

مراقبة متغيرات الجودة (2)

د. محمد عامر مارديني



8/10/2018

المراقبة الدوائية | نظري

عدنا إليكم أصدقائي مع رابع محاضرات الرقابة الدوائية والدكتور المميز عامر مارديني لنكمل حديثنا نظام Quality assurance، وفي هذه المحاضرة سنميز بين Quality assurance و Quality control وهو المفتاح الأساسي لفهم المراقبة ... لننطلق 😊

فهرس المحاضرة :

• هيئة مراقبة التغير	26	• المراقبة أثناء المعالجة IPC	2
• الفرق بين QC و QA	27	• مراقبة مواد التعبئة والتغليف	10
• اجراءات التشغيل المعيارية	37	• مراقبة مواد العنونة	17

تحدثنا في المحاضرة السابقة كيف يتم استلام المواد الأولية وكيف يتم حبرها وتخزينها، وقد أنهينا الحديث عن المواد الأولية وسنبداً بالحديث عن دخول المادة إلى التصنيع.

Intermediate materials

- Intermediate or bulk products refer either to those materials or products that are prepared en route to the finished product or, for example, bulk tablets before they are packed.
- In all cases they should be appropriately stored.
- On receipt, they should be handled just like any other starting materials.

وهي تشمل مصطلحين:

😊 المنتج الوسيطى intermediate product :

والذي يشير إلى المواد أو المنتجات التي يجري تحضيرها في طريقها enroute إلى المنتج النهائي.

😊 المنتج الكتلتي bulk product :

فهو يشير إلى المنتجات قبل تعبئتها.

✓ في كلا الحالتين يجب أن يتم التخزين بشكل مناسب.

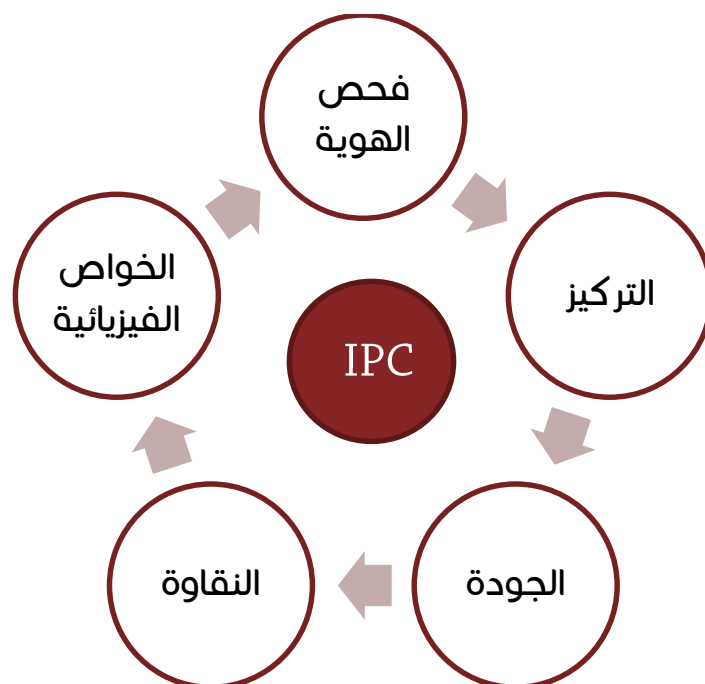
✓ عند الاستلام on receipt يجب أن يتم التعامل معها كما يتم التعامل مع أية مادة أولية تماماً.

المراقبة أثناء المعالجة IPC¹ In process control

😊 هي الاختبارات التي تجري من أجل المراقبة خلال عمليات الإنتاج (بدءاً من مادة أولية إلى ما قبل المنتج النهائي)، أو إذا لزم الأمر لإجراء التعديل المناسب لعملية الإنتاج، وذلك لضمان أن المنتج مطابق للمواصفات.

😊 يمكن أيضاً اعتبار مراقبة البيئة أو المعدات جزءاً من الرقابة خلال العمليات. وتتضمن:

¹ الاختصارات هامة



وتشترط IPC:

1. تثبيت المتغيرات الأساسية في عملية التصنيع (كدرجة الحرارة والرطوبة وغيرها من الأمور التي تؤثر على عملية التصنيع).
2. الانتباه إلى اختلاف زمن اختبار المنتجات، فإذا كانت عملية اختبار المنتج يجب أن تتم مباشرة بعد أخذ العينات فلا بد من أن تتم في هذا الوقت المحدد دون تلوؤ أو مماطلة.
3. الاعتيان خلال فترات متقطعة ومبرمجة سلفاً (كل 5 دقائق أو 10 دقائق مثلاً).
4. التخزين في شروط ملائمة.

فحص التجانس بعد مزج مادتين دوائيتين في المضغوطات عند زمن محدد فرضاً (30 د) للمزج يعطينا تجانس مثالي (100٪فرضاً) بينما في حال زيادة المدة لـ (31 د) مثلاً لن نحصل على التجانس المثالي (سيترجع التجانس إلى 90٪).



وهذه القضية وظيفية الـ QA ، أما الـ QC وظيفتها أخذ عينات وتحليلها وإعطاء النتيجة.

ملاحظة:

أغلب اختبارات IPC تتم داخل قسم الإنتاج نفسه، وذلك محاولة لتلافي التلوث contamination.

توضح الوثيقة التالية مثلاً عن مواصفات المادة لمنتج نصف مصنع..

مواصفات المادة لمنتج نصف مصنع (In-Process Item Specification)		
اسم المادة..... Item Name		
رقم المادة..... Item Number		
الوصف..... Description		
المحتويات..... Ingredients		
الطريقة (Method)	المواصفات (Specifications)	الفحص (Test)
		الهوية (Identity)
		القوة/ التركيز (Strength)
		الجودة (Quality)
		النقاوة (Purity)
		الخواص الفيزيائية (Physical Properties)

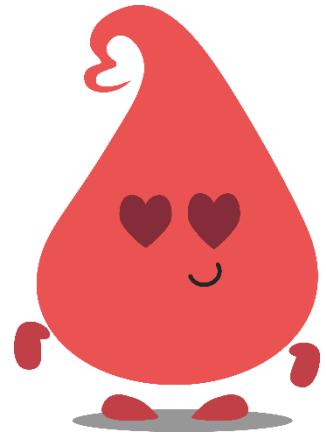
نلاحظ أن أول الأمور المهمة هو استعراف هوية المادة الدوائية، وتزداد أهمية هذا الاختبار في حالة المواد ذات التراكيز الفعالة القليلة (كمضغوظة وزن 80 ملغ وفيها 0.25 ألبرازولام مثلاً)، فأول الأمور التي يجب تقصّيها هو وجود المادة الفعالة أصلاً.

ملاحظة هامة:

يتم أخذ العينات (بشكل عام):

إما (1) **بشكل عشوائي randomly**: وهو غالباً ما يتبع مع المواد الأولية والنهائية.

أو (2) **بشكل مبرمج Systematically**: وغالباً ما يتبع في عمليات IPC، حيث يتم ربط العينة مع متغير هو الزمن مثلاً، حيث يؤخذ عينة كل 5 أو 10 دقائق (على سبيل المثال فقط).



الفقرة التالية هي من الكتاب ولم يذكرها الدكتور في المحاضرة، وهي فيما يتعلق بالمنتجات نصف المصنعة..

👉 تتعلق عملية إنتاج شكل صيدلاني ما بمجموعة من الاعتبارات الأساسية منها: نوع الشكل الصيدلاني – وثباته – وتركيز المواد الفعّالة – والتجهيزات والوسائل والمرافق المتوافرة.

👉 لذلك فإن العملية الإنتاجية الصيدلانية يجب أن تصمم بشكل يضمن إنتاجاً متماثلاً products uniformity يتوافق مع جميع المواصفات المحددة مع شكل أنيق للمنتج النهائي، وهذا يتطلب دراسة معمقة لعملية تطوير المستحضر التي أجرت على نطاق صغير مختبري laboratory scale ثم على نطاق أوسع pilot scale (ربع وجبة أو ثلث أو نصف)، ثم على شكل وجبة كاملة production scale.

👉 الهدف من كل ذلك ضمان تكرارية الإنتاج الروتيني وتمثله من وجبه للأخرى، وهذا يستدعي توثيق النتائج المختبرية على شكل تعليمات إنتاج أصلية Master manufacturing instructions، تعتمد بعد التحقق منها بشكل نهائي.

👉 أما عملية الإنتاج فتجري بطريقتين :

(a) الإنتاج المستمر Continuous production :

حيث تنتج بعض الأدوية بعملية مستمرة ، ويطلق على العملية خط الإنتاج ، حيث تنقل المواد الأولية إلى خط الإنتاج الذي ينمو عليه المنتج شيئاً فشيئاً ليخرج بشكله النهائي باستمرار ودون توقف .

(b) الإنتاج بشكل وجبات Batches :

حيث يجري الإنتاج بحسب كمية محددة من المواد الأولية ، وهذا يعني كمية محددة من المنتج النهائي .

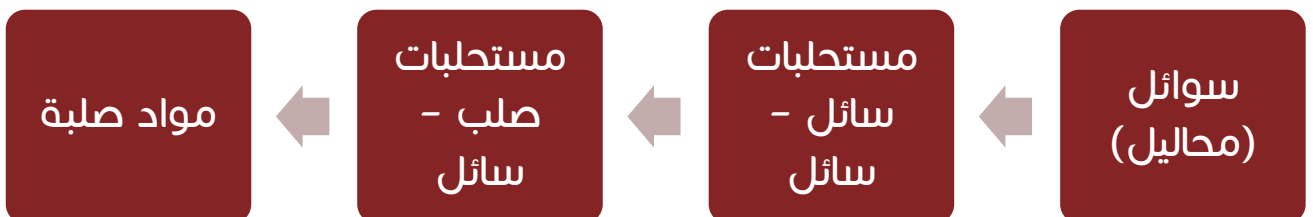
😊 يستخدم هذا النوع من الإنتاج عادةً إذا كانت هناك قيود معينة كالمباني أو المرافق أو أن الإنتاج يتطلب كميات صغيرة نسبياً أو إذا كان الإنتاج يتطلب عدداً من العمليات البينية المختلفة ، التي تتطلب تغييراً في الظروف البيئية أو المعدات.

(الشائع في صناعة الأدوية هو تطبيق نظام الوجبات ، وقلما يستخدم نظام الخط المستمر إلا في حالات خاصة .

أنواع المواد نصف المصنعة In – process items

تعريف: هي إما منتجات محضرة للمزج premixes أو حثيرات أو أقراص معدة للتلييس أو سوائل كبيرة الحجم bulk liquids، وتنضم لهذا التصنيف أيضاً المنتجات المعبأة التي تحتاج إلى معالجة إضافية كالفيالات المغلقة التي ستخضع لعملية تعقيم نهائية.

• تصنف هذه المواد أيضاً ضمن أربع أصناف:



1. السوائل:



توزن المواد الأولية ثم تقاس المذيبات الداخلة في العملية بدقة وتضاف إليها المواد الأولية بترتيب معين، يحضّر المحلول بالتحريك بحرارة محددة ويضبط الـ pH وتضبط المتغيرات الأخرى للمحافظة على الذوبانية solubility وتجنّب التخربّ.

2. المستحلبات:



الأمر يتطلب إجراءات خاصة واحتياطات لتجنب فصل الأطوار، وذلك سواء كانت صلب - سائل أو سائل - سائل.

3. المواد الصلبة:



تصنع المساحيق والأقراص بإجراءات معقّدة نسبياً أكثر من السوائل، ويجري بشكل عام مزج المساحيق والمواد وترطيبها وتحثيرها وتجفيفها وضغطها، وهناك أيضاً إجراءات خاصة بالضغط المباشر الذي يختصر بعض المراحل.

يتطلب إنتاج المستحضرات (العقيدة معاملة خاصة وتقانات معيّنة، فيجب أن تجرى عملية التحضير في شروط بيئية خالية من الميكروبات باستخدام إجراءات تعقيم أو ترشيح مضبوطة وإجراء مراقبة ميكروبيولوجية محكمة.

التخزين

⚠️ يجري تخزين المنتجات نصف المصنّعة قبل تعبئتها في حاويات كبيرة.

⚠️ أما المحاليل والسوائل فتوضع ضمن خزّانات.

⚠️ بينما تخزّن المساحيق والأقراص في براميل قابلة للإغلاق بإحكام.

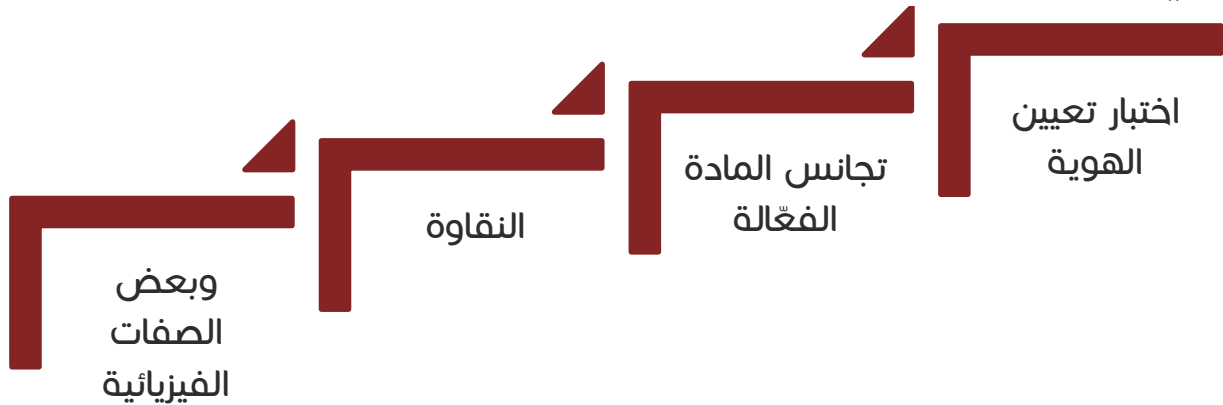
• للمواد نصف المصنعة إجراءات رقابية خاصة وهي أساسية لإنتاج مستحضرات مطابقة لمعايير الجودة، حيث يقتطع منها عينات باستمرار، وتختبر لمراقبة مدى تقدم عملية الإنتاج، ويحررها قسم مراقبة الجودة لتنتقل إلى مرحلة تصنيعية جديدة.



• يجب ألا تبقى المواد نصف المصنعة مخزنة لفترات طويلة دون إجراءات تحرير إلى المراحل التالية، حيث تقوم عادة أقسام ضمن الجودة والإنتاج والمراقبة بتحديد زمن مراحل إنتاج الوجبات بهدف حماية جودة المواد الداخلة في عملية الإنتاج من مرحلة إنتاجية إلى أخرى، فقد تؤثر الفترات

الطويلة في الجودة، وخاصة للمواد المعروف عنها عدم ثباتها أو التي تتطلب شروط حفظ خاصة، حيث يفضل عادة ألا تكون هناك أية فترة انتظار.

• يجري اختبار المواد نصف المصنعة بحسب مواصفات معدة مسبقاً مثل:



• يجري الاعتيان والاختبار بناء على إجراء تشغيل معياري SOP له صيغة طلب اختبار .test request form

عمليات التنظيف



هي جزء رئيس من العملية الإنتاجية، ويجب أن تكون متاحة وسهلة وذات مصدوقية، وتوثيقها هو أيضاً جزء رئيس من وثائق الإنتاج، وعدم استكمالها مدعاة لرفض الوجبة المنتجة.

تهدف عملية التنظيف بشكل رئيس لمنع التلوث المتصالب لمعدات الإنتاج ووسائله وأقسامه ومناطقه

ولفريق العمل، حتى مختبرات مراقبة الجودة والبحث والتطوير تخضع لإجراءات التنظيف نفسها التي تخضع لها أقسام الإنتاج.
 (٩) يقبل قسم ضمان الجودة عملية التنظيف اعتماداً على مشاهداته ونتائج الاختبارات التي يقوم بها قسم مراقبة الجودة بناءً على إجراءات معيارية محددة.

ملاحظة:



إن برامج الصيانة والوقاية ومعايرة الأجهزة والتجهيزات هي من مسؤوليات قسم الصيانة، وهو الذي يجيز استخدامها أو لا يجيزها قبل بدء العملية الإنتاجية.
 على قسم الجودة مراقبة برامج الصيانة ومدى تطورها وشمولها كامل المعدات والآلات والتجهيزات المدرجة الداخلة في عمليات الإنتاج.

وميز الدكتور بين نوعين من المواد:



Packaging and printed materials مراقبة مواد التعبئة والتغليف

- Generally, packaging materials should be handled in the same way as any other starting material.

عموماً، يجب أن يتم التعامل مع مواد التعبئة بنفس الطريقة التي تعامل بها المواد البدئية (طلب شراء، عرض أسعار، إرسال عينات، ائتيانها، الموافقة أو عدم الموافقة، إرسال المواد، فحصها، إلخ..) والاختلاف الوحيد عن المواد البدئية هو طريقة التصرف عند الرفض، حيث يمكن أن تقع العينة في ثلاثة أنواع من الأخطاء سنستعرضها بعد قليل.

- Particular attention, however, must be paid to printed components. In some countries, over half of all product recalls are the result of failures in the quality of printed components. **Hence security is essential.**

يجب إيلاء اهتمام خاص بالمكوّنات المطبوعة، ففي بعض البلدان تكون الأخطاء في جودة المكوّنات الطباعية هي سبب سحب أكثر من نصف المنتجات، لذا فإن الحماية ضرورية.

•**Cut labels** and other loose printed components should be stored and transported in separate closed containers to avoid **mix-ups**.

يجب أن يتم تخزين قصاصات العنونة cut labels وغيرها من المكونات المطبوعة الحرة ونقلها في حاويات مفصولة ومغلقة تجنباً للتشوشات mix – ups.

آلية رفض وإتلاف مواد التعبئة

- Any printed components rejected on receipt should not be returned to the supplier but **physically destroyed** at the factory after notifying the supplier.



😊 إن أية مكونات مطبوعة تم رفضها عند الاستلام يجب
ألا تعود إلى المورد بل أن تتلف مادياً في المعمل بعد
 إعلام المورد.

•QC department should witness the destruction.

😊 يجب أن يشهد قسم مراقبة الجودة إتلاف المكونات المطبوعة المرفوضة.

•**Supplier** may wish to examine the materials before destruction.

😊 قد يرغب المورد في فحص المواد المرفوضة قبل إتلافها.

•Allowing the supplier the opportunity to do this **should not prolong** the process of destruction.

😊 إن إعطاء الفرصة للمورد بأن يفحص المواد المرفوضة قبل إتلافها **يجب ألا يطيل** عملية الإتلاف.

• Any obsolete or outdated packaging materials must be destroyed and its disposal recorded. This is essential to prevent unauthorized use of these components. There have been many cases of counterfeiters , who have successfully removed waste or obsolete packaging components illegally from companies , and then used the materials in their own products.



😊 يجب إتلاف مواد التغليف القديمة obsolete أو البالية outdated، ويجب تسجيل عملية التخلص disposal منها. إن هذه العملية أساسية لمنع الاستخدام غير المصرح به لهذه المكونات، وهناك العديد من حالات المزورين counterfeiters الذين استطاعوا إزالة مكونات التغليف المرمية أو القديمة من شركاتها بشكل غير قانوني ثم استخدموها في منتجاتهم الخاصة.

•When the packaging department receives a delivery of materials, these should be checked for conformance with the requirements in quantity, quality and identity.

😊 عندما يستلم قسم التغليف دفعة من مواد التغليف يجب أن يتحقق من كونها مطابقة للمتطلبات من حيث الكمية والجودة والهوية.

•Every delivery or batch of printed components should have a specific reference number or batch identity. A packaging component identification mark is valuable to identify the version of the component.

😊 يجب أن تمتلك كل وجبة batch قادمة من المكونات المطلوبة رقماً مرجعياً محدداً أو هوية، وإن علامة استعراف مكون التغليف packaging component identification mark (علامة توضع على مواد التعبئة) تعتبر قيمة valuable للتعرف على نسخة هذا المكون (المادة).

•Same principles apply to bottles and ampoules for example, as much as they do to labels, cartons, blister foil and soon.

😊 إن المبادئ نفسها المطبقة على العنونات والكراطين ورقاقات البليستر blister foil (الرقاقات التي تغلف الوجه السفلي من ظرف المضغوطات، والتي تتميز عند إخراج المضغطة منها) تطبق على الزجاجات والأمبولات.

يجب الاتفاق على المواصفات الخاصة بمواد التعبئة والتغليف (تكنولوجية، مرجعية)، فكل مادة مواصفاتها، فيجب مثلاً أن يتوافق تصميم حجم زجاج الشراب مع الآلة التي تقوم بالتعبئة، ويجب أن يتناسب طول المحقنة Syringe مع طول الزجاجات، ويجب أن تتوافق مواد التعبئة أيضاً مع المادة الدوائية من حيث القلوية أو مدى العتامة.



يجب أيضاً في هذا الصدد اختبار المتمعات كالملاعق المرفقة مع الشرابات أو القطن المرفق ببعض المستحضرات.

Packaging & printed materials should only be issued for use by authorized persons, to authorized persons, following a written procedure.



يجب أن تصدر الموافقة على استخدام المواد المطبوعة ومواد التغليف من قبل أشخاص مؤهلين فقط، إلى أشخاص أيضاً مؤهلين، وذلك عبر إجراء مكتوب.

ملاحظات:

- 😊 لم يعد هناك مشاكل في الطباعة بسبب استخدام الباركود في أغلب المعامل.
- 😊 عندما يتم الاتفاق مع الذي سيصنع عبوة الدواء، وإعطاءه الكليشة لا يجوز تغيير حرف فيها.

أنواع مواد التعبئة (لم يذكرها الدكتور):



- قوارير زجاجية Glass bottles
- قوارير بلاستيكية Plastic bottles
- أغشية معدنية أو بلاستيكية Metal or plastic caps

- لفافة ورق Paper
- ورق



- مقوى Cardboard
- رقائق بلاستيكية أو معدنية أو زجاجية Plastic or metal foils



- علب (أسطوانات) Cans [Drums] معدنية أو زجاجية أو بلاستيكية.

- أنابيب Tubes معدنية أو بلاستيكية.
- فيالات Vials
- أوعية واسعة الفتحة (مرطبان) Jars
- رذاذات معدنية للأيروسول Aerosol cans

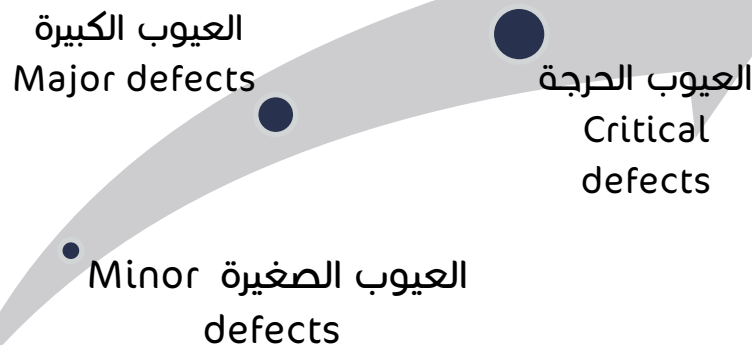
على قسم مراقبة الجودة تحديد الشكل النهائي المعياري للحاوية والمقارنة به دائماً (كالوثيقة الواردة أدناه)، كما تجب مراقبة جودة الحاوية بعد دمجها بمحتواها من الشكل الصيدلاني ومراقبة التسرب أو الحجم.

(Incoming Packaging Specification) مواصفات مواد التعبئة والتغليف الواردة	
Item Name	اسم المادة
Item Number	رقم المادة
1- الوصف (Description)	
.....	
.....	
.....	
2- الموردون المعتمدون (Approved Suppliers)	
3- شكل المكون (Component Style)	
Model No.	رقم النموذج
Drawing	الرسم الهندسي
Finish	الصفق
Material	المادة التي صنعت منها
Protective Coating	الغلاف الواقي
Color	اللون
Assembly	تركيب أجزاء المبوقة
4- القياسات الكمية (Quantitative Measurements)	
Dimensions	الأبعاد
Height	الارتفاع
Weight	الوزن
Width	العرض
Thickness	السمك
Length	الطول
Diameter	القطر
I. D	القطر الداخلي
O. D	القطر الخارجي
Capacity	السعة
Fill Height	ارتفاع الملء
Overflow Capacity	السعة الفائضة
5- التشكيل / التوسيم (Decorating/Labeling)	
Design	التصميم
Color	اللون
Placement	وضعها

Packaging & Filling & Bottling Material Control

- ✓ معاملة المواد الأولية (عبوة أولية وثانوية).
- ✓ الاتفاق على المواصفات (تكنولوجية، مرجعية).
- ✓ الأخطاء الحرجة والرئيسية والثانوية (Critical, major, minor defects)
- ✓ اختبار المتطلبات.

What are critical, major and minor defects of a product?



1-critical defect: critical defects are those defects which can be life threatening& which require the company to take immediately action by all responsible means as soon as the defect becomes a part wither in or out of business hours, example:

- ☹️ products labeled with incorrect name.
- ☹️ counterfeit or deliberately tampered with product.
- ☹️ microbiological contamination of sterile product.

1. العيوب الحرجة Critical defects (الخطرة):

وهي العيوب التي تجعل المادة المفحوصة غير قابلة للاستخدام، الأمر الذي يجعلها تشكل خطراً على صحة الإنسان أو خطراً على السلامة العامة أو البيئية، أو أن هذه المادة يمكن أن تنتهك المتطلبات القانونية.

من الأمثلة:

- ☹️ مخالفة قلوية عبوات الشراب للقلوية المطلوبة.
- ☹️ مخالفة طول عبوة الشراب للطول المطلوب (فإذا طلبت عبوة طولها 15 سم وجاءت بطول 16 سم فإن محقنة الشراب ستحتطم العبوة).
- ☹️ الخطأ في التوسيم (كأن يطبع على العلبة 2.5 ملغ ألبرازولام بدلاً من 0.25 ملغ، ففي هذا مخالفة للترخيص كلياً).
- ☹️ تلوين العلبة بلون سماوي بدلاً من لون أزرق، ففي هذا مخالفة للترخيص وانتهاك للمتطلبات القانونية حتى لو لم يكن في الدواء أي إشكال.

في هذه العيوب يتم رفض الوجبة كلياً ولا مجال لقبولها ويجب إتلافها، وهذه العيوب مهددة للحياة.

2-Major defects: major defects are those defects which may put the patient at some risk but which are not life threatening. Example:
-any labeling/leaflet misinformation which represents as significant hazard to the patient.

-Microbial contamination of non-sterile product with some risks.

2. العيوب الكبيرة Major defects (الرئيسية):

وهي العيوب التي تُضعف بشدة قابلية استخدام المادة (المفحوصة أو تجعل التعامل معها غير مناسب، الأمر الذي يؤدي إلى ضعف أدائها performance أو فعاليتها.

في حال التمكن من عزل هذه العيوب (بأن تكون نسبتها قليلة، فإنه يمكن الموافقة على هذه المواد، كاختلاف ارتفاع بعض العبوات الزجاجية لا كلاًها.

مثلاً: دواء لا يوجد فيه أي عيب لكن حُذف سطر من side effects فقط، هذا الخطأ ليس Critical إنما Major.

3-Minor defects: minor defects are those defects which present only a minor risk to the patient.

Any batch recall or product withdrawal would normally be initiated a few days, example:

-really visible isolated packing faults.

-contamination which may cause spoilage or dirt & where there is minimal risk to the patient.

3. العيوب الصغيرة Minor defects (الثانوية):

وهي العيوب التي تُظهر تراجعاً عاماً في جودة المادة (المفحوصة، لكنها لا تحد من أداء وظيفتها.

من أمثلة هذه العيوب وجود نقطة سوداء على طرف اللصاقة، وهذه أيضاً يمكن عزلها من قبل شخص يقف بجانب آلة التعبئة.

في حال وجود أخطاء Minor بنسبة 5٪ الأفضل عزل الوجبة.

نتائج تفتيش واختبار مواد التعبئة والتغليف - تصنيف العيوب -						
رقم المادة.....Item Number						
رقم الوجبة.....Batch Number						
اسم المادة.....Item Name						
نوع العيب Defects	حجم العينة Sample Size	مستوى الجودة المقبول AQL	العدد المقبول Accept Number	العدد المرفوض Reject Number	وصف العيب Describe Defect	عدد العيوب No. Found
خطير Critical					المجموع Total	
رئيس Major					المجموع Total	
ثانوي Minor					المجموع Total	

Inspected By
 Date
 Reviewed By
 Date
 Recommendation
 Rejected

مراقبة مواد العبوة (التوسيم) Labeling materials control



تعريف: اللصاقة هي عرض لمادة مكتوبة أو مطبوعة أو مصورة على الحاوية مباشرة أو على المواد المرفقة للمنتج كالنشرة الداخلية أو العبوة الكرتونية.

⚠ يجب أن تتوافق كل المعطيات بين المنتج واللصاقة التي تعبّر عنه، لذا تجب مراقبة اللصاقة بإحكام لمنع أي التباس أو خلط بين المنتجات بما قد يؤثر على المستهلك.

⚠ تصنع اللصاقات عادة من الورق المصمّغ، وتثبتّ على الحاوية أثناء التعبئة، كما يمكن أن تطبع مباشرة أثناء التعبئة ببعض المعطيات المهمة كتاريخ التصنيع وانتهاء الفعالية أو الصلاحية.

تجري الطباعة بطبع نسخة مرجعية على ورقة عادية (بروفة) ثم يتم تجهيز لوح الطباعة (الكليشة).

تجب مراقبة الألوان، الأحرف، الأرقام، الأبعاد.

مواصفات اللصاقة الواردة (Incoming Label Specification)		
1- الوصف (Description)		
Size	الحجم	
Shape	الشكل	
Color	اللون	
Material	المادة	
2- المورد المعتمد (Approved Supplier)		
3- الأبعاد المادية (Physical Dimensions)		
Size	الحجم	
Shape	الشكل	
Thickness	السمك	
Weight	الوزن	
Dimensions of printing	أبعاد الطباعة	
4- طباعة (Copy)		
Completeness	الاكتمال	
Accuracy	الدقة	
Placement	التوضع	
Legibility	القراءة	
5- أصناف العيوب (Defect Categories)		
العيوب (Defect)	مستوى الجودة المطلوب (AQL)	الاصناف (Category)
عيوب تجعل اللصاقة غير قابلة للتوريد نهائياً أو إن اللصاقة غير صالحة للاستعمال نهائياً أو أنها تخالف الترخيص	% 0	عيوب غير مسموح به نهائياً أو خطراً (Critical Defect)
تأثير هذه اللصاقة يمكن سلباً على المنتج أو على الاستخدام من قبل المستهلك	% 2	عيوب رئيس (Major Defect)
اللصاقة تتعد عن المقاييس الموضوعة دون التأثير في الوظيفة أو قابلية الاستخدام	% 5 - 4	عيوب ثانوي (Minor Defect)

أصناف عيوب العنونة (لم يذكرها الدكتور)

1- عيوب حرجية:

وهي عيوب تجعل اللصاقة غير قابلة للتوريد نهائياً، أو تجعل اللصاقة غير قابلة للاستعمال نهائياً أو أنها تخالف الترخيص.

لا يسمح أبداً لوجود مثل هذا النوع من الأخطاء!!! 0%

2- عيوب كبيرة:

وهي عيوب تجعل تأثير اللصاقة ينعكس سلباً على المنتج أو على الاستخدام من قبل المستهلك.

النسبة المسموحة لوجود مثل هذا النوع من الأخطاء 2%.

3- عيوب صغيرة:

وهي عيوب تجعل اللصاقة تبتعد عن المقاييس الموضوعة دون أن تؤثر في الوظيفة أو قابلية الاستخدام.

النسبة المسموحة لوجود مثل هذا النوع من الأخطاء 2 – 5%.

مراقبة المنتجات النهائية
Finished products control

تعريف: المنتج النهائي هو مادة article يستلمها مستودع الأدوية أو الصيدلية تمهيداً لبيعها للمستهلك، وهو يتألف من شكل صيدلاني ضمن حاوية (غالقة) مغلفة ضمن علبة كرتونية أو دونها، ويحوي نشرة داخلية.

(لم يذكره الدكتور) تجري تعبئة المنتجات النهائية بشكل يدوي أو آلي، ثم يتم التحقق من امتلاء الحجم واكتمال العدد أو الوزن خلال فواصل زمنية محددة، وذلك بأخذ قسم مراقبة الجودة لعينات ومقارنتها، ثم تلصق اللصاقات الموافقة، ثم يوضع الشكل الصيدلاني المعبأ والمغلق ضمن علبته الكرتونية ثم تجمع عدة علب بعلبة كرتونية أكبر فأكبر لتوزيعها على المستودعات ثم إلى الصيدليات .

اقتطاع العينات

لا بد في المنتجات النهائية من اقتطاع عينات كافية وفق برنامج معتمد، هذا البرنامج هو عبارة عن ضرب عدد العينات اللازمة بثلاثة، فمثلاً إذا لزم لإجراء كافة التحاليل 8 عينات حينها يجب أخذ 24 عينة، بحيث:

1. المجموعة الأولى: لإجراء الاختبارات عليها.
2. المجموعة الثانية: لإعادة التحاليل عليها إذا استلزم الأمر هذا.
3. المجموعة الثالثة: تخزن حتى انتهاء تاريخ الصلاحية لتستعمل في حال طلب تحاليل مستقبلية.²

² لم يذكر الدكتور هذه البنود الثلاثة.

- 😊 لا بد من اختبار هذه العينات كيميائياً وفيزيائياً ومايكروبيولوجياً وحيوياً حسب المواصفات المعتمدة وبإجراءات محددة ومكتوبة SOPs.
- 😊 تحفظ عينات من المنتجات النهائية بعدد كافٍ وبشروط التخزين.
- 😊 ولا بد بعدها من إصدار شهادة التحليل.

ملاحظة:

حالما تصدر شهادة التحليل يتم نقل العينات من منطقة الحجر إلى المنطقة الخضراء وتصريفها إلى المستودعات.



شروط التخزين

- Finished products should be held in quarantine until **quality assurance** has released them for distribution.
- 😊 يجب أن توضع المنتجات النهائية في الحجر quarantine حتى يقوم قسم ضمان الجودة QA بإعطاء أمر تحريرها كي تتوزع.

وضح الدكتور هذه الفكرة قائلاً: عندما نحصل على منتج نهائي جاهز للتسليم، في حال خرج هذا المنتج من المعمل وكان يحوي خطأ صغير فإنه سيؤدي لمشكلة عظيمة، مثلاً كأن يحوي Critical defect ويسبب وفاة شخص (هي بتسوى كل المعمل وكل الشغل).

عدا عن ذلك إن عملية سحب الدواء هي عملية معقدة جداً ومكلفة جداً جداً، أما لو كان المنتج لازال لدينا بالمعمل فنحن قادرين على تقييمه واستدراك الخطأ.

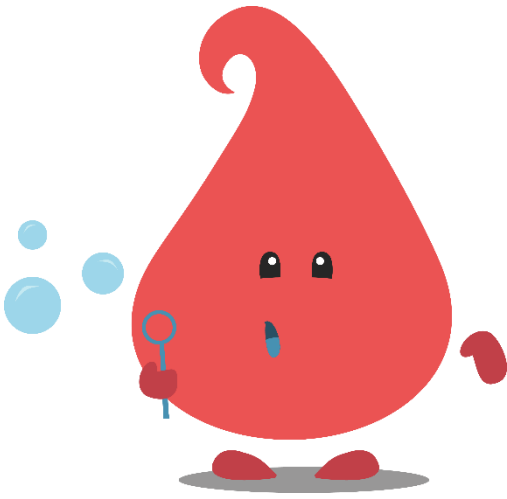
- All storage should conform to the conditions specified in the marketing authorization so that it maintains its safety, efficacy and quality throughout its predicted shelf life.

- 😊 يجب أن يتوافق التخزين مع الشروط المحددة في ترخيص التسويق، بحيث يتم الحفاظ على المأمونية والفعالية والجودة خلال عمر الرف المتنبأ به.

وقد وضع الدكتور قائلاً: أنا مسؤول عن المستحضر بما عنونته، فمثلاً عنونا دواء بأنه يسكن ألم الرأس بشرط حفظه بالدرجة 20، إذا لم يلتزم المريض بطريقة الحفظ فأنا غير مسؤول...

😊 يعتبر المنتج النهائي محصلة الأخطاء أثناء العمل، فإما أن يتم تلافي الأخطاء أثناء التصنيع فنحصل على منتج نهائي لا أخطاء فيه. أو أن تتراكم الأخطاء فنحصل في النهاية على منتج نهائي غير موافق للمواصفات.

قصة ظريفة:



مرة إجا ع المعمل شكوى أنو الفولييك أسيد طالع فيه عفن (الفولييك أسيد مادة مشجعة لنمو العفن لأنها مادة مغذية تحوي لاكتوز)، أول شي عملوه اتطلعوا ع رقم الوجبة وفحصوا كل العينات الي بالمعمل من هالوجبة ما لاقوا عفن، بعدين سحبو علب من الصيدليات من نفس الوجبة كمان ما لاقوا عفن، بالأخير رجعو للمريضة سألوها كيف كانت عم

تاخذ الدوا؟؟ فعرفوا السبب أنو الدواء كان ضمن حنجور والمريضة (الحامل) كانت تدلق نص العلبة ع إيذا تأخذ حبة وترجع الباقي 😊 وإيذا تكون عرقانة مثلاً، صار في رطوبة بالعبوة وتغيرت شروط الحفظ مما أدى ذلك لنمو العفن (ومنيح انقضت ع هيك بس).

😊 وهذا مثال عن الكلام السابق وهو عدم الالتزام بالعقد.

ملاحظة: هناك مايعرف بتكاثر الأخطاء أي وجود خطأ مثلاً أثناء عملية وزن المواد يؤدي لتراكم أخطاء أخرى، والتي ستؤدي للحصول على منتج غير صالح.

(Finished Product Specifications) مواصفات المنتج النهائي		
Item Name اسم المادة		
Item Number رقم المادة		
Description..... الوصف		
.....		
.....		
Components المكونات		
.....		
الطريقة Method	المواصفات Specifications	الفحص Test
		الهوية Identity
		القوة / التركيز Strength
		الجودة Quality
		النقاوة Purity
		الخواص الفيزيائية Physical Properties
انتهاء الفعالية (Expiration Date): سنوات		

مهام أخرى لقسم مراقبة الجودة:

4. وزن المواد Weight Materials:

وهي مهمة يقوم بها قسم الإنتاج أولاً، ويقوم بإعادة التأكد منها قسم مراقبة الجودة.

5. إخلاء الخط Line Clearance:

ويعني خلو الخط عند تعبئة منتج ما من أية آثار لمنتج سابق، ولا يقصد بهذه الآثار آثار المواد الدوائية إنما آثار المواد الطباعية. (يقوم بها QA).

6. التحقق من صحة التنظيف Cleaning Validation

وذلك بأخذ مسحات من مكان التصنيع بهدف التأكد من عدم وجود أية بقية باقية residue من المواد الدوائية السابقة، خصوصاً إذا كانت مواد عالية الفعالية. (سقوم بها QC).

7. اختبار الثباتية Stability testing

للمواد الفعّالة والمنتجات النهائية بالمتابعة follow up في الصيدليات بأخذ عينات كل 3 أشهر لاختبار الثباتية وإعادة تحليلها لمعرفة مدى استمرار مطابقتها للمواصفات، وبلاستمرار on – going.

8. التخلص Disposition من المواد Materials والمنتجات Products بالإتلاف.

9. التفتيش الذاتي self – inspection:

بأن يفتش كل قسم على قسم آخر بشكل دوري، كما هي الحال عند حدوث أخطاء.

10. تدقيق الجودة Quality audit :

(مراجعة الجودة)، ويكون ذلك من قبل جهة من خارج المعمل، لديها الخبرة في الـ GMP ومواضيع الجودة وغيرها.

11. التعبير Calibration (ضبط الأجهزة) وتوثيق المصدوقية Validation:

(ونؤكد مجدداً على أن المصدوقية تعني الإثبات بالدليل الموثق documented على أن الآلة أو الطريقة تعطي النتائج الصحيحة نفسها في كل مرة).

12. التحقيقات في الشكاوى Complaint investigations:

والخطوة الأولى في حالة الشكاوى هي العودة إلى المجموعة الثالثة من العينات التي تم الاحتفاظ بها retained samples لمعرفة سبب المشكلة، هل هي من المعمل أم من الحفظ في الصيدلية أم من المريض نفسه.

13. Environmental Conditions المحافظة على الشروط البيئية والمشاركة

في الرصد البيئي:

(كإجراء اختبار المسحة swab واختبار أطباق الترقيد في منطقة عقيمة، أو كمراقبة درجة الحرارة والرطوبة).

14. التأكد من العنونة الصحيحة لحاويات المواد والمنتجات.

15. تقييم معايير التخزين المرجعية والحفاظ عليها.

16. إنشاء إجراءات مراقبة الجودة والتأكد من صحتها وإنجازها implementation³.

ونؤكد على أنه لا بد من التمييز بين المصطلحين:

التفتيش الذاتي Self – Inspection:

الغرض منه هو تقييم مدى التزام المصنع بممارسات التصنيع الجيد في جميع جوانب الإنتاج ومراقبة الجودة.

يجب إجراء ما يلي:

تصميم برنامج التفتيش الذاتي بشكل يسمح لاكتشاف أي قصور في تنفيذ ممارسات التصنيع الجيد، والتوصية بالإجراءات التصحيحية اللازمة.

إجراء عمليات التفتيش الذاتي بشكل روتيني، ويجوز بالإضافة إلى ذلك، إجراؤها في مناسبات خاصة، مثلًا في حالة سحب أو استرجاع المنتجات أو الرفض المتكرر، أو عند إعلان السلطات الصحية عن إجراء التفتيش.



توثيق إجراءات التفتيش الذاتي، أو أن يتوافر برنامج فعال للمتابعة.

يجب النص على معدلات التفتيش في النصوص المتعلقة بالإجراءات

ينبغي أن يتألف الفريق المسؤول عن التفتيش الذاتي من عاملين يستطيعون تقييم ممارسات التصنيع الجيد بموضوعية، كما يجب تنفيذ جميع التوصيات الخاصة بالإجراءات الصحيحة.

تعتمد معدلات إجراء التفتيش الذاتي على متطلبات الشركة، ولكن يفضل أن تكون مرة واحدة في السنة على الأقل.

³ 11 و 12 و 13 لم يذكرها الدكتور.

تدقيق الجودة Quality Audit:

قد يكون من المفيد دعم عمليات التفتيش الذاتي بتدقيق الجودة.

😊 يجوز أن تمتد عمليات التدقيق لتشمل أيضاً الموردين Vendors.

😊 تتكون عملية تدقيق الجودة من:

فحص وتقييم كل أو جزء من نظام الجودة بغرض تحسينه بشكل محدد.

تُجرى عادة عمليات تدقيق الجودة من قبل متخصصين خارجيين أو مستقلين أو فريق تعينه الإدارة خصيصاً لهذا الغرض.

Materials and Products Review

😊 تخفق بعض المواد الأولية أو مواد التعبئة والتغليف عن تلبية المواصفات وقد يسود الظن أن من مصلحة الشركة قبول وجبة من مادة تظهر انحرافاً ما نظراً للربح المتوقع من ذلك، إلا أن الأرباح الناتجة عن النوعية الجيدة نتيجة لرواج المستحضر أكثر.

😊 تخفق بعض الوجبات المصنّعة في تلبية متطلبات الجودة بسبب:

أو لأسباب أخرى مختلفة.

أو بسبب إخفاق ما في برنامج الاختبار النهائي

أو لخطأ في التوثيق

انحراف معين في عملية الإنتاج

😊 قد يشعر عناصر الإنتاج أحياناً أن هناك خطأ أو خلل ما في الوجبة التي يصنّعونها على الرغم من أن الاختبارات قد لا تظهر أي عيب.

يتوجب وجود هيئة أو لجنة (تدعى اللجنة بهيئة مراقبة التغيير Change Control Board) لمعينة المواد والمنتجات لمناقشة الأمر من كافة جوانبه:

وتصنيع

وتوريد

شراء

يُحدّف اسم المورد من VAL إذا كان هو السبب.

😊 إذا كان الأمر متعلق بعملية الإنتاج فإن ذلك يتطلب:

والقيام بعمليات تفتيش أو مراجعة.

تحري الأسباب وإجراء الإصلاحات المطلوبة

تُشكّل لجنة مراجعة تضم أعضاء من قسم مراقبة الجودة حكماً وأعضاء من أقسام ضمان الجودة والإنتاج والمشتريات، وهي هيئة مراقبة التغيير Change Control Board.

هيئة مراقبة التغيير Change control board

حيث تضم هذه اللجنة أعضاء من قسم مراقبة الجودة كحكام، وأعضاء من أقسام ضمان الجودة والإنتاج والمشتريات.

مهام هذه اللجنة:

مهمة اللجنة تصويب الوضع المختل للجودة مع توثيق المداولات الحاصلة.

تقوم الهيئة انحدار معايير الجودة والاتجاهات العامة لشكاوى الزبائن وفشل الأنظمة المستخدمة.

في حال اكتشاف مشكلة ما يؤخذ بالفعل التصحيحي Corrective action المناسب، ويجري توثيقه عند الانتهاء منه ويُعدّ له تقرير موجز.

على الهيئة تحري أي هدر أو زيادة تتجاوز 5% من الإنتاج، وتسويغ كل زيادة بشكل مقنع.

في حال عدم قبول المبررات أو المسوغات فيجب القيام بإجراء تفتيشي Inspection وكتابة التقرير الذي يوضح سبب المشكلة.

في حال كان الخطأ متعلقاً بعملية الإنتاج، فإن ذلك يتطلب تحرياً للأسباب وإجراء الإصلاحات المطلوبة والقيام بعمليات تفتيش أو مراجعة.

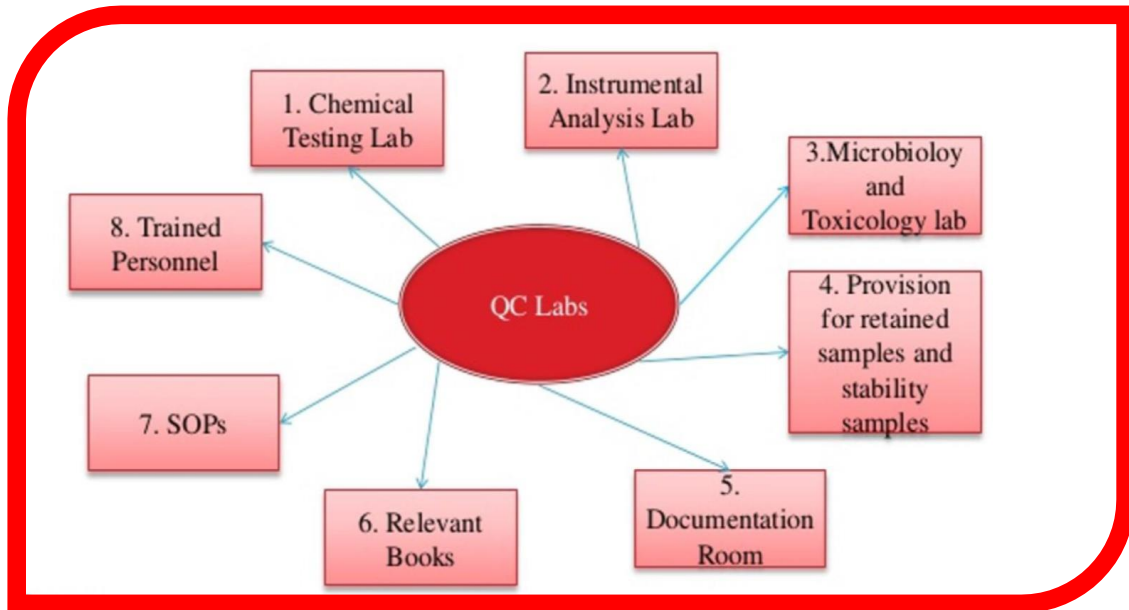
في حال كان الخطأ من المورد، يحذف اسمه من قائمة الموردين المقبولين VAL.

الفرق بين QC و QA:

Quality control مراقبة الجودة	Quality assurance تأمين الجودة	Attribute الصيغة
QC is a set of activities for ensuring quality in products, the activities focus on identifying defects in the actual products produced. مجموعة من النشاطات للتأكيد على الجودة في المنتجات، هذه النشاطات تركز على تمييز العيوب في المنتج الأساسي الذي تم تصنيعه.	QA is a set of activities for ensuring quality in the process by which products are developed. هي مجموعة من النشاطات للتأكيد على الجودة في عمليات تطوير المنتجات.	Definition التعريف
QC aims to identify (and correct) defects in the finished product, quality control, therefore, is a reactive process. تهدف إلى تمييز و تصحيح الأخطاء في المنتج النهائي،(مراقبة الجودة) لذلك هي عملية تفاعلية.	QA aims to prevent defects with a focus on the process used to make the product. It is a proactive quality process. تهدف إلى منع الأخطاء مع التركيز على العملية المستخدمة لتصنع المنتج، فهي تعتبر عملية جودة وقائية.	Focus تركز على
The goal of QC is to identify defects after product is developed and before it's released.	The goal of QA is to improve development and test process so that defects don not arise	Goal الهدف

الهدف من مراقبة الجودة هو تمييز الأخطاء بعد تطوير المنتج وقبل أن يتم إطلاقه.	when the product is being developed. الهدف من تأمين الجودة هو تحسين التطوير واختبار العمليات حتى لا تظهر الأخطاء عندما يتم تطوير المنتج.	
QC is a corrective tool. مراقبة الجودة هي أداة تصحيح. Qc is lab based. مراقبة الجودة قاعدة المخبر.	QA is a managerial tool. تأمين الجودة أداة إدارية. QA is company based. تأمين الجودة قاعدة الشركة.	As A Tool كأداة

QC Labs



1. يحوي حموض، ماء، تبخير	2. يحوي GC، HLC	3. معزول وله تجهيزاته الخاصة.	4. مكتبة تحفظ فيها العينات.
5. غرفة الوثائق.	6. مكتبة.	7. لكل الأعمال المخبرية أو غيرها (سندكرها لاحقاً).	8. قاعة لمحاضرات التدريب.

التخلص من المواد والمنتجات (لم يذكرها الدكتور)

من مسؤوليات قسم ضمان الجودة الإشراف على تدبير المواد والمستحضرات المرفوضة، بما فيها الإتيلاف (وذلك بناء على تقرير قسم مراقبة الجودة).

- يجب أن يجري هذا التدبير بشكل ملائم وبأساليب مأمونة وقانونية وبالسرعة المناسبة حيث يتم اللجوء إلى الإحراق العضوي الكامل ضمن مرمديات.

ما زال هذا الأمر قاصراً في سوريا بعض الشيء سواء في الشركات الخاصة أم لدى الدولة.

مراقبة الجودة وفقاً لإجراءات مكتوبة، وأن يوضع في الاعتبار عند إجراء هذا التقييم طبيعة المنتج، وأي ظروف تخزين خاصة يتطلبها، وحالتها وتاريخها، والوقت الذي انقضى منذ إنتاجه.

يجب تمييز المنتجات المسحوبة recalled products وتخزينها بشكل مفضل في منطقة آمنة إلى حين البت في مصيرها، كما يجب اتخاذ القرار في أقرب وقت ممكن.

وحيث يكون هناك أي شك حول جودة المنتج، فلا يمكن اعتباره مناسباً لإعادة التوزيع أو إعادة الاستخدام.

يجب التخلص من المنتجات المرتجعة returned products من الأسواق إلا إذا تم التأكد من أنها تتمتع بجودة معقولة، وفي مثل هذه الحالات قد ينظر في إعادة بيعها أو إعادة عنونها أو يجرى اتخاذ إجراءات بديلة.

شهادة الإتلاف (Certificate Of Disposal)	
Item Number.....	رقم المادة.....
Batch Number.....	رقم اللوحية.....
Item Name.....	اسم المادة.....
جرى رفض المادة أصلاً من قبل مراقبة الجودة	
Quantity	الكمية.....
.....	
.....	
جرى إتلاف هذه المادة من قبل	
.....	
.....	
.....	
الموافقات على الإتلاف	
.....	التاريخ.....
.....	التاريخ.....
.....	التاريخ.....
تاريخ الإتلاف.....	
من قبل.....	
الشاهد.....	



سؤال للنقاش:

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

❗ لا يمكن الإجابة عن هذا السؤال بشكل كامل قبل أن ندرس اختبارات الثبات في الأبحاث القادمة، خصوصاً أن الشكل الصيدلاني للمادة الدوائية قد يطيل عمرها (بالتثبيت) أو يقصره (بالتخريب)، فوجود الفيتامين C مثلاً مع مادة قابلة للأكسدة يطيل عمرها لأن له تأثيراً مضاداً للأكسدة، ولذا يمكن أن نجيب بشكل مقتضب الآن: **أنه لا علاقة مباشرة لثبات الشكل الصيدلاني وثبات المادة الأولية، وكل منهما يحتاج إلى إجراء اختباره وحده.**

وفي هذا الصدد يجب توضيح نقطة مهمة، وهو:

تاريخ انتهاء الصلاحية لا يعني بالضرورة أبداً تاريخ انتهاء فعالية المادة أو نقصانها.

❗ إنما هو التاريخ الذي وُضع وفقاً لاختبارات الثبات، وضمن المصنع ضمنه ثبات المادة الدوائية، فلو أن مادة دوائية تنتهي صلاحيتها في آذار 2018 فإن هذا لا يعني أنها في نيسان العام نفسه لن تكون فعالة، فقد تستمر فعاليتها عشرات السنين بعد ذلك، ولكن المقصود بهذا التاريخ هو أن:

(المصنع كفلاً تماماً أن المادة لن تتخرب قبل هذا التاريخ).

وهذا قد يساعد في جواب السؤال السابق، فإذا ما قمنا قبل الشهرين المفترضين في السؤال بإعادة الاختبارات على المادة الدوائية ووجدناها صالحة، فإنه يمكنها تضمينها في شكل صيدلاني عمره سنتان. من هذا المنطق هنالك توجيه في اختبار المواد الأولية يقول:

إعادة اختبار المواد الأولية retest بعد 6 أشهر من اختبارها لأول مرة، فإذا كانت

نتائج إعادة اختبارها موافقة للمعايير المحددة ومطابقة لها أصبحنا وكأننا

أمام مادة أولية جديدة.

السجلات والوثائق:

من المهم توثيق كل عملية تتم في المعمل (اكتب ما ستفعله.. نفذ ما كتبت)، لذا فإن:

الكتابة الواضحة تحمي من أخطاء المشافهة (الكلام الشفهي) وتسمح بتتبع traceability أية وجبة بطريقة مناسبة.

إن وضوح الوثائق شيء مهم جداً.

تجب مراجعة revision الوثائق دوماً وتحديثها (ويكون ذلك من قبل قسم البحث والتطوير R & D).

إن كلاً من المواصفات والصيغة والتعليمات والإجراءات والسجلات يجب أن تكون خالية من الأخطاء ومتاحة بشكل مكتوب بشكل كامل.

تُحفظ الوثائق الخاصة بأية وجبة بعد انتهاء فعاليتها بعام.

حديثاً.. يتم اللجوء إلى الوثائق الإلكترونية، حيث تحتاج هذه الوثائق إلى كلمة سر Password، ولا يسمح بالدخول إليها إلا من قبل الأشخاص المخولين وفقاً للهيكل التنظيمي.

فمدير المخابر يجوز له الولوج إلى وثائق جميع المحليين، بينما يكون هذا المجال أضيق لدى الأشخاص الأدنى، وهكذا.

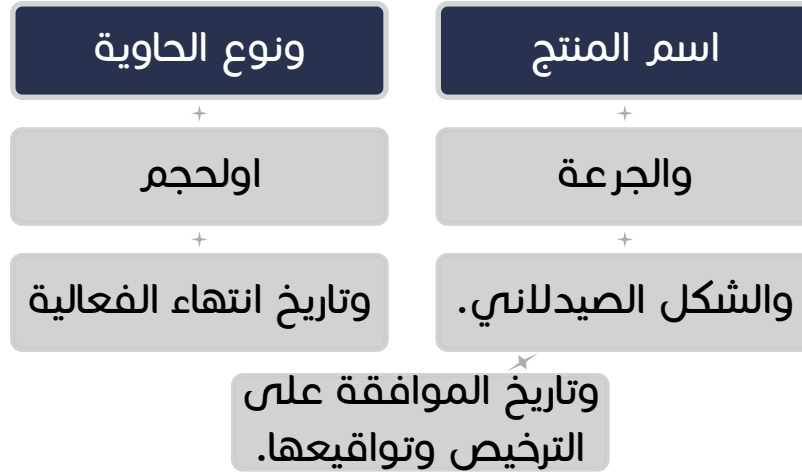
هناك عدة وثائق رئيسية تلزم لإنتاج مستحضر صيدلاني ومراقبته في الشركات العالمية، يقوم بتجهيز هذه الوثائق وكتابتها كل قسم بحسب اختصاصه خلال مراحل التطوير، وتصف هذه الوثائق بمجموعها المستحضر الصيدلاني.

أولاً: الوثائق الرئيسية Master Documents

وهي سبع وثائق عامة مكتوبة وغير قابلة للكتابة فيها، على النحو الآتي (ذكر الدكتور التعداد دون الشرح):

1 - ترخيص المنتج Product authorization:

وتحمل هذه الوثيقة المعلومات الآتية:

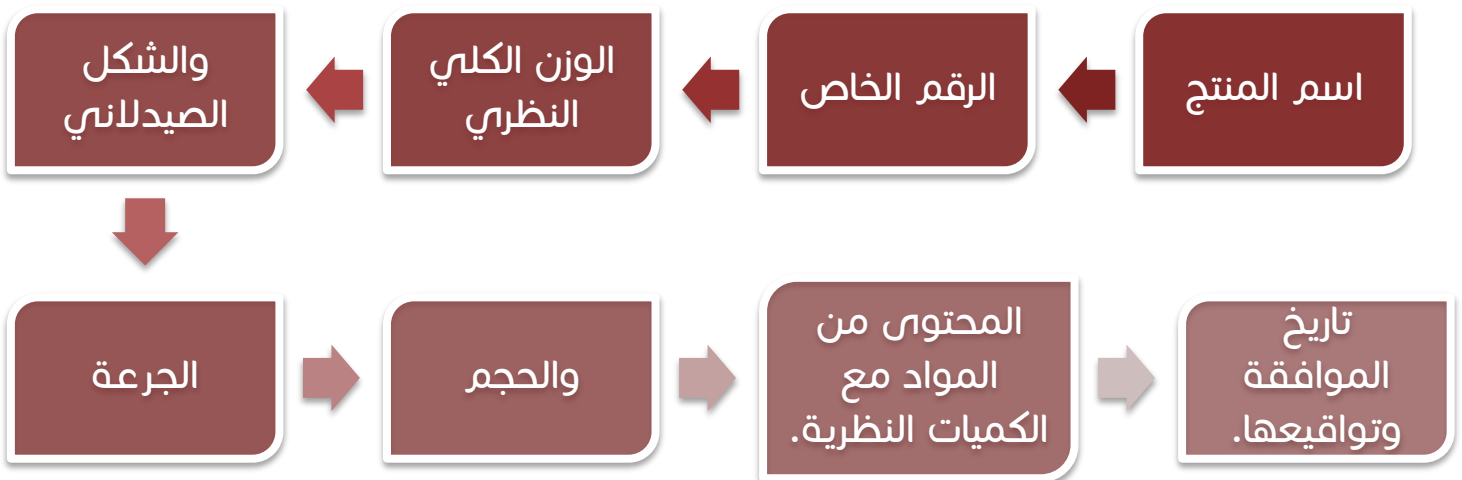


ملاحظات

- اسم المنتج هو غالباً الاسم التجاري متبوعاً بالاسم العلمي وبجانبه الرمز الدوائي الوطني، ولا تستلزم التغييرات الثانوية في الصيغة عادة تغييراً في الاسم، إنما يجب تغيير الرقم الخاص في حال إجراء التغيير ولو كان ثانوياً.
- الحجم يعني عدد الوحدات المعبأة (100 مل شراب، 50 قرص).
- تاريخ انتهاء الفعالية يشير إلى انتهاء الفترة الزمنية التي يكون فيها المنتج محافظاً على فعاليته وشكله الفيزيائي بشروط التخزين الصحيحة (وعادة لا يتجاوز 5 سنوات).

2 - الصيغة الأصلية Master formula:

وتتضمن:



3 – تعليمات الإنتاج الرئيسية Master manufacturing instructions:

طريقة لوصف عملية الإنتاج المخطط لها، ويجري اقتراحها أثناء عمليات تطوير المنتج قبل أن تنتقل العمليات إلى الإنتاج، والهدف من اعتماد هذه الوثيقة هو ضمان الإنتاجية Reproducibility.

تحتوي هذه التعليمات:



4 – تعليمات التغليف الرئيسية Master packaging instructions:



5 – المواصفات Specifications:

- تحتوي وثيقة المواصفات اسم المادة ورقمها الخاص.
- كما تضم الاختبارات المطبقة على المادة.
- كما تضم القيم الحدية: وهي الحدود الكمية للمادة على شكل حد أعلى وحد أدنى، كما تضم الأرقام الخاصة بطرائق الفحص والاختبار، بالإضافة إلى تاريخ الموافقة وتواريخ الذين رخصوا المواصفة.

6 – طرق الاختبار Test methods:

هي وصف مفصل لطرائق التحليل المستخدمة في الاختبارات المشار إليها في

المواصفات

في اللصاقات تكون طرق الاختبار فيزيائية إحصائية، أما في المواد الأولية ونصف المصنعة والنهائية فهي متنوعة وكثيرة.

تتضمن كل طريقة اختبار عنواناً لها وملخصاً عنها وقائمة بالمعدات اللازمة والكواشف وطريقة العمل والحسابات والمراجع.

7 – إجراءات الاعتيان Sampling procedures:

تشمل وثيقة الاعتيان:

اسم الاختبار المراد إجراؤه على العينة، والمجال scope (أي نوع المادة التي يشملها الاعتيان)

وتحضير الاعتيان، وحجم العينة وطريقة الاعتيان

وزمن الاحتفاظ بالعينة قبل الإتيان، وتوقيع الشخص المعتمد وتاريخ التوقيع

لا بد من عنوان هذه الوثيقة باسم المادة الأولية أو نصف المصنعة أو المنتج النهائي أو... وعلى كل وثيقة أن تحتوي على تاريخ وتواقيع الموافقة.

ثانياً: سجلات الوجبة Batch records

وهي نسخ مأخوذة عن الوثائق الرئيسية، قابلة لتعبئتها بالمعلومات.

فإذا كانت السجلات الأصلية master records مهمة لتعريف المنتج الذي سيجري تصنيعه واختباره، فإن سجلات الوجبة ضرورية لتسجيل النتائج عليها، واتباع تعليمات الإنتاج الأصلية.

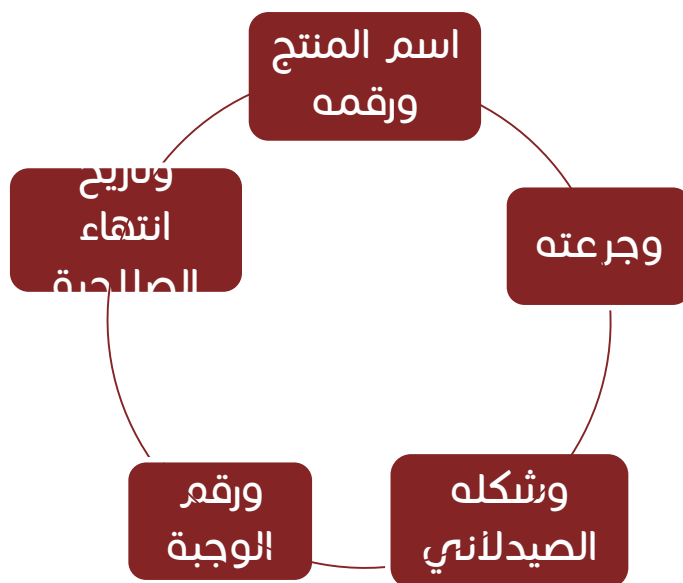
إن سجل الوجبة لا يـد أن يتطابق مع السجل الأصلي حتى نحصل دائماً على جودة جيدة ومتكررة.

ونقسم سجلات الوجبة إلى:

(A) سجلات إنتاج الوجبة Batch Production Records:

تمائل السجلات الأصلية

وتتضمن:



رقم الوجبة له أسماء مختلفة batch number أو lot number أو control number.

لا بد من التوثيق.

يتم إيراد بعض الملاحظات التي تشمل النظر في الانحرافات عن الوثيقة الأصلية مع ذكر سبب الانحراف.

تتضمن الموافقات وتواقيع الذين أنجزوا العمليات الإنتاجية.

(B) سجلات مراقبة الوجبة. Batch Control Records:

1. تقرير استلام الوجبة المنتهية.
2. تقرير الحجر Quarantine.
3. وثائق الاعتيان عند كل مرحلة.
4. طلبات إعادة الاعتيان.
5. عدد الاختبارات وتكراريتها.
6. شهادة التحليل.
7. وثائق الإتلاف Disposal.
8. اللصاقات Stickers (سواء لمواد التعبئة أو التي توضع على الآلات).

ثالثاً: سجلات وتقارير مراقبة الجودة Quality control records & reports

وثائق مختلفة خاصة بالمخبر، تكون ورقية أو إلكترونية، وتغطي جميع العمليات التحليلية المنفّذة في المخبر، وتضم:

1. إجراءات التشغيل المعيارية (SOPs).

2. إجراءات الاختبار المعيارية (STPs) Standard test procedures.

3. ورقة العمل Work sheet (دفتر التحليل).

4. سجل الأداء Log book:

ويكون للجهاز، كأن يكتب العامل أنه عمل على جهاز HPLC من الساعة 10.00 حتى الساعة 12.00 وقمتُ بتحليل المواد كذا وكذا، ثم يكتب العامل الذي يليه بنفس الطريقة، وهذا يسهل تتبع الأثر بشكل كبير.

5. مخطط المراقبة Control chart:

وهو طريقة إحصائية تساعد أيضاً في تتبع الأثر.

فمثلاً: إذا كان حد الجودة المقبول "AQL "Acceptable quality limit للباراسيتامول هو بين 95٪ و 105٪، وتمت معايرة المادة الفعالة في 200 وجبة، فوجد أن تركيزها دوماً يتراوح بين 99٪ و 101٪ أو 102٪، ثم لوحظ أنه في الوجبات الأخيرة بدأت القيم تتراوح بين 104٪ و 105٪ فهذا يشير إلى حدوث انحراف deviation في مخطط المراقبة يجب معرفة سببه ولم حدث في اتجاه واحد حتى ولو أنه بقي ضمن حد الجودة المقبول.

6. دليل التدريب Training guide:

وتوضع فيه إجراءات لتدريب العاملين على التعامل مع الأجهزة.

7. ورقة الحساب Calculation sheet:

وقد تم إهمال هذه الطريقة والنحو باتجاه أوراق الحساب على برنامج الإكسل Excel sheet، ومع ذلك، لا بد من التثبت من مصدوقية الحساب عبر الكمبيوتر ومقارنته بأرقام الآلة الحاسبة.

8. ورقة بيانات سلامة المواد: "Material Safety Data Sheet" MSDS

وهي وثيقة تشرح كيف يمكن أن يؤدي المنتج الإنسان وكيف يمكن للإنسان أن يؤدي المنتج، ولا بد من احتوائها على كامل المعلومات التي تتعلق بسلامة المنتج.

9. تقرير المصدوقية Validation Report:

يعدّ قسم مراقبة الجودة الوحيد المخوّل بإصدار تقارير عن المواد الأولية والتعبئة والتغليف والواردة إلى المصنع، وهو الذي يحدد بدقة اتجاهات عملية الإنتاج.

والآن سنشرح بعضاً منها.....

إجراءات التشغيل المعيارية (SOPs) Standard Operating Procedures

- هي إجراءات مرخصة authorized مكتوبة تعطي تعليمات (أفعال أمر) لتنفيذ العمليات performing operations بشكل عام وخاص على حد سواء.
- إن إجراءات التشغيل المعيارية هي أحد متطلبات الـ GMP.

😊 إجراءات التشغيل المعيارية هي وثائق أو لوائح تنفيذية على شكل تعليمات توضع ضمنها الأعمال والإجراءات المحددة، وهي ضرورية من أجل:

توضيح المفاهيم،
وخاصة للعاملين الجدد.

توحيد الأنظمة
المستخدمة للحفاظ
على استمرارية العمل.

تأطير سياسات محددة
للشركة.

وضع الدكتور أن هذه الإجراءات تدخل بأدق التفاصيل ولا تسمح للعاملين بأي اجتهاد شخصي (مثلاً اختيار وضع العينة في دروق أو بيشر)، فهنا لا مجال للاختيار، يعني كل شي واضح لتجنب ع الأخطاء.

😊 من إجراءات التشغيل المعيارية المتعلقة بقسم مراقبة الجودة:

التغليف Packaging.	المصدوقية Validation.	التنظيم Organization.	تعريف المسؤوليات Responsibilities.
المواد نصف المصنعة In – process items.	لتسهيلات Facilities.	التدريب Training.	الطواقم Personnel
عمليات السحب (الاستردادات) Recalls.	التجهيزات Equipment	الآلات Machines	الأدوات Tools،
المنتجات النهائية Finished products وأمر أخرى.	الثباتية وتاريخ انتهاء الصلاحية Stability & Expiration date.	الشكاوى Complaints.	أحكام مراقبة العنونة Provisions for the control of labels.

ويتضمن أي إجراء تشغيل معياري SOP المعلومات الرئيسية التالية:

العنوان Title والرقم Number (مثلاً: معايرة حثيرات الباراسيتامول – الرقم 027).

الهدف Purpose (مثلاً: لتقييم نقاوة حثيرات الباراسيتامول).

النطاق (المجال) Scope. (مثلاً: معايرة حثيرات الباراسيتامول باستخدام تعديل إجراءات دستور الأدوية الأمريكي النسخة 23).

المسؤولية Responsibility. (كمدير المخبر والمشرفين supervisors والمحليين analysts).

التكرارية Frequency (في كل معايرة).

الإجراءات Procedure (المتبعة للوصول إلى الهدف).

الموافقات Approvals: التواريخ Dates والتوقيعات Signatures.

يوضح الشكل إجراءات مقايسة حثيرات الأسيتامينوفين:

NEWLABS, INC.		LABORATORY PROCEDURE	
TITLE:	Sample Analytical Monograph (Single Test Style)—Assay of Acetaminophen Granulations		
	NUMBER: 027	REV: 1	
WRITTEN BY:	DATE:	PAGE 1 OF 4	
REVIEWED BY:	DATE:		
APPROVED BY:	DATE:	EFF. DATE:	
APPROVED BY:	DATE:		
<p>1.0 PURPOSE:</p> <p>1.1 To provide an in-house monograph for determination of acetaminophen purity in 90% acetaminophen granulations.</p> <p>2.0 SCOPE:</p> <p>2.1 Assay of acetaminophen granulations using a modification of the USP 23 procedure for assay under "Acetaminophen Capsules."</p> <p>3.0 RESPONSIBILITY:</p> <p>3.1 Laboratory managers and supervisors and analysts.</p> <p>4.0 FREQUENCY:</p> <p>4.1 Each assay determination.</p> <p>5.0 PROCEDURE:</p> <p>5.1 Reagents and Apparatus</p> <p>5.1.1 Acetaminophen USP or House Reference Standard.</p> <p>5.1.2 Methanol, anhydrous, HPLC-grade.</p> <p>5.1.3 Deionized water.</p> <p>5.1.4 Ultrasonic water bath.</p> <p>5.1.5 HPLC system, consisting of a pump, autosampler, UV detector and integrator.</p> <p>5.1.6 Volumetric flasks, 250-mL.</p> <p>5.1.7 0.45 micron disposable filters, Acrodisc™ or equivalent.</p> <p>5.1.8 Disposable 5 mL syringes, luer lok™.</p> <p>5.1.9 HPLC sample vials, disposable.</p>			

LABS, INC.

LABORATORY PROCEDURE

**TITLE: Sample Analytical Monograph
(Single Test Style)—Assay of
Acetaminophen Granulations**
NUMBER: 027
REV: 1
WRITTEN BY:
DATE:
PAGE 2 OF 4

5.1.10 Analytical balance, capable of reading to 0.01 mg.

5.2 Chromatographic Conditions

5.2.1 Column, C18 reverse phase, 5–10 micron, 3.9 mm x 150 mm.

5.2.2 Flow rate, 1.5 mL/minute.

5.2.3 Wavelength, 254 nm.

5.2.4 Mobile phase, degassed H₂O/Methanol, 3:1 v/v.

5.2.5 Injection volume, 5 microliters.

5.2.6 Detector range, 0.5 AUFS.

5.2.7 Chart speed, 1 cm/minute.

5.3 Standard Preparation

5.3.1 Accurately weigh 60 mg of USP Acetaminophen Reference Standard or Acetaminophen House Standard and transfer quantitatively into a 250-mL volumetric flask, by difference, or with the aid of several milliliters of mobile phase.

5.3.2 Add 30 mL of mobile phase to the 250-mL volumetric flask containing the standard and sonicate the resulting mixture for 15 minutes.

5.3.3 Cool the contents of the 250-mL volumetric flask to room temperature. Dilute the flask to the mark with mobile phase, add a small Teflon®-coated magnetic stirring bar, and stopper and stir on a magnetic stir plate for one (1) hour.

5.3.4 Transfer a portion of the resulting solution into a disposable HPLC sample vial.

5.3.5 Prepare standards in duplicate using two (2) separate weighings.

5.4 Assay Preparation

5.4.1 Accurately weigh a quantity of sample, previously dried @ 105°C. for one (1) hour, equivalent to 60 milligrams of acetaminophen and transfer quantitatively into a 250-mL volumetric flask, by difference, or with the aid of several milliliters of mobile phase.



LABS, INC.		LABORATORY PROCEDURE	
LE:	Sample Analytical Monograph (Single Test Style)—Assay of Acetaminophen Granulations	NUMBER: 027	REV: 1
WRITTEN BY:		DATE:	PAGE 3 OF 4
<p>5.4.2 Add 30 mL of mobile phase to the 250-mL volumetric flask containing the sample and sonicate the resulting mixture for 15 minutes.</p> <p>5.4.3 Cool the contents of the 250-mL volumetric flask to room temperature. Dilute the flask to the mark with mobile phase, add a small Teflon-coated magnetic stirring bar, and stopper and stir on a magnetic stir plate for one (1) hour.</p> <p>5.4.4 Filter a portion of the resulting solution through a 0.45 micron Acrodisc™ filter directly into a disposable HPLC sample vial, discarding the first five (5) mL of filtrate.</p> <p>5.5 Analysis</p> <p>5.5.1 Inject five (5) replicate injections of a standard preparation into the chromatograph.</p> <p>5.5.2 The relative standard deviation for the replicate injections should be no more than 2.0 percent. The column efficiency should be not less than 1000 theoretical plates, and the tailing factor should be no more than 2.</p> <p>5.5.3 Inject two (2) replicate injections each of the duplicate standard preparations into the chromatograph and calculate the purity of standard #2 versus the response factor for standard #1. The purity of the second standard preparation should be between 99–101 percent relative to the first standard preparation.</p> <p>5.5.4 Inject two (2) replicate injections of each assay preparation, bracketing the assay preparations with one of the standard preparations by injecting two (2) replicate injections of a standard preparation after every third sample (assay preparation).</p> <p>5.5.5 If the cumulative standard deviation of each periodic standard, when averaged in with the initial five (5) system suitability injections plus prior periodic standard injections, is greater than 2.0 percent, then the sample results between it and the previous standard cannot be accepted. In that case, a new system suitability must be performed and the questionable samples repeated (Refer to SOP 026, "Standard Practices for Chromatographic Analyses").</p> <p>5.5.6 For samples that are properly bracketed by standards, calculate the quantity of acetaminophen in the portion of granulation taken for analysis. Save all original chromatograms and raw data.</p>			

LABS, INC.		LABORATORY PROCEDURE	
LE:	Sample Analytical Monograph (Single Test Style)—Assay of Acetaminophen Granulations	NUMBER: 027	REV: 0
WRITTEN BY:		DATE:	PAGE 4 OF 4
<p>5.6 Calculations</p> $\frac{A_{\text{sample}} \times W_{\text{std}}}{A_{\text{std}} \times W_{\text{sample}}} \times 100 = \% \text{APAP w/w}$ <p>Where:</p> <p>A_{sample} = average areas of sample injections</p> <p>A_{std} = average areas of standard injections</p> <p>W_{std} = weight of standard in milligrams**</p> <p>W_{sample} = weight of sample in milligrams</p> <p>** For USP standards, wt = actual milligrams</p> <p>** For house standards, wt = actual milligrams multiplied by (percent potency/ 100)</p> <p>6.0 HISTORY:</p> <p>6.1 REVISION 0: Supersedes - Original Reason - N/A</p> <p>6.2 REVISION 1: Supersedes - 05/25/94 Reason - Modification of USP procedure</p>			

ورقة العمل التحليلية Analytical worksheet

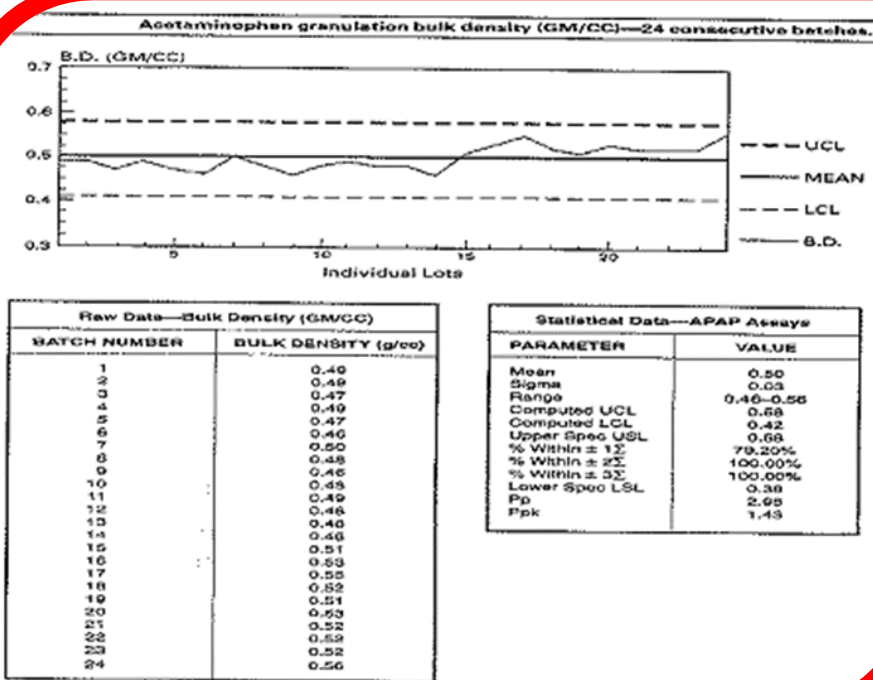
• Printed form or analytical workbook for recording information about sample, as well as reagents and solvents used, test procedure applied, calculations made and results.

هي شكل مطبوع أو مصنف تحليلي لتسجيل المعلومات حول العينة بالإضافة إلى المواد الكواشف والمذيبات المستخدمة وإجراءات الاختبار المطبقة والحسابات والنتائج.

عادة ما يتم إجراء الحسابات إلكترونياً منعاً لأي خطأ ثم طباعتها ووضعها في الدفتر.

مثلاً: إذا كان لنا علاقة بالكحول كمذيب سنجد كل المعلومات الخاصة به مذكورة.

مخططات المراقبة Control chart



⚠️ لاحظ أن الخط المستقيم يشير إلى المعيار الأساسي (القيمة 100%)، بينما يشير الخط المنقط إلى حد الجودة المقبول AQL، والخط المنكسر إلى نتائج الاختبارات.

⚠️ مثلاً انحراف حجم الحثيرات سيؤدي إلى تغير في وزن المضغوطة.

وفي المخطط السابق نكشف عن الأخطاء من بدايتها حيث يعطيني تاريخ مستحضر معين من خلال وجباته المتكررة.

تقرير الاختبار التحليلي Analytical test report

عادة ما يتضمن هذا التقرير وصف إجراءات الاختبار المستخدمة employed، النتائج Results، والمناقشة Discussion والاستنتاجات Conclusions و/أو توصيات Recommendations تحليل العينة.

رابعاً: السجلات والتقارير الخاصة Special records & reports

تؤدي أقسام المصنع وقسم مراقبة الجودة بشكل خاص مهمات أخرى إضافية حددتها الممارسات التصنيعية الجيدة السائدة cGMPs (c تشير إلى current). وتتضمن هذه المهمات:

- ✓ الشكاوى Complaints.
- ✓ سحب المنتج Product recall.
- ✓ التفتيش الذاتي والتدقيق على الجودة Self – inspection & Quality audit.
- ✓ المصدوقية Validation.



وفي نهاية المحاضرة سنرفق
الاسلايد الذي لم يذكره الدكتور

SAMPLING



لتحميل محاضراتنا:

www.Rbcsteam.org/lectures

لإرسال ملاحظاتكم:

goo.gl/forms/Hl8slZEmLSZvySq92

للاستفسار عن هذه المحاضرة على غروب الفريق على الفيس بوك:

RBCs Pharmacy 2019 www.facebook.com/groups/rbcs2019



/groups/RBCs2019



rbcsteam.org



@RBCsPharmacy2019

44