

تتضمن هذه المحاضرة

- تعريف هامة متعلقة بالجودة
- GMP (تعريف- متطلبات...)
- الأقسام الإنتاجية في المعمل (مثال عن تحضير شكل صلب وشكل حقني)
- منظمة الـ ISO

قواعد التصنيع الجيد

Good Manufacturing Practice

GMP

تعرف **الجودة Quality** بانها التوافق مع المتطلبات Meeting the requirements والجودة بالنسبة للدواء هي توافر جميع العوامل التي تسهم بشكل مباشر أو غير مباشر في فعالية الدواء Efficacy ومأمونية استخدامه Safety وهي عوامل يجري تحديدها منذ بداية تطوير الدواء ومن ثم عمليات تصنيعه وطرائق تخزينه انتهاء باستخدامه من قبل المريض. وبذلك فإن الجودة لا تعني الأفضل بالمطلق وإنما هي الأفضل بالنسبة للشروط التي يرضى عنها المريض أي: معالجة المرض، مأمونية استخدامه والسعر المعقول.

ضمان الجودة Quality Assurance QA هي مجموعة من الإجراءات والترتيبات المكتوبة والمنظمة لجميع الفعاليات اللازمة لإنتاج مستحضر نهائي موثوق به ويتمتع بالجودة المطلوبة ويتضمن ضمان الجودة قواعد التصنيع الجيد GMP.

الممارسات التصنيعية الجيدة **Good Manufacturing Practice GMP** هي الممارسات والنظم المطلوب الأخذ بها في تصنيع الأدوية ومراقبة الجودة وهي التي تحدد جوانب الإنتاج والاختبارات التي يمكن أن تؤثر على جودة المنتج.

تشمل GMP جميع النشاطات المختلفة المتعلقة بالعملية التصنيعية والرقابية وتنقسم المجالات التي تشملها هذه الأسس إلى الأجزاء التالية:

- الجهاز العامل الوظيفي Personnel And Organization
- المباني وصالات الإنتاج Building And Production Areas
- الآلات والمعدات المستخدمة في الإنتاج Instruments And Equipements
- ضبط المواد الأولية ومواد التغليف والتعبئة
- الإنتاج وضبط عملية التصنيع Production And Process Control
- ضبط عمليات التعبئة والعنونة Packaging And Labeling Control
- التخزين التسويق Storage And Marketing

- الرقابة المخبرية Laboratory Control
- التوثيق Documentation
- الادوية المرتجعة Returned Products

إن الهدف من تطبيق GMP هو:

- تلافي حدوث أي خطأ أثناء سير العمليات الإنتاجية (استلام المواد الأولية ومستلزمات التصنيع, حجرها, مراقبتها, تحريرها, وزنها, تصنيعها, تغليفها ومن ثم تغليبها)
- الحصول على أدوية تلاقي شروط الدساتير الادوية للمحافظة على سمعة الشركات
- الحصول على شهادة GMP لتسجيل المستحضر في الـ FDA مثلاً والسماح بالتالي بالتصدير خارج البلد المصنع
- الحصول على شهادة الجودة الأوروبية وبالتالي دخول المستحضر إلى السوق الأوروبية.

مراقبة الجودة Quality Control QC هي جزء من **GMP** وهي نظام مصمم لمجموعة من الفعاليات activities يتم التأكد من خلالها أن الجودة ملائمة دائماً في المنتجات المصممة. وهذا يعني وجود سلسلة من الاعمال المنظمة المرافقة لإنتاج الدواء: اعتيان وإجراء اختبارات مناسبة ومهام أخرى تهدف إلى التأكد من مطابقة الجودة في كل مرحلة من مراحل الإنتاج وبالتالي منع أو إصلاح أو تلافي أي خطأ يمكنه ان يؤثر في جودة المستحضر النهائي المتمتع بالموصفات التالية:

- حاو على المادة الفعالة فعلياً ويظهر ذلك على العبوة
 - خال من الشوائب
 - ثابت فيزيائياً وكيميائياً حتى نهاية صلاحيته ضمن شروط التخزين المحددة.
- يمكن القول أن مراقبة الجودة هي اختبار للواقع أي أن المنتج يجب أن يكون بالأساس جيداً قبل الاختبار وسيؤكد الاختبار هذه الجودة.

بعض التعاريف الأساسية المعتمدة من قبل GMP

- **المادة الفعالة Active pharmaceutical ingredient**
مادة لها مواصفات محددة, ذات تأثير دوائي, مخصصة للاستخدام في تحضير مستحضر صيدلاني (كبسولة, مضغوطة,....) سواء كان للاستعمال البشري أو البيطري

- الحاجز الهوائي Air Lock

منطقة مغلقة لها بابان أو أكثر تفصل بين منطقتين أو أكثر ذات درجات نظافة مختلفة ويكون الهدف منه التحكم في حركة الهواء بين هذه المناطق عند مرور الأشخاص او المواد. تكون منطقة الحاجز الهوائي مخصصة لئلا يفتح أكثر من باب في نفس الوقت.

- **الحجرة ذات الجريان الصفائحي Laminar Air Flow (LAF)**

مكان محدد بداخلة بيئة عقيمة وذلك باستخدام مراشح عالية الكفاءة مثل HEPA. تسمح بحجز الأجزاء والعضيات الدقيقة كما تحوي على منبع UV

- المصدوقية Validation

إجراء موثق يثبت أن الطريقة أو الآلة أو العملية يؤدي إلى النتائج المتوقعة

- إجراءات العمل المعيارية Standard Operation Procedure

طرائق مكتوبة معتمدة تعطي تعليمات ليس من الضروري أن تكون خاصة بمستحضر أو مادة وإنما عمليات عامة مثل طريقة تشغيل آلة وصيانتها والتحقق من مصدوقية تنظيف مناطق الإنتاج, الاعتيان....

- المواصفات Specifications

وثيقة تحوي بشكل دقيق المتطلبات التي يجب أن تكون المواد الأولية أو المستحضرات المصنعة مطابقة لها (دستورية أو تصنيعية أو مراقبة...), تعتبر هذه المواصفات أساساً لتقييم جودة المادة الفعالة (نقاوة, رطوبة,....) أو الشكل الصيدلاني (زمن تفتت المضغوطات, قساوة المضغوطات, تحرر المادة الفعالة,....)

- التحضير أو الوجبة Batch

كمية محددة من مادة أو من مستحضر صيدلاني وتتميز بالتجانس والجودة ومصنعة وفق أمر تشغيل واحد وخلال دورة تصنيع واحدة

- إضبارة التحضير Batch Record

جميع الوثائق المرتبطة بتصنيع تحضير (وجبة) من مستحضر صيدلاني تام أو غير تام الصنع وتشمل على مراحل تحضير كل وجبة وجميع الظروف المؤثرة في جودة المستحضر أو التي لها علاقة بجودة المستحضر (مثال عن المضغوطات: يحوي السجل أو الإضبارة على مرحلة الوزن, النخل, المزج, التحثير, التجفيف, الضغط, التعبئة والتغليف)

- رقم الوجبة Batch Number

مجموعة من الأرقام و/أو الحروف تعرف بدقة هوية الوجبة المعنية على البطاقات وفي إضبارة التحضير وشهادات التحليل....

- المستحضرات المرتجعة Returned Products

مستحضرات تامة التصنيع وقد أعيدت للمصنع من الصيدليات أو المستودعات لانتهاؤ صلاحيتها أو سحبها من الشركة أو من قبل السلطات الصحية أو لعدم مطابقتها للمواصفات

- **Finished product** مستحضر تام الصنع

مستحضر مر بكل مراحل الإنتاج وحتى التغليف في العبوة النهائية

- **Bulk Product** مستحضر غير تام الصنع

مستحضر مر بكل مراحل التصنيع ولكنه لم يغلف بالتغليف النهائي

- **Intermediate product** مستحضر وسيط

مستحضر لا يزال في طور التصنيع ويحتاج إلى بعض الخطوات ليصبح مستحضر غير تام الصنع

- **Quarantine** الحجر

عزل المواد الأولية او الوسيطة أو النهائية بانتظار قرار تحريرها أو إعادة معالجتها

- **Raw material** المادة الأولية

هي كل مادة تستخدم في الإنتاج باستثناء مواد التغليف

- **Cross Contamination** التلوث المتصالب

تلوث مادة أولية بمادة أولية أخرى أو مستحضر أثناء الإنتاج.

- **المتطلبات الأساسية لممارسة التصنيع الجيد**

- تدريب وتأهيل العمال (معرفة ودراية بمستلزمات عملية الإنتاج ومتطلبات GMP ومعرفة بالمسؤوليات الملقاة على عاتقهم)
- المباني (مساحات واسعة وكافية- سهولة التنظيف- مزودة بنظم تحديد الرطوبة والحرارة وتفريغ الأبخرة)
- الآلات (توصيف للآلات ووضع خطة للصيانة بشكل دوري)
- النظافة والتطهير Sanitation and hygiene
- التحقق من المصدوقية (تطبيق التقنيات وخطوات التصنيع نوات المصدوقية وكذلك الآلات يؤدي إلى الحصول على منتجات متماثلة المواصفات)
- ضبط التلوث المتصالب
- التفقيش الذاتي (تقييم تطبيق قواعد GMP في مرحلة الإنتاج والمراقبة- وضع خطط للتصحيح في حال الانحرافات)
- التوثيق (صيغة التحضير والتصنيع حتى التغليف- الآلات والمواد الأولية – المراقبة والاعتيان- إضبارة الوجبة وإضبارة التغليف وإضبارة المراقبة)
- الشكاوي (دراسة النتائج والأخطاء التي أدت إلى الخروج عن الحدود المسموح بها - والتأكد من ان النتائج حقيقية ولا خطأ في الطريقة التحليلية)
- مراقبة المواد (المواد الأولية ومواد التغليف- المواد الوسيطة والنهائية والمرتجة)- حجر (استخدامها أو إتلافها)

- الرقابة أثناء التصنيع (المواد الأولية- الأجهزة- طريقة العمل- البيئة- توثيق جميع نتائج المراقبة)
- مراقبة الجودة (في كل معمل قسم خاص بمراقبة الجودة يرأسه شخص مؤهل)

من مهام قسم مراقبة الجودة:

- أخذ العينات بطريقة معتمدة ومكتوبة بوضوح
- تحديد مواصفات المواد الأولية (نقاوة...) والمستحضرات النهائية
- إجراء الفحوص على المواد الأولية والمستحضرات الوسيطة والنهائية ومدى مطابقتها للمواصفات
- توثيق طرق ونتائج المعايرة
- تخزين نماذج من المواد المعيارية والمواد الفعالة والمواد الأولية والمستحضرات النهائية
- تنظيم المخبر وتنظيم الحصول على النتائج
- مراقبة ثبات المواد الأولية والمستحضرات النهائية أثناء الحفظ.
- لا يطرح أي مستحضر للبيع إلا بعد صدور شهادة موقعة من المدير (مطابق للمواصفات)

الأقسام المختلفة في المعمل الدوائي

- قسم البحث والتطوير
- الأقسام الإنتاجية
- أقسام المراقبة
- أقسام الحجر والتخزين
- الأقسام الإدارية
- الأقسام الملحقة

تتضمن الأقسام الإنتاجية: قسم الأشكال الصلبة- السائلة- نصف الصلبة- الغازية

مثال 1: تحضير مضغوطات بالضغط المباشر أو التحضير بعد التحثير الجاف ومراقبتها أثناء التصنيع

- 0- مراقبة الجو والأدوات والآلات
- 1- المزج (المواد الفعالة مع السواغات) - المراقبة أثناء التصنيع (زمن- سرعة- معايرة محتوى)
- 2- ضغط مباشر أو ضغط أولي - المراقبة أثناء التصنيع (تسجيل قيمة وسرعة الضغط)
- 3- سحق وتكسير الصفائح أو المضغوطات الأولية
- 4- مجانسة الأبعاد بالنخل- المراقبة أثناء التصنيع (اختيار المنخل المناسب- قياس أبعاد الحثيرات)
- 5- تحضير مكونات طور التعفير (الطور الخارجي)
- 6- مزج الحثيرات مع مكونات الطور الخارجي - المراقبة أثناء التصنيع (سرعة وزمن المزج)
- 7- ضغط نهائي - المراقبة أثناء التصنيع (تجانس الوزن- قساوة- هشاشية- زمن تفتت)

- 8- نزع الغبار والتعبئة - المراقبة أثناء التصنيع (صفات أو عية التعبئة مثل البراميل وعنونتها)
 - 9- حجر المضغوطات - المراقبة أثناء التصنيع (انظر البند 10)
 - 10- التحرير - المراقبة أثناء التصنيع (مراقبة المضغوطات النهائية وتحريرها استناداً إلى شهادة تحليل)
 - 11- تغليف أولي - المراقبة أثناء التصنيع (مراقبة مستلزمات التعبئة الأولية مثل: AI, PE, PVC...)
 - 12- تغليف ثانوي (كرتنة) - المراقبة أثناء التصنيع (مراقبة الطباعة: رقم الوجبة- تاريخ التحضير وانتهاء الصلاحية)
 - 13- تغليف نهائي - المراقبة أثناء التصنيع (مراقبة النشرة والعبوة الكرتونية)
- تشمل المراحل الأساسية لمراقبة المضغوطات: الاعتيان ومراقبة المضغوطات وفق متطات محددة مسبقاً ومقارنة النتائج بالمقارنة مع قيم مرجعية.
- في حال كانت النتائج مطابقة يتم تحرير المضغوطات Releasing وفي حال عدم المطابقة يتم الرفض Rejecting ومن ثم تستصدر شهادة تحليل بالرفض أو القبول.
- تتبع نفس الخطوات في حال تحضير مضغوطات بالضغط بعد التحثير الرطب باستثناء تضمين المراحل التالية بالترتيب بين المزج ومجانسة الأبعاد:

- 1- تحضير المحلول الرابط أي سائل التحثير - مراقبة أثناء التصنيع (معايرة المحتوى)
- 2- ترطيب المساحيق وعجنها - مراقبة أثناء التصنيع (معايرة المحتوى)
- 3- تحثير العجينة - مراقبة أثناء التصنيع (معايرة المحتوى)
- 4- تجفيف الحثيرات - مراقبة أثناء التصنيع (الزمن- T- ضغط الهواء- قياس الرطوبة المتبقية)

الآلات المستخدمة في قسم الأشكال الصلبة

- الوزن (ميزان عادي وميزان بحساسية 1ملغ)
- النخل: المناخل الهزازة
- المزج (السبعي- المخروطي- المكعبي- الكوكبي)
- التحثير الجاف (الضغط المضاعف- التصفية بالطاحونة الراصة)
- التحثير الرطب (العجانات: ذو السكاكين وسكك المحراث)
- التجفيف (فرف تقليدي أو سرير هوائي Fluid Bed)
- مجانسة الأبعاد (المحثرة الهزازة او الأسطوانات الدوارة)
- الضغط (المتناوبة أو الدوارة- متعددة الطبقات أو المضغوطات المضاعفة)
- نزع الغبار (نازعات الغبار)
- قياس الرطوبة (مقياس رطوبة نسبية للأشكال الفوارة)

مثال 2: تحضير حلالات حقتية معقمة بالحرارة ومراقبتها أثناء التصنيع

- 0- مراقبة الجو والأدوات
- 1- حل المواد الفعالة والسواغات - مراقبة أثناء التصنيع (معايرة المحتوى)

- 2- الترشيح الاولي – مراقبة أثناء التصنيع (مراقبة فعالية الترشيح- الرواق)
- 3- نقل إلى خزان الجمع – مراقبة أثناء التصنيع (نظافة الأقفية والخزانات- نظافة الأمبولات والزجاجات Vials- قياس pH- قياس اللزوجة- معايرة المحتوى)
- 4- التعبئة في العبوات الخاصة – مراقبة أثناء التصنيع (ضبط الآلة- مراقبة حجم التعبئة وغسل الأغطية)
- 5- إغلاق الفيالات أو لحم الأمبولات – مراقبة أثناء التصنيع (نظافة الأغطية- مراقبة الحجم والتسرب أثناء التعبئة)
- 6- التعقيم بالصاد الموحد 120م لمدة 15-20 دقيقة – مراقبة أثناء التصنيع (تسجيل الزمن- توزع الحرارة ضمن الجهاز)
- 7- حجر العبوات بمستودع المستحضرات نصف المصنعة – مراقبة أثناء التصنيع (انظر البند 8)
- 8- التحرير ونقل العبوات إلى قسم التعبئة والتغليف – مراقبة أثناء التصنيع (مراقبة العبوات النهائية وتحريرها بالاعتماد على شهادة تحليل)
- 9- تغليف ثانوي بالكرتنة – مراقبة أثناء التصنيع (مراقبة الطباعة: رقم الوجبة- تاريخ التحضير – انتهاء الصلاحية)
- 10- تغليف نهائي – مراقبة أثناء التصنيع (مراقبة النشرة والكرتونة).

المنظمة الدولية للمقايسة

ال- ISO

ترمز ال- ISO إلى المنظمة الدولية للمقايسة International Organization For Standardization أو International standards Organization وهي منظمة دولية أنشئت عام 1947 بهدف وضع معايير دولية موحدة لجودة السلع والخدمات والمواد والعمليات.

المواصفات الدولية للجودة هي وثيقة تصدرها ال- ISO وهي تحوي وصفاً دقيقاً للمواد والعمليات والسلع والخدمات لجعلها تلي الحاجات والأهداف المتوخاة منها (مثل مواصفة ISO 9000 وISO 14000).

إن منظمة ال- ISO هي المنظمة العالمية المعنية بإصدار المواصفات المحددة لكيفية إنتاج السلع وتقديم الخدمات فهي بذلك توفر معايير عالمية يتم الاحتكام إليها ولغة عالمية مشتركة للتفاهم والتواصل بين الأطراف المختلفة من منتجين ومستهلكين وحكومات وهيئات علمية وعلماء وغير ذلك بهدف تسهيل حركة تجارة السلع والخدمات على المستوى الدولي.

أصبحت الأيزو نظاماً دولياً متعارفاً عليه لجودة السلع والخدمات وهي تشكل نقطة اهتمام لكل المتعاملين فالمستهلك أصبح يرغب في الحصول على منتجات ذات جودة عالية ومطابقة للمواصفات العالمية ليطمئن عند استهلاكها والمنتج كذلك بات يرغب في توفير سلع وخدمات ذات جودة عالية للحفاظ على موقعه في السوق المنافسة ليضمن بقاءه فيها.

تعتبر شهادات الأيزو ضماناً للشركات للدخول للأسواق العالمية لتسويق منتجاتها وخدماتها ومن ثم ضمان البقاء والاستمرار.

انتهت المحاضرة

المراجع المعتمدة

- المراقبة الدوائية, منشورات جامعة دمشق, 2007-2008, محمد عامر المارديني
- دليل ISO 9000 للمطابقة والحصول على شهادة معايير إدارة الجودة العالمية, ترجمة مركز التعريب والترجمة, الدار العربية للعلوم, بيروت, 1999, فرانكلين أوهارا.