تعبئة وتغليف الطبخة<sup>63</sup>

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 المنتجة قبل عملية التعبئة كما يجب أن يحتوي على رقم الطبخة المنتهية والكمية المخطط لإنتاجها.

#### السجلات الخاصة بتعبئة وتغليف الطبخة

**4.4.2.1.** يجب أن يتم تسجيل المتابعة الخاصة بالأجهزة وموقع التعبئة وخلوه من أي تعبئة سابقة وأن يكون ذلك قبل البدء بتعبئة وتغليف المنتج، كما يجب أن تنقل كل الوثائق والمواد الخاصة بالتعبئة السابقة مع التأكد من نظافة الأجهزة وصلاحياتها للعمل.

**4.4.2.2.** تسجل المعلومات في الوقت الذي يتم فيه تفعيل عملية التعبئة وبعد انتهائها ويجب أن يؤرخ السجل

<sup>63</sup> Dossiers de conditionnement du lot, Batch packaging record.

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 عمليات 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 التخويل 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.

### 4.4.3. طرق العمل<sup>64</sup>

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

#### 4.4.3.1. الإستلام<sup>65</sup>

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.

<sup>64</sup> Procédures, Standard operating procedures (SOP).

<sup>65</sup> Réception, Reception.



- 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 وخرن المواد الأولية ومواد التعبئة والتغليف والمواد الأخرى حسبما يكون مناسباً.

#### 4.4.3.2 أخذ النماذج<sup>66</sup>

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

#### 4.4.3.3 الاختبار<sup>67</sup>

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

#### 4.4.4 الطرق الأخرى

- 4.4.4.1 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.
- 4.4.4.2 يجب وجود سجلات خاصة بتوزيع كل طبخة منتجة وذلك لغرض التمكن من استرجاعها عند الحاجة.
- 4.4.4.3 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 وتعديلها.
- الصيانة.
- أمور الجهاز البشري ويشمل ذلك التدريب والملابس ونظافة أماكن التصنيع.

<sup>66</sup> Echantillonnage, Sampling.

<sup>67</sup> Test, Testing.

- مراقبة بيئة المصنع.
  - مكافحة الحشرات والحيوانات الصغيرة كالفوارض.
  - الشكاوى.
  - استرجاع أو إعادة المنتج من الأسواق.
  - المرتجعات.
- 4.4.4.4.** يجب توفير طرق عمل واضحة لكل الفقرات الرئيسية في الإنتاج وأجهزة الاختبار.
- 4.4.4.5.** يجب استخدام قيود وثائقية<sup>68</sup> خاصة بالأجهزة الحساسة والرئيسية وذلك لتسجيل التعليمات والتعبير والصيانة والتنظيف والتصليح على أن يتضمن كل ما تقدم التواريخ واسماء الأشخاص الذين قاموا بتلك الاعمال وتوقيعاتهم.
- 4.4.4.6.** 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.

<sup>68</sup> Cahier de route, Log book.

### الإنتاج<sup>69</sup>

#### 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 العامة.

يجب وضع الامكانيات اللازمة لاجراء 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.

#### 5.1 الأمور العامة

5.1.1 يجب أن يدار الإنتاج من قبل أشخاص كفؤين.

5.1.2 يجب تحليل كل المواد الداخلة في الإنتاج للتأكد من أنها مطابقة للمواصفات.

5.1.3 يجب ان تتم وفق طرق وارشادات مكتوبة وموثقة كل مراحل الإنتاج من استلام المواد الاولية الى عزلها الى اخذ النماذج الى التخزين الى وضع اللواصق عليها الى تسليمها لمراكز التصنيع الى عمليات الإنتاج والتعبئة والتغليف كما الى التوزيع.

5.1.4 أي تلف يصيب الاوعية وأية مشكلة يمكن أن تؤثر سلباً على نوع المواد يجب أن يتم التحقيق فيها وتسجل ويرفع بها تقرير إلى قسم مراقبة الجودة.

5.1.5 يجب عزل المواد الداخلة إلى الإنتاج وكذلك عزل المستحضرات النهائية مباشرة بعد استلامها أو تصنيعها حتى تأتي الموافقة بإطلاقها للاستخدام أو التوزيع.

5.1.6 تعتبر المستحضرات الوسطية والكمية المنتجة قبل التعبئة (إذا تم شراؤها بهذه الصيغة) مواداً أولية عند تداولها بعد استلامها.

5.1.7 يجب تخزين كل المواد في ظروف الخزن التي يوصي بها المصنع وبطريقة منظمة تمكن من فرز

<sup>69</sup> Production, Production.

الطبخات عن بعضها البعض وتمكن من تطبيق الدورة التخزينية.

**5.1.8.** مراقبة الكمية المنتجة وموازنة الكميات يجب أن تكون دقيقة لتفادي حدوث أية فروقات خارج الحد المسموح به.

**5.1.9.** 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.

**5.1.10.** يجب حماية المواد الأولية والمستحضرات في كل مراحل التصنيع من التلوث بالجراثيم أو غيرها من الملوثات.

**5.1.11.** 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.

**5.1.12.** 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.

**5.1.13.** 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.

**5.1.14.** يجب أن تجرى التحاليل اللازمة للتأكد من أن الأنابيب وقطع الأجهزة الأخرى المستخدمة لنقل المستحضرات من موقع إلى موقع آخر موصولة مع بعضها البعض بصورة صحيحة.

**5.1.15.** 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.

**5.1.17.** يجب أن يكون الدخول إلى المواقع الخاصة مقتصرًا على الأشخاص المخولين فقط.

**5.1.18.** يجب أن لا يتم إنتاج منتجات غير دوائية في مناطق تكون فيها الأجهزة مخصصة فقط لإنتاج مواد دوائية.

## 5.2 منع التلوث أثناء الإنتاج والتعبئة والتغليف<sup>70</sup>

5.2.1 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.

5.2.2 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.

5.2.3 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.

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

- الإنتاج في مواقع كل منها مخصص لإنتاج مادة واحدة (مثل تلك المستخدمة في إنتاج البنسلين واللقاحات الحية<sup>71</sup> والتراكيب الحاوية على جراثيم حية<sup>72</sup> وبعض المواد الحيوية الأخرى) أو من خلال حملة لإنتاج منتج<sup>73</sup> معين يتبعها التنظيف المناسب ويعقبه حملة أخرى لإنتاج منتج آخر في ذات المكان.
- توفير المغلفات الهوائية وتأمين نظام تزويد واستخراج الهواء<sup>74</sup>.
- 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.

<sup>70</sup> Prévention des contaminations croisées pendant la fabrication, Prevention of cross contamination during production.

<sup>71</sup> Vaccins vivants, Live vaccines.

<sup>72</sup> Préparations bactériennes vivantes, Live bacterial preparations.

<sup>73</sup> Campagne de production, Production campaign.

<sup>74</sup> Système d'extraction d'air, Air extracting system.

- 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.

### 5.3 التثبيت<sup>75</sup>

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

### 5.4 المواد الأولية

- 5.4.1. إن عملية شراء المواد الأولية تعتبر من الأمور الهامة ويتطلب إنجازها وجود أشخاص ذوي خبرة ومعرفة كافية بالموردين.
- 5.4.2. يجب شراء المواد الأولية من موردين معتمدين ومعرفين في المواصفات الخاصة بهذه المواد ويفضل الشراء مباشرة من المنتج أو المصنع. يجب أن يزود المصنع أو المورد لهذه المواد بالمواصفات التي يرغب المصنع بتوفرها في المواد الأولية، ويفضل الاتفاق بين المشتري والمورد أن يوضح طريقة إنتاج ونوعية المواد وطرق التداول بها في مراحل إنتاجها، تخزينها، شحنها، التعريف عنها، كما يوضح طريقة التعامل بين الفريقين في حال عدم مطابقة المواد للمواصفات المطلوبة.
- 5.4.3. يجب الكشف على الإوعية 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 الإوعية يجب رفع تقرير بذلك إلى قسم مراقبة الجودة.
- 5.4.4. يجب القيام بأخذ النماذج وتحليلها ومن ثم إطلاقها. في حالة كانت المادة الأولية من عدة طبخات تكرر هذه العملية لكل واحد من هذه الطبخات.

<sup>75</sup> Validation, Validation.

**5.4.5.** يجب أن تحدد هوية كل المواد الأولية في منطقة الخزن، يجب أن تحتوي الملصقات الخاصة بتحديد هوية المواد المعلومات التالية:

- اسم المادة.
- الرمز الداخلي (الخاص بالمصنع).
- رقم الطبخة مثبتا على وصل الاستلام.
- وضع المادة المحتواة في العبوة (هل هي في الحجر، التحليل المخبري، مطلقة أو مرفوضة).
- وجود تاريخ فعالية أو تاريخ محدد<sup>76</sup> 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.

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

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

**5.4.8.** 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.

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

**5.4.10.** 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).

<sup>76</sup> Date après contrôle, Retesting date.

## 5.5 عمليات التصنيع<sup>77</sup>

- 5.5.1. 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.
- 5.5.2. يجب أن يحفظ المستحضر الوسطي والكمية المنتجة في ظروف ملائمة.
- 5.5.3. يجب متابعة وتسجيل جميع عمليات المراقبة اثناء التصنيع وتشمل الرقابة على بيئة المصنع.
- 5.5.4. يجب التأكد من أن الأنابيب والأجزاء الأخرى من الأجهزة التي تستخدم لنقل المستحضرات من موقع إلى آخر مرتبطة ببعضها بالطريقة الصحيحة.
- 5.5.5. يجب التحقيق وتسجيل أي انحراف واضح عن المنتج المتوقع.

## 5.6 مواد التعبئة والتغليف والملصقات التعريفية

- 5.6.1. يجب إعطاء عملية الشراء والتداول وفحص مواد التعبئة والتغليف المطبوعة وغيرها ذات الأهمية التي تعطى للمواد الأولية.
- 5.6.2. 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 التي يمكن أن تنفطر في اوعية مخصصة ومغلقة لتفادي احتمال الخطأ.
- 5.6.3. يجب صرف مواد التعبئة والتغليف للاستخدام من قبل أشخاص مخولين وحسب ما هو مثبت بصيغة طريقة موثقة.
- 5.6.4. يجب إعطاء رمز معين أو إشارة تعريفية لكل طبخة من مواد التعبئة والتغليف المطبوعة.
- 5.6.5. يجب توثيق كل تلف من مواد التعبئة والتغليف التي أصبحت غير صالحة للاستعمال بعد تغييرها أو اعتماد شكل جديد مطبوع بطريقة مختلفة.

## 5.7 عمليات التعبئة والتغليف

- 5.7.1. 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.

<sup>77</sup> Opérations de fabrication, Manufacturing operations.



**5.7.2.** 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 وفقاً لطريقة موثقة على شكل قائمة مدرج فيها كل الخطوات اللازمة.

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

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

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

**5.7.6.** 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 الملصقات الخاصة بأحد المستحضرات على عبوات منتجات أخرى.

**5.7.7.** 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.

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

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

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

**5.7.11.** 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.
- ملاحظة: يجب عدم إرجاع النماذج (التي تلتقط لأغراض التحليل) إلى الخط الإنتاجي مرة أخرى.

- 5.7.12.** في حالة وجود خلل في الخط الإنتاجي يستطيع الشخص المسؤول المخول فقط الاستمرار في العملية الإنتاجية بعد تحليل وتدقيق ومن ثم الموافقة، في هذه الحالات يجب وضع تقرير مفصل للحدث.
- 5.7.13.** 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.
- 5.7.14.** يجب إتلاف الفائض من مواد التعبئة والتغليف والتي تحمل رقم الطبخة التي انتهت تعبئتها ويسجل هذا الإتلاف، ويجب توفير طريقة مكتوبة لكيفية إرجاع الفائض غير الحاوي على رقم الطبخة إلى المخازن مرة أخرى.

## 5.8 المستحضرات النهائية

- 5.8.1.** يجب عزل المستحضرات النهائية حتى إطلاقها بشكل نهائي حسب الإجراءات التي يأخذها المصنع.
- 5.8.2.** إن تقييم المستحضرات النهائية والتوثيق المصاحب لها والذي هو أحد الإجراءات الضرورية قبل إطلاق المنتج قد تم وصفه في الفصل السادس المتعلق بمراقبة الجودة.
- 5.8.3.** بعد إطلاق المنتج يجب خزنه تحت ظروف يقرها المصنع.

## 5.9 المواد المرفوضة المعاد استخدامها والمرتجعة<sup>78</sup>

- 5.9.1.** 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 واعتماده وتسجيله من قبل الصيدلي المسؤول عن ضمان الجودة.
- 5.9.2.** تكون عملية إعادة المنتج إلى الدورة الإنتاجية حالة استثنائية، ويتم السماح باستخدامها فقط في حالة عدم تأثير نوعية المنتج. وإذا كانت الخصائص المثبتة غير متأثرة ومطابقة لطرق التصنيع المعتمد 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.
- 5.9.3.** في حالة التمكن من إصلاح جزء أو كل من الطبخات المعادة إلى التصنيع يجب أن تكون هذه الطبخات أو أجزاءها 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 تجرى طبقاً لطرق محددة بعد تقييم المحاذير وبضمنها أي تأثير ممكن قد يشمل ذلك تاريخ انتهاء الصلاحية، مع التأكيد على وجوب توثيق هذه الحالة.

<sup>78</sup> **Matières refusés, récupérés et retournés, Rejected, recovered and returned materials.**

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

**5.9.5.** كل المستحضرات المرتجعة 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 المرتجعة 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 الطبخات أو في صلاحيتها للطرح في الأسواق يجب عدم التوجه باستخدامها. اي اجراء متخذ يجب تسجيله وتوثيقه.

### مراقبة الجودة<sup>79</sup>

#### 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 النهائية لن تطلق للبيع أو التصنيع قبل ان يتم التأكد من جودتها.

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

#### 6.1 أمور عامة

**6.1.1.** 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.

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

**6.1.3.** 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.

**6.1.4.** 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.

**6.1.5.** 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.

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

<sup>79</sup> Contrôle de qualité, Quality control.

## 6.2 الممارسة الجيدة في مختبر مراقبة الجودة<sup>80</sup>

- 6.2.1. يجب أن تكون مواقع مختبر مراقبة الجودة وأجهزته مطابقة للمستلزمات العامة والخاصة لما قد استعرض عن مواقع مراقبة الجودة في الفصل الثالث.
- 6.2.2. يجب أن تكون مواقع العاملين والأجهزة في المختبرات مناسبة لما تتطلبه طبيعة ومستوى العمليات التصنيعية.
- 6.2.3. إن استخدام مختبرات خارجية يعتبر مقبولاً على أن يثبت ذلك في سجلات مراقبة الجودة.

## 6.3 التوثيق

- 6.3.1. يجب أن يتم التوثيق في مختبر مراقبة الجودة استناداً إلى المبادئ التي ذكرت في الفصل الرابع.
- 6.3.2. قسط كبير من هذا التوثيق يتعامل مع ممارسات 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 تعيين الأجهزة وإدارتها.
  - طرق الاختبار والسجلات ( تشمل أوراق العمل التحليلي أو سجل ملاحظات المختبر).
- 6.3.3. يجب الاحتفاظ بكل وثائق مراقبة الجودة الخاصة بسجل الطبخة وذلك حسب ما تم التوجيه بشأنه من قبل وزارة الصحة العامة.
- 6.3.4. يكون من المناسب أن تحفظ السجلات بوضع يسمح لعملية التثبيت التي تشمل على سبيل المثال نتائج التحاليل وكمية المنتج ووسائل المراقبة البيئية.
- 6.3.5. بالإضافة للمعلومات الموجودة في سجل الطبخة يجب الاحتفاظ كذلك بكل المعلومات الرقمية الموجودة على سبيل المثال في القيود العائدة إلى المختبر<sup>81</sup> و سجلاته.

## 6.4 أخذ النماذج

- 6.4.1. يجب أن تتم عملية أخذ النماذج بطرق مكتوبة وموثقة تصف:
- طريقة أخذ النموذج أو العينة.

<sup>80</sup> Bonnes pratiques de laboratoire de contrôle de la qualité, Good practices in quality control.

<sup>81</sup> Cahiers de laboratoire, Laboratory notebook.

- الأجهزة 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 الانتباه إلى وجودها) خاصة بما يتعلق بطريقة أخذ العينة أو النموذج في حالات يكون فيها النموذج معقماً أو يتكون من مواد حساسة.
  - ظروف التخزين.
  - تعليمات تنظيف وخرن وسائل أو أجهزة أخذ النماذج.
- 6.4.2.** 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).
- 6.4.3.** يجب أن تكون عبوة النموذج معرفة بملصق تحمل اسم المحتويات ورقم الطبخة وتاريخ أخذ النموذج والوعية التي سحبت منها.
- 6.4.4.** تحفظ النماذج المرجعية من كل طبخة منتجات نهائية لمدة زمنية تنتهي بعد سنة واحدة من نهاية تاريخ انتهاء صلاحية أو ما تقرره وزارة الصحة العامة.
- 6.4.5.** يجب الإحتفاظ بالعينات من كل طبخة من المنتج النهائي لمدة سنة على الأقل بعد تاريخ انتهاء 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.
- 6.4.6.** تكون كمية النماذج التي تمثل المواد الأولية والمنتج النهائي كافية لإجراء إعادة تحليلين مخبريين كاملين في حال دعت الحاجة.

## 6.5 التحليل المخبري

- 6.5.1.** يجب تقييم طرق التحاليل المخبرية. يجب اعتماد وتطبيق كل إجراءات التحاليل المخبرية المذكورة في ملف التسجيل المقدمة إلى وزارة الصحة العامة.
- 6.5.2.** يجب تسجيل النتائج والتأكد من ثباتها كما يجب التأكد من صحة الحسابات.
- 6.5.3.** 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 التحاليل متضمنة الملاحظات والحسابات مع تثبيت المعلومات الواردة في شهادات التحليل.
  - تواريخ التحليل.
  - توافيق الأشخاص الذين قاموا بالتحليل.
  - تصريح واضح لإطلاق أو رفض (أو أي قرار آخر) مع توقيع الشخص المخول.
- 6.5.4** يجب تنفيذ كل عمليات الرقابة وبضمنها تلك التي قام بها جهاز الإنتاج أثناء التصنيع وحسب الطرق المعتمدة من قبل مراقبة الجودة مع تسجيل النتائج.
- 6.5.5** يجب اعطاء 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.
- 6.5.6** يجب ان يدون على الاوعية والكواشف المخبرية واطباق الاوساط الزرعية<sup>85</sup>:
- تاريخ التحضير مع توقيع الشخص المحضر.
  - التركيز.
  - التعبير.<sup>86</sup>
  - تاريخ انتهاء الصلاحية.
  - ظروف التخزين.
  - تاريخ اعادة التعبير.
  - المحاذير (ان وجدت).
- 6.5.7** 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.
- 6.5.8** 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.

<sup>82</sup> Réactifs de laboratoire, Laboratory reagents.

<sup>83</sup> Standard de reference, Reference standard.

<sup>84</sup> Milieu de culture, Culture media.

<sup>85</sup> Boite de pétri, Petri dishes.

<sup>86</sup> Standardisation, Standardisation.

## 6.6 دراسات الثبات<sup>87</sup>

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

6.6.2. يجب أن يقرر قسم مراقبة الجودة تواريخ الإنتهاء ومواصفات مدى الصلاحية على أساس اختبارات الثبات ذات الصلة بشروط التخزين.

6.6.3. 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.

6.6.4. يجب تحديد الثبات قبل التسويق وبعد كل تغيير هام.

<sup>87</sup> Etude de stabilité, Stability study.



### الشكاوى وإجراءات إسترجاع المنتج<sup>88</sup>

#### 7.1 المبدأ

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.

#### 7.2 الشكاوى<sup>89</sup>

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<sup>90</sup> 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 لشكاوى 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 الانتباه واحتمال القيام باسترجاع 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 وجودة المنتج.

<sup>88</sup> Réclamation et rappels de médicaments, Complaint and recall.

<sup>89</sup> Réclamations, Complaints.

<sup>90</sup> Defaut, Defect.

7.2.8 يجب ان يتضمن سجل الشكاوى:

- اسم المستحضر، شكله، مصدره، رقم الطبخة.
  - اسم المشتكي.
  - نوع وطبيعة الشكاوى.
  - تفصيل بالتحقيق المتخذ.
  - نتائج التحقيق والاجراءات المتخذة.
- يجب الحصول على عينة من المستحضر لفحصها.

### 7.3 الإسترجاع<sup>91</sup>

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

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

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

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

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

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

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

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

<sup>91</sup> Rappel, Recall.

**7.3.9. تعليمات اجراءات الاسترجاع يجب ان تشمل:**

- اسم المستحضر، تركيزه، حجم العبوة، رقم الطبعة.
- 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.

التفتيش الذاتي<sup>92</sup>

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. التثبتية وإعادة التثبتية
- 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

<sup>92</sup>Auto-inspection, Self inspection.

## 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 الخدمات 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:

- نتائج التفتيش الذاتي

- التقييم والخلاصة

- 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.

<sup>93</sup> Audit de qualité, Quality audit.

## طرق التعاقد للإنتاج والتحليل<sup>94</sup>

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 بمسؤوليته الكاملة في اطلاق 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 لاطلاق المستحضر يجب أن تكون من قبل الصيدلي المسؤول عن ضمان الجودة فقط.

### 9.2 مانح العقد

- 9.2.1. إن مانح العقد مسئول عن تقدير ما لدى منفذ العقد من قدرة على القيام بالعمل أو إجراء الفحوص المطلوبة بنجاح، والتأكد 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 المنفق 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.

<sup>94</sup> Fabrication et analyse en sous-traitance, Contract production and analysis.

### 9.3 منفذ العقد

9.3.1 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 سوى شركة تحمل إجازة بالتصنيع.

9.3.2 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.

9.3.2 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.

### 9.4 العقد

9.4.1 يجب صياغة عقد بين مانح العقد ومنفذ العقد تتحدد 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.

9.4.2 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.

9.4.3 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.

9.4.4 يجب أن يحتفظ مانح العقد بسجلات التصنيع والتحليل وسجلات التوزيع، والعينات المرجعية، أو أن تكون متاحة لإطلاعه. 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.

9.4.5 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.

## الملحق رقم (1)

### تصنيع المستحضرات الطبية المعقمة<sup>95</sup>

#### 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 يتبعها موظفو المصنع.

إن تحقيق الجودة يعتبر بحد ذاته مهماً وهذا النوع من التصنيع يجب أن يجرى وفق طرق مقيمة ودقيقة التنفيذ. 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 أيضاً على السطوح وفي هذا الصدد فلقد أُشير إلى مراجع مثل المواصفات القياسية الدولية.

#### 2. الأمور العامة

2.1. يجب إجراء عملية تصنيع المستحضرات المعقمة في مواقع معقمة يتم الدخول إليها من قبل الموظفين من خلال مغلق هوائي، وهذا يشمل أيضاً 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.

2.2. إن كافة عمليات التحضير للمواد وتحضير المنتج وتعبئته وتعليقه يجب أن تجرى في غرف منفصلة داخل الموقع المعقم. عمليات الإنتاج تقسم إلى نوعين:

- القسم الأول الدواء الذي يعقم بعد توضيحه.

- القسم الثاني الدواء الذي يحضر بالجزء أو بالكامل بطريقة معقمة.

2.3. إن المواقع المعقمة التي يتم فيها إنتاج المستحضرات المعقمة يجب أن تصنف حسب ما تقتضيه مواصفات البيئة. إن كل عملية من عمليات التصنيع تحتاج إلى درجة نظافة بيئية معينة وذلك لتقليل 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.

<sup>95</sup> Fabrication des médicaments stériles, Manufacture of sterile medicinal products.



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

2.4.1. الدرجة (أ) (A) وتطلق على المنطقة التي تجرى فيها عمليات تحضير المنتجات 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 منتظمة موقع العمل.

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

2.4.3. 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	
	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 بالفلاتر المناسبة مثل<sup>98</sup> HEPA 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

<sup>96</sup> Opérations à haut risque de contamination, High contamination risk operations.

<sup>97</sup> Au repos, At rest.

<sup>98</sup> (HEPA) Haute Efficacité pour les Particules de l’Air, High efficiency particulate air.

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.

Table 3

الدرجة	أمثلة عن العمليات التي تجرى على المستحضرات المعقمة	أمثلة عن عمليات تحضير المستحضرات الخالية من الجراثيم
A 1	تعبئة المستحضرات عندما تكون معرضة بصورة غير اعتيادية للتلوث	التحضير الخالي من الجراثيم والتعبئة
B ب	تحضير السوائل عندما تتعرض بصورة غير اعتيادية للتلوث وهذا يشمل تعبئة المستحضرات	تحضير المحاليل التي سترشح
C ج	تحضير المحاليل ومكونات التعبئة	تداول المكونات قبل عملية الغسل

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

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

2.6. يجب أن تكون الرقابة مستمرة في العمليات التي تجرى في مناطق مطهرة وأن يكون ذلك باستخدام الأطباق الزرعية المستقبلية للجزيئات المتطيرة 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
A ا	<1	<1	<1	<1
B ب	10	5	5	5
C ج	100	50	25	-
D د	200	100	50	-

ملاحظة:

- هذه القيم تمثل المعدل الوسطي.

- الأطباق المعرضة لبيئة الموقع لمدة تقل عن 4 ساعات.

2.7. يجب أن تهيأ الاستعدادات 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.

### 3. التقنية المستخدمة في فصل المواقع المعقمة<sup>103</sup>

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 يصمما 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.

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.

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.

<sup>99</sup> ufc : unité formant colonie, Colony forming unit.

<sup>100</sup> Settle plates.

<sup>101</sup> Contact plates.

<sup>102</sup> Glove print 5 fingers.

<sup>103</sup> Isotechnie, Isolator technology.

3.2. إن استخدام المواقع المفصولة 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.

3.3. 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<sup>104</sup> وتمتد اليدين بمساعدة وصلة تمكن من العمل داخل الصندوق<sup>105</sup> الذي يكون شفافاً عادة.

#### 4. تقنية النفخ-التعبئة-الغلق المحكم<sup>106</sup>

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 المحكم والمستخدمة 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)

4.2. يجب أن يركز الانتباه على الأمور المدونة أدناه في حالة استخدام هذه التقنية الخاصة:

4.2.1. تصميم الأجهزة وتحديد الجودة والتثبيت وطرق النظافة والتعقيم في المواقع التي تتطلب توفر هذه المقومات وبيئة الغرفة النظيفة حيث تتواجد الأجهزة.

4.2.2. تشمل أيضاً تدريب العاملين والملابس وطريقة الدخول إلى المنطقة الحساسة حيث تتواجد الأجهزة وتشمل كذلك أية منطقة معقمة قبل البدء بالتعبئة.

#### 5. المستحضرات المعقمة بعد تعبئتها<sup>107</sup>

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 ترسيحها وتعقيمها.

5.2. يكون المنتج معرضاً بصورة كبيرة للتلوث الجرثومي في الحالات التالية:

5.2.1. إذا كانت طبيعة المنتج تساعد على النمو الجرثومي.

<sup>104</sup> Gants, Gloves.

<sup>105</sup> Isolateurs ou Vitrine stérile, Isolator.

<sup>106</sup> Technologie de formage-remplissage-scillage, Blow-fill-seal-technology.

<sup>107</sup> Produits stérilisés dans leur récipient final, Terminally sterilised products.

5.2.2. إذا بقي المنتج لفترة طويلة قبل تعقيمه.

5.2.3. إذا كانت ضرورة الإنتاج تفرض تحضيره في أوعية مفتوحة.

يجب أن يتم التحضير في هذه الحالات في بيئة من درجة (ج).

5.3. يكون المنتج بحالة تعرض غير اعتيادي للتلوث من البيئة المحيطة في الحالات التالية:

5.3.1. تكون عملية التعبئة بطيئة.

5.3.2. تكون الاوعية ذات فتحات واسعة.

5.3.3. إذا تعرضت تلك الاوعية لأكثر من بضعة ثواني قبل الغلق المحكم.

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.

## 6. التحضير المعقم<sup>108</sup>

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).

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).  
أما بالنسبة للحالة التي يتطلب فيها الإنتاج نقل وإدخال العبوات الحاوية للمنتج والتي تكون أغطيتها مغلقة ويجوز إتمام ذلك في بيئة من نوع (ب).

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 مفتوحاً أو معرضاً للجو المحيط وفي حالة عدم ترشيحه.

## 7. الموظفون

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.

<sup>108</sup> Préparation aseptique, Aseptic preparation.

7.2. يجب أن يتلقى كل الموظفين (وبضمنهم 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.

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.

7.4. يجب أن يتمتع الموظفون العاملون في المناطق النظيفة والمعقمة بمستوى عال 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.

7.5. يجب الالتزام بطرق مكتوبة لوصف الإجراءات التي تتخذ في حالة تبديل الملابس والغسل وذلك للتقليل من احتمال تلوث الملابس الخاصة بالمنطقة المعقمة والتي ستؤدي بالتالي إلى تلوث المنطقة المعقمة.

7.6. يجب عدم إدخال ساعات المعصم أو عدة الزينة إلى المنطقة المعقمة.

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:

7.7.1. 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.

7.7.2. 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.

7.7.3. النوع (أ ، ب): يجب أن يغطي الرأس بطريقة تمنع تعريض شعر الرأس واللحية والشوارب على أن يكون غطاء الرأس متصلًا مع باقي الزي، يجب ارتداء القناع الذي يمنع تطاير الرذاذ من الفم. يجب ارتداء القفازات 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 الأكمام في القفازات يجب أن تكون مادة الزي غير قابلة لتكوين دقائق يمكن أن يؤدي تساقطها إلى التلوث.

7.8. 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 الأقنعة والقفازات على الأقل مرة في كل طبخة.

7.9. يجب أن يتم تنظيف الزي الخاص بالمواقع النظيفة بطريقة تمنع من تجمع ملوثات إضافية يمكن أن تسبب بسقوطها تلوينًا. 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.

## 8. مناطق التصنيع

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.

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.

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.

8.4. يجب أن يتم تمديد الأنابيب والفتحات والمنافذ بطريقة تمنع تكوين نتوءات وفتحات غير محكمة الغلق وسطوح خشنة يصعب تنظيفها.

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 هوائي ما بين الأجهزة وأحواض الغسل والبالوعات. يجب تزويد البالوعات الأرضية في المناطق المعقمة ذات الدرجة (أ ، ب) بوسائل غلق محكمة تمنع رجوع الماء.

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.

<sup>109</sup> Faux plafonds, Ceiling.

- 8.7. عموماً يجب أن تكون المغاسل التي تستخدم لغسل اليدين في المرحلة الأولى من غرف التبديل.
- 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 اخرى لتحديد الدخول والخروج.
- 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.
- 8.10. يجب الاهتمام لحماية الموقع الذي يكون تعرضه للتلوث عاملاً سلبياً من الممكن أن يؤثر على تعقيم المنتج أو مكوناته في حالة التعرض. من المحبذ 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.
- 8.11. إن إزالة التلوث من المواقع التصنيعية ومعالجة الهواء المطلق إلى الخارج من الموقع المعقم تشكل أمراً مطلوباً لإنجاز بعض العمليات.
- 8.12. يجب أن يثبت أن الاتجاهات التي يجري فيها الهواء لا تشكل خطراً للتلوث، على سبيل المثال يجب التأكد من أن التيارات الهوائية لن تكون سبباً 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.
- 8.14. يجب أن تتوفر منظومة تحذيرية تعمل في حالة حدوث هبوط في التغذية الهوائية، يجب توفير مقاييس ضغط تسجل الاختلافات في الضغط عندما يكون ذلك أمراً مطلوباً أي عندما يكون فرق الضغط الهوائي متطلباً بين مواقع المصنع. يجب أن تسجل هذه الفروق في الضغط بانتظام وأن يتم توثيقها.

## 9. الأجهزة

- 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 بممر مخصص لتعقيم الحزام الناقل)
- 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.
- 9.3. يجب أن يتم تنظيف الموقع المعقم ونظيره وتعقيمه بعد أن تتم الصيانة المطلوبة للأجهزة. يجب أن لا يبدأ الإنتاج إلا بعد التأكد من نظافة وتعقيم الموقع الإنتاجي.

<sup>110</sup> Tapis roulant, Conveyor.



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 ويوزع بطريقة تمنع النمو الجرثومي ويكون ذلك من خلال إنجاز الدورة الإنتاجية بدرجة تتجاوز  $70^{\circ}C$ .

9.5. يجب أن يتم تقييم وصيانة كل الأجهزة مثل المعقمات وأجهزة الترشيح وتوزيع الهواء ومعالجة المياه وتعقيمها وخبزها. ولا يتم إرجاعها إلى الدورة التصنيعية إلا بعد الحصول على الموافقة على ذلك.

## 10. التطهير<sup>111</sup>

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 البكتريا المقاومة لتأثير المعقمات.

10.2. يجب أن تفحص المطهرات والمنظفات ويتم تثبيت خلوها من التلوث الجرثومي ويتم تخفيفها وحفظها في اوعية مغسولة سلفاً، حيث يجري خبزها لفترات معينة إلا إذا كانت معقمة.

10.3. إن تعفير<sup>112</sup> المواقع النظيفة يكون مفيداً لتقليل التلوث الجرثومي في الأماكن التي يصعب الوصول إليها.

## 11. الإنتاج

11.1. يجب اتخاذ الحيطة لتقليل احتمال التلوث أثناء مراحل التصنيع ويشمل ذلك المراحل التي تسبق التعقيم.

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.

11.3. إن التصنيع المعقم يتضمن استخدام وسط غذائي<sup>113</sup> يشبه المنتج الأصلي في شكله الصيدلاني (أي إذا كان الأخير سائلاً 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 كافياً وذلك لضمان نوع التثبيت. بالنسبة للطبخة الصغيرة يجب أن يكون عدد الاوعية المستخدمة مساوياً

<sup>111</sup> Désinfection, Sanitation.

<sup>112</sup> Fumigation, Fumigation.

<sup>113</sup> الوسط الغذائي هو المادة التي تستخدم في زراعة الأحياء المجهرية في الأطباق

<sup>114</sup> Milieu de culture, Media fill.

<sup>115</sup> Simulation, Simulation.

على الأقل لحجم طبخة المنتج. يجب أن لا يتجاوز التلوث 0.1% بعد إجراء الفحص على الوسط الغذائي الذي استخدم في هذا التثبيت.

- 11.4. يجب اتخاذ الحيطة في تطبيق خطوات التصنيع بحذافيرها عند القيام بعملية التثبيت.
- 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.
- 11.6. يجب أن تحدد الاعمال في الاماكن 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 اعاقه العاملين الذين يرتدون الزي الخاص بالمنطقة المعقمة.
- 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.
- 11.8. يجب تجنب وجود الاوعية والمواد التي يمكن أن تطلق الجزيئات الدقيقة في المنطقة المعقمة.
- 11.9. يجب أن تتخذ الإجراءات المناسبة أينما استدعى الأمر وذلك للتقليل من تلوث المنتج بالجزيئات الدقيقة.
- 11.10. يجب أن يتم استخدام المكونات والاعوية والأجهزة والتي تم التأكد من نظافتها بطريقة تمنع إعادة تلوثها.
- 11.11. يجب أن تكون الفترة الزمنية أقل ما يمكن ما بين الغسل والتجفيف وتعقيم المكونات والاعوية والأجهزة وكذلك أيضاً ما بين التعقيم والاستخدام على أن يكون الحد الزمني المطلوب متناسبا مع ظروف الخزن.
- 11.12. يجب أن تكون الفترة الزمنية أقل ما يمكن بين البدء بتحضير المحلول وتعظيمه 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.
- 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 أن تشمل عملية الرقابة المتطلب الخاص بعدم وجود البايروجين. يجب تمرير كل أنواع المحاليل وبالأخص السوائل التي تستخدم في التغذية الوريدية من خلال مرشحات قادرة على فصل العوامل الجرثومية على أن تكون عملية الترشيح هذه مباشرة قبل التعبئة.
- 11.14. يجب القيام بتعقيم كل المكونات والاعوية 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 وخارجه، أو بأية وسيلة متاحة بحيث تضمن الهدف وهو منع وصول التلوث إلى داخل الموقع المعقم.
- 11.15. تمرر الغازات غير القابلة للاشتعال والضرورية في التصنيع من خلال مرشحات تستطيع فصل العوامل الجرثومية الملوثة.

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.

## 12. التعقيم<sup>116</sup>

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.
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.
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 التعقيم المطلوبة لكل أنواع الحمولة المعالجة. يجب إثبات كفاءة الطريقة المستخدمة في فترات زمنية مبرمجة على الأقل سنوياً أو حينما تتم تغييرات رئيسية في الأجهزة. يجب توثيق النتائج في سجلات مكتوبة.
4. لغرض الحصول على تعقيم فعال يجب تعريض كل المواد المراد تعقيمها للوسيلة التعقيمية. أن تصميم طريقة التعقيم يجب أن يضمن التعريض الجيد للمعالجة.
5. يجب تقييم كل أشكال التحميل لكل العمليات التعقيمية.
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 تفادياً لاحتمال أن تكون مصدراً للتلوث.
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 بالأوتوكلاف<sup>118</sup> أينما يكون ذلك مناسباً كتأشيرة لدخول الطبخة أو أجزاء الطبخة في عملية التعقيم من عدمه ومع ذلك فإن هذه الكواشف لا تعتبر دليلاً يمكن الاعتماد عليه للدلالة عن أن الطبخة أصبحت معقمة.
8. يجب الاحتفاظ بسجلات توثيقية للعمليات التعقيمية وتسجيل البيانات الخاصة بكل دورة تعقيم. ويكون هذا الإجراء التوثيقي مطلباً أساسياً عند إطلاق كل طبخة منتجة.

<sup>116</sup> Stérilisation, Sterilisation.

<sup>117</sup> Indicateur biologique, Biological indicator.

<sup>118</sup> Bandes pour autoclave (indicateur de passage), Autoclave tape.

## 12.1. التعقيم بالحرارة<sup>119</sup>

1. يجب تسجيل كل دورة تعقيم بالحرارة بشكل رسم 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 تقيمه.

2. يمكن استخدام كواشف كيميائية أو بيولوجية على أن لا تحل محل الوسائل الفيزيائية.

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.

4. يجب أن تتخذ الاحتياطات اللازمة بعد الانتهاء 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 ان هناك عبوة غير محكمة الإقفال يجب رفضها.

### 12.1.1. الحرارة الرطبة<sup>120</sup>

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 والقراءة التي يسجلها هذا الأخير تقارن عادة بمسجل للرسم البياني يعمل أثناء فترة التعقيم. في حال استخدام معقمات تحتوي على أنبوبة 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.

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.

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.

<sup>119</sup> Stérilisation par la chaleur, Sterilisation by heat.

<sup>120</sup> Chaleur humide, Moist heat.

## 12.1.2 الحرارة الجافة<sup>121</sup>

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

## 12.4. التعقيم بالإشعاع<sup>122</sup>

12.4.1. 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.

12.4.2. 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 كميّاً 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 تعبيرها . يجب قراءة هذه المقاييس خلال وقت قصير بعد تعرضها للإشعاع.

12.4.3. يمكن استخدام الكواشف البيولوجية كإجراء سيطرة مضافة ويمكن استخدام الأقراص اللونية المتحسسة بالإشعاع<sup>125</sup> وذلك لغرض التفريق ما بين العبوات 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.

12.4.4. يجب أن تأخذ عملية التثبيت في اعتبارها التأكد من التأثيرات الخاصة بالاختلاف في كثافة العبوات.

12.4.5. الطرق الموثقة 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.

<sup>121</sup> Chaleur sèche, Dry heat.

<sup>122</sup> Stérilisation par irradiation, Sterilisation by radiation.

<sup>123</sup> Rayon Ultra Violet (UV), UV light.

<sup>124</sup> Dosimètre, Dosimeter.

<sup>125</sup> Indicateurs radio-sensible, Radio-sensitive colour disks.

12.4.6. يجب أن تستخدم الجرعات الإشعاعية لوقت معين سبق وأن ثبتت مرحلته.

## 12.5. التعقيم باستخدام غاز أكسيد الإيثيلين<sup>126</sup>

12.5.1. 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.

12.5.2. إن التعرض المباشر للغاز من قبل الأحياء الدقيقة مطلب أساسي مع اتخاذ الحيطة للتأكد من عدم تواجد الاجسام الحيوية داخل المادة المراد تعقيمها كالبلورات<sup>127</sup> أو البروتين الجاف. إن طبيعة وكمية مواد التوضيب والرشم يمكن أن تؤثر على فعالية هذه الطريقة في التعقيم.

12.5.3. 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 آخذين بعين الاعتبار الحاجة إلى اختزال الفترة الزمنية التي تسبق عملية التعقيم.

12.5.4. يجب مراقبة كل دورة تعقيم باستخدام الكواشف البيولوجية المتمثلة بمجموعة من القطع يتم توزيعها في ارجاء الحمولة. تشكل المعلومات المستحصلة بهذه الطريقة الاختبارية جزءاً من سجل الطبخة.

12.5.5. 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.

12.5.6. يجب أن تخزن الحمولة (بعد الانتهاء من التعقيم) في ظروف مبرمجة وتعرض للتهوية المناسبة لإتاحة الفرصة للتخلص من بقايا الغاز وصولاً إلى المستوى المقبول، يجب التثبيت من هذه العملية.

<sup>126</sup> Stérilisation à l'oxyde d'éthylène (ETO), Sterilisation with Ethylene oxide.

<sup>127</sup> Cristaux, Crystals.

## 12.6. ترشيح المستحضرات الدوائية التي من غير الممكن تعقيمها في عبوتها النهائية<sup>128</sup>

12.6.1. لا يعتبر الترشيح كافياً وحده عندما يكون مناسباً إجراء التعقيم في العبوة النهائية آخذين في الاعتبار الطرق المتوفرة حالياً ومن ضمنها الطريقة المفضلة في إجراء التعقيم بالبخار. 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  $0.22 \mu\text{m}$  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 مزوجة الترشيح مع بعض من المعالجة الحرارية.

12.6.2. بالنظر إلى وجود مساوئ محتملة 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.

12.6.3. يجب أن تكون المرشحات المستعملة من النوع الذي لا يساعد على إطلاق ألياف إلى السائل المرشح.

12.6.4. يجب التأكد من كفاءة مرشحات التعقيم قبل الاستعمال وكذلك بعد الاستعمال 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 المستخلصة من هذه الكواشف يجب أن تسجل وأن تضاف إلى سجل الطبخة. يجب أن تثبت كفاءة المرشحات الأخرى في الأوقات المناسبة.

12.6.5. يجب عدم استخدام ذات المرشح لأكثر من يوم عمل واحد إلا إذا كان ذلك الاستخدام قد تم تقييمه.

12.6.6. يجب أن لا يكون المرشح مؤثراً على المنتج بحيث يؤدي ذلك إلى إزاحة مكوناته أو أن يؤدي إلى إطلاق مواد غريبة فيه.

## 13. المرحلة النهائية للمنتجات المعقمة

13.1. 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 احكام الاقفال باستخدام طرق مناسبة<sup>130</sup>.

<sup>128</sup> Filtration des médicaments qui ne peuvent pas être stérilisés dans leur récipient final, Filtration of medicinal products which cannot be sterilised in their final container.

<sup>129</sup> Méthode de fusion, Fusion method.

<sup>130</sup> Etanchéité des ampoules, Integrity testing.

- 13.2. يجب اخذ العينات من العبوات المختومة بعد تفرغها 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.
- 13.3. يجب فحص العبوات الحاوية على المحاليل الخاصة بالحقن وبصورة فردية. عند القيام بالفحص باستخدام العين المجردة يجب أن يكون ذلك تحت ظروف مناسبة ويشمل ذلك درجة الضوء المستخدم ووجود خلفية 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 والتثبت في كل الحالات يشمل الأجهزة ويجري حسب جدول زمني محدد مع توثيق النتائج.

## 14. مراقبة الجودة

- 14.1. 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.
- 14.2. يجب الانتباه لعملية التثبيت والمراقبة لعموم الطريقة التصنيعية في الحالات التي تتميز دون غيرها بإجراءات تخويل إطلاق المنتج بأسلوب تحفظي<sup>131</sup>.
- 14.3. 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:
- 14.3.1. 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.
- 14.3.2. يجب أن تؤخذ العينات من أكثر أجزاء الحمولة برودة بالنسبة للمنتجات التي جرى تعقيمها في عبواتها النهائية باستخدام الحرارة.

<sup>131</sup> Libération paramétrique, Parametric release.



## تصنيع السوائل، المراهم والدهون<sup>132</sup>

### 1. المبدء

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

### 2. أماكن التصنيع والأجهزة

2.1. ينصح باستعمال المنظومة المغلقة<sup>133</sup> لتصنيع ونقل المستحضرات وذلك للحماية من التلوث. ويجب استعمال هواء مفلتر لتهوية مواقع التصنيع عند وجود المنتج وداخل انابيب تعبئة غير مغلقة.

2.1. يجب تصميم وتركيب الخزانات والوعاء والقساطل والمضخات بطريقة تسهل اعمال التنظيف والتطهير اذا لزم الامر. ويجب تصميم الاجهزة بطريقة لا تسمح بوجود اماكن تتراكم فيها الترسبات وبالتالي تكون مصدر لنمو الميكروبات.

2.3. يجب، قدر الامكان، تجنب استعمال الادوات الزجاجية، واستعمال ادوات مصنوعة من مواد غير قابلة للاكسدة<sup>134</sup> ذات الجودة الممتازة حين تكون الادوات المستعملة متلاصقة مباشرة مع المنتج.

### 3. الإنتاج

3.1. يجب استعمال مياه ذات مواصفات كيميائية وجراثومية 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.

3.2. يجب مراقبة جودة الكمية المنتجة بالخزانات قبل نقلها.

3.3. عند جر مواد اولية بالأنابيب يجب التأكد من وصولها كاملة.

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

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.

<sup>132</sup> Fabrication des liquides, crèmes et pommades. Manufacture of liquids, creams and ointments.

<sup>133</sup> Système fermé, Closed system.

<sup>134</sup> Acier inoxydable (316 L), Non-oxidizable containers (Stainless steel (316L)).

**3.6.** يجب مراعاة أصول التخزين واقصى مدة الخزن للمنتوجات غير المعبئة في الحال.

## الدواء المصنع من الأعشاب<sup>135</sup>

### 1. المبدء

ان مراقبة المواد الاولية للاعشاب وتخزينها وتصنيعها يستوجب اهتماماً خاصاً لان تركيبها معقدة وهي تحتوي كمية ضئيلة جداً من المواد الفاعلة.

### 2. مناطق التصنيع

#### 2.1. مناطق التخزين

2.1.1. يجب تخزين الاعشاب بحالتها الطبيعية (غير المصنعة) باماكن منفصلة وجيدة التهوية ومحمية من عدم دخول الحشرات وخاصة القوارض. ويتوجب اخذ الاحتياطات اللازمة للحماية من نمو المخلوقات الحيوانية والجزيئات المجهرية<sup>136</sup> المصاحبة عادة للاعشاب الطبيعية وتفاذي التلوث التقاطعي. يجب وضع الوعية بطريقة تسمح دخول الهواء بسهولة.

2.1.2. يجب منح الاهتمام الخاص لنظافة اماكن التخزين وخاصة عندما تتطاير كمية كبيرة من الغبار.

2.1.3. ان تخزين الاعشاب ومشتقاتها يفرض معدل رطوبة معينة ودرجة حرارة وحماية من الضوء ويجب تحديد كل هذه العوامل وتاكيدها.

#### 2.2. مناطق الإنتاج

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

<sup>135</sup> Fabrication des médicaments à base des plantes, Manufacture of herbal medicinal products.

<sup>136</sup> Espèces animaux et microorganismes, Animals and microorganisms.

### 3. الوثائق

#### 3.1. مواصفات المواد الأولية<sup>137</sup>

أن مواصفات الاعشاب المستعملة كمواد أولية يجب أن تشمل:

1. الاسم العلمي او الدارج<sup>138</sup>.
  2. معلومات عن مصادر العشبة (البلد او المنطقة، الزرع، فترات وطرق الحصاد، أسم المبيدات اذا استعملت).
  3. منافع او وصفة الاستعمال العشبة بكاملها او جزء منها.
  4. شرح الطرق التي استعملت في عملية التجفيف.
  5. مواصفات العشبة وخصائصها النظرية والمجهرية.
  6. طرق اختبارات التعرف للمواد الفاعلة المعروفة او الكواشف<sup>139</sup>. وجود نماذج مطابقة (مادة مرجعية<sup>140</sup>) لامكانية اختبار الجودة.
  7. طرق التحاليل, اذا امكن, للمواد ذات الفاعلية الطبية او الكواشف.
  8. الطرق المعتمدة للتأكد من احتمال وجود تلوث بالمبيدات والحد المقبول به.
  9. طرق التحاليل للتأكد من عدم وجود تلوث بالفطريات<sup>141</sup> والمكروبات بما فيها الافلاتوكسين والتلوث البرازي<sup>142</sup> والحد المقبول به.
  10. التحاليل للتأكد من عدم وجود معادن سامة او الملوثات او المواد غش الجودة.
  11. التحاليل للتأكد من عدم وجود مواد غريبة.
- يجب توثيق كل العمليات لتخفيض التلوث الطفيلي والجرثومي.
- يتوجب وجود وثائق لتحديد مواصفات عن العمليات والتحليل وحدود الترسيب<sup>143</sup>.

#### 3.2. المواصفات المتعلقة بالمعالجة<sup>144</sup>

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

<sup>137</sup> Spécifications pour les matières premières, Raw material specification.

<sup>138</sup> Nom Botanique, Botanical name.

<sup>139</sup> Marqueurs, Markers.

<sup>140</sup> Spécimen de référence, Reference standards.

<sup>141</sup> Fongique, Fungal.

<sup>142</sup> Aflatoxines et les infestations parasitaires, Aflatoxins and pest-infestations.

<sup>143</sup> Limites de résidus, Residual limits.

<sup>144</sup> Instructions relatives au traitement, Processing instructions.

او الطرق الاخرى المستعملة للمواد الغريبة.<sup>145</sup>

ان التعليمات العائدة لانتاج المستحضر من الاعشاب يجب ان تشمل المحاليل<sup>146</sup> التي استعملت والمدة ودرجة الحرارة في الاستخراج ووصف جميع مراحل التركيز وجميع العمليات الاخرى المستعملة.

### 3.3. اخذ العينات

يجب أن يتم اخذ العينات بعناية خاصة 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.

### 3.4. 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 أصابات والكشف عن عدم التجانس بالكمية المسلمة من الاعشاب الطبيعية.

<sup>145</sup> Substances étrangères, Foreign materials.

<sup>146</sup> Solvant, Solvent.