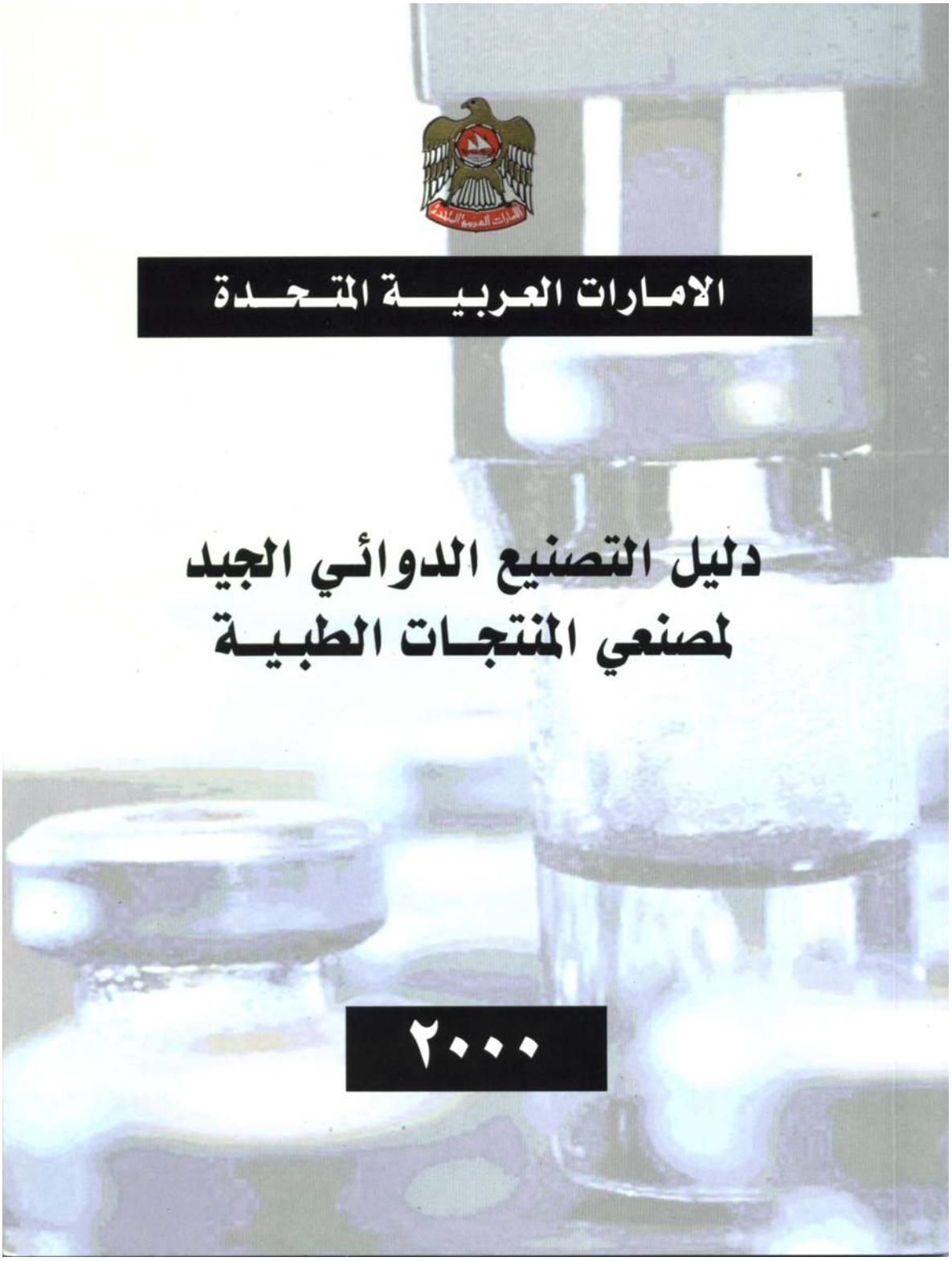


الامارات العربية المتحدة

دليل التصنيع الدوائي الجيد لمصنعي المنتجات الطبية

٢٠٠٠

كلمة معالي وزير الصحة

بتوجـيه من صاحب السمو رئيس الدولة حفظه الله سعت دولة الإمارات العربية المتحدة على توسيع قاعدة البنية التحتية للصناعات الدوائية في الدولة وفقاً لأحدث الطرق الفنية وبما يكفل ويضـمن الكفـاءة العالـية والفعالـية المؤثرة للأدوية المصنعة ووضعت لذلك ضوابط وفقاً للمعايير العالمية المعتمدة من منظمة الصحة العالمية والاتحاد الأوروبي وإدارة الدواء والغذاء الأمريكية والاتحاد العربي لمنتجي الأدوية.

وتقوم دولة الإمارات العربية المتحدة باستيراد وتوفير احتياجاتها الدوائية من الولايات المتحدة الأمريكية ودول الاتحاد الأوروبي ومن مصانع متطورة بدول مجلس التعاون الخليجي وأيضاً من مصادر تصنيع الأدوية المتطورة والمتوفرة بعدد من مدن الدولة.

لذا فإن المنتج الدوائي لابد وأن تتوفر فيه المواصفات القياسية العالمية أينما تم تصنيعه ، وقد طـورت مـنظمة الصـحة العالمـية الخطـة التي تضمن النوعية العالية للمنتجات الدوائية المسـتوردة، وتقـع علـى عاتق وزارة الصحة في دولة الإمارات ضوابط تطبيق ممارسات التصنيع الجيد وهي تقوم بالتفتيش والتحري على المصانع بصورة مستمرة.

إن ضـوابط تصـنيع الـدواء الجيد ستعطي هذه المصانع مصدراً وصفياً ودليلاً تطبيقياً مما سيسـاعد المفتشـين علـى القيام بمهمتهم في المتابعة على الوجه الأكمل عند زيارتهم لهذه المصانع.

لا يسـعني إلا أن أهنـئ إدارة الرقابة الدوائية على تدوينهم لهذه الضوابط وأتطلع لان يتابع تطبـيقها فـي عمـوم الصـناعة الصيدلانية في الدولة وبالتالي سيزيد هذا من ثقة المرضى بالمنـتجات الدوائـية المحلـية داخل وخارج الدولة والتي سوف تكون بنوعية عالية ومؤثرة علاجياً ومطابقة لأفضل المقاييس الدولية.

حمد عبد الرحمن المدفع

وزير الصحة

مقدمـــة مدير إدارة الرقابة الدوائية

إن الممارسـات التصنيعية الجيدة للأدوية تم وصفها بصورة مفصلة مؤخرا، فقد قام كل من مـنظمة الصـحة العالمـية و الاتحاد الأوربي و إدارة الغذاء و الدواء في الولايات المتحدة الأمريكية بإصدار القواعد الخاصة بالتصنيع الدوائي الجيد، وغطى التشابه فيما نشر من قبل هـذه الهيـئات العالمية على الاختلافات التي انحصرت في تركيزها على بعض الأمور بينما بقيت القواعد الأساسية مشتركة.

تقـدم هذه المدونة وصفا للممارسات الجيدة التي يجب أن تطبق عند تصنيع المنتجات الطبية لأغراض الاستهلاك البشري و لقد استمدت هذه المدونة ما دون فيها من إرشادات من ما نشر في هذا المجال من قبل منظمة الصحة العالمية1 و إدارة الغذاء و الدواء الامريكية2 و الاتحاد الاوربي3 ووكالة الرقابة على الأدوية في المملكة المتحدة4. كما قام بعض من أعضاء مجلس الـتعاون لدول الخليج العربي بإصدار قواعدهم الخاصة بالتصنيع الجيد للأدوية خلال العشر سنوات الأخيرة وقد تم تضمينها في مدونة التصنيع الدوائي الجيد الصادرة من مجلس التعاون لدول الخليج العربي التي نشرت في عام 1999.

توجـه هـذه المدونـة إلـى كل مصنعي الأدوية في دولة الإمارات العربية المتحدة بضمنهم المديريـن الفنيين والمدونة توفر الدليل للشركات المصنعة الذي يجب تطبيقه عند تقديم طلب التسجيل في وزارة الصحة ،إن هذه الضوابط تهدف إلى حماية مستهلكي الدواء المصنع محليا في دولة الإمارات العربية أولا وفي الأقطار التي تستورد هذه الأدوية.

إن إدارة الـرقابة الدوائـية قـد برمجت عمليات التفتيش عن مدى تطبيق التعليمات الخاصة بالتصـنيع الدوائي الجيد من قبل مصنعي الأدوية المحلية ، ونحن نأمل أن يتعاون المصنعين المحلييـن مـع إدارتـنا لإنجـاز هذه الغاية آخذين بنظر الاعتبار أن الفشل في تطبيق هذه التعليمات سيؤدي بالتالي إلى محاسبة المخالفين .

إن وزارة الصـحة فخـورة بالمستوى العالي للصناعة الصيدلانية في دولة الإمارات العربية المتحدة ، وتؤكد على أهمية إدارة الجودة في الوصول إلى هذا التميز .

لقـد أكـد معالي وزير الصحة الموقر على التزام وزارة الصحة بتعزيز الممارسة التصـنيعية الجـيدة للأدوية في القرار الوزاري رقم (2962) لسنة 1995 . ويشير القرار إلـى الأطر المطلوبة في ممارسات التصنيع الجيد كما يشير إلى المصدر التفصيلي للتعليمات ذات العلاقة .

الدكتور/ عيسى أحمد جكة المنصوري
مدير إدارة الرقابة الدوائية

---

1. التقرير الثاني والثلاثون الذي أصدرته لجنة خبراء منظمة الصحة العالمية حول مواصفات المركبات الصيدلانية.سلسلة التقارير الفنية لمنظمة الصحة العالمية رقم 823.
٢. قواعد التصنيع الجيد في صناعة وتحضير وتعبئة وتغليف الأدوية الرمز الاتحادي 21 CFR 210.1. إدارة الغذاء والدواء، قسم الصحة والخدمات الإنسانية، الولايات المتحدة الأمريكية.

تثمين جهود المساهمين في هذا العمل :

إن هـذه الوثيقة المفصلة قد جاءت كثمرة للعمل الجاد الذي قامت به إدارة الرقابة الدوائية من خـلال اللجنة المسئولة عن مراقبة تنفيذ الممارسة الجيدة للتصنيع الدوائي في دولة الإمارات العربية المتحدة ونخص بالذكر منهم :

١. د. مايك فاهي (خبير صيدلة)
٢. د. خالد إبراهيم (استشاري صيدلة)
٣. د. حسن مصطفى حمدي (قسم الرقابة على القطاع الصيدلاني الخاص)

كمـا تسـجل تقديـر إدارة الرقابة الدوائية للمشورة التي تقدمت بها منظمة الصحة العالمية من خلال البرنامج الأوروبي للدواء وتسجل أيضاً تقديرها للحكومة الفرنسية مـن خلال وكالة الدواء الفرنسية التي ساعدت بمراجعة الأجزاء الأساسية من هذه المدونة .

---

3. القواعد التي تتحكم بالمنتجات الدوائية في الاتحاد الأوربي. الجزء الرابع قواعد التصنيع الجيد للمنتجات الدوائية، الدليل الأوربي EEC 319/75 الفصل الرابع وملاحقه
4. قواعد ودليل مصنعي وموزعي المواد الصيدلانية لعام 1997 . وكالة الرقابة الدوائية في المملكة المتحدة .

المحتويات :

المقدمة : التعاريف

١. إدارة الجودة

المبدأ

التوكيد النوعي

الممارسة التصنيعية الجيدة للمواد الدوائية

السيطرة النوعية

٢. الكادر

المبدأ

المدير الفني الأقدم – الواجبات

المدير الفني الأقدم –المسئوليات

ضوابط وزارة الصحة

مسئول السيطرة النوعية

التدريب

الضوابط الخاصة بالمدراء الفنيين

نظافة العاملين

٣. الموقع التصنيعي والأجهزة

المبادئ

الموقع- نظرة عامة

أقسام الإنتاج والتعبئة

أقسام الخزن

أقسام السيطرة النوعية

الأقسام التكميلية

الأجهزة

٤. التوثيق

مبادئ
الاحتياجات العامة
الوثائق المطلوبة
المواصفات
طرق التصنيع والتعليمات الخاصة بالعمليات التصنيعية
السجلات الخاصة بتحضير الوجبات المنتجة
السجلات الخاصة بتعبئة الوجبات المنتجة
السياق الخاص باستلام المواد الأولية
السياق الخاص بأخذ النماذج
السياق الخاص بالفحص المختبري
السياقات الأخرى

٥. الإنتاج

المبادئ
أمور عامة
الوقاية من التلوث
التقييم
المواد الأولية
عمليات التحضير : المركبات الوسطية والمنتجات المصنعة قبل التعبئة
مواد التعبئة والتغليف بضمنها اللواصق التعريفية
المنتج النهائي

- المواد المرفوضة والمتبقية والمعادة

٦. السيطرة النوعية

المبادئ
أمور عامة
الممارسة الجيدة في مختبر السيطرة النوعية

التوثيق

أخذ النماذج

الاختبار

٧. الشكاوى وإعادة المنتج من الأسواق

المبادئ

الشكاوي

إعادة المنتج

٨. التفتيش الذاتي

المبدأ

الملاحق :

ملحق رقم 1 : تصنيع المنتجات الطبية المعقمة

المبدأ

أمور عامة : التصنيف البيئي للهواء

تقنية العزل

تقنية النفخ/ التعبئة / الإغلاق

المنتجات المعقمة

التحضير المعقم

الكادر

الموقع

الأجهزة

الأمور ذات العلاقة بالنظافة أو التصريف الصحي

التحضير

التعقيم

بالحرارة الرطبة

بالحرارة الجافة

التعقيم بالتشعيع

التعقيم باستخدام غاز أوكسيد الإثيلين

التعقيم بالترشيح

العمليات المكملة للمنتجات المعقمة

السيطرة النوعية

تعاريف :

سيتم استخدام التعاريف الموثقة أدناه ومعانيها في هذه المدونة

المغلق الهوائي :

عبارة عن حيز محصور بين بابين أو اكثر ويفصل بين حجرتين أو أكثر وعلى سبيل المثال الحـيز الـذي يفصل بين مكانين يختلفان في التصنيف المصنعي للنظافة وذلك للسيطرة على التيار الهوائي

ما بين المكانين عند دخول أو خروج العمال أو المنتجات .

الوجبة **:**

وهي تعبر عن كمية معلومة من المواد الأولية أو مواد التعبئة والتغليف أو الإنتاج نصف مصنع (بعد أن يمر بعملية تصنيعية واحدة أو أكثر) أو الإنتاج النهائي.

ملاحظة عن الإنتاج المصنع : لغرض إتمام بعض المراحل التصنيعية ، يمكن أن تقسم الوجبة إلى وجبات ثانوية والتي يمكن إعادة خلطها من جديد لتكون وجبة متمازجة جيدا ، في الإنتاج المستمر يجب أن تمثل الوجبة الواحدة جزءا من الإنتاج لها خصوصيتها .

رقم الوجبة :

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

الكم المنتج:

يمثل كمية المنتج الذي كان قد انتهى تحضيره التركيبي ولم تتم تعبئته أو تغليفه .

التعيير :

هـي مجموعـة من العمليات التي يراد بها (في ظروف معينة) المطابقة ما بين القيم التي يؤشـرها جهـاز أو نظام يستخدم لتقييس الكميات أو الحجوم مثلا وبين ما يناظرها من القيم المعروفة ذات الصفة المرجعية .

المنطقة النظيفة :

وتمـثل تلـك 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

التلوث التفاطعي :

ويـراد به التعبير عن تلوث مادة أو منتج بمادة أخرى أو بمادة من نفس النوع و لكنها منتهية الصلاحية .

المنتوج النهائي :

ويـراد به وصف لمنتج كان قد تجاوز كل مراحل الإنتاج بما فيها عملية التعبئة والتغليف في العبوات النهائية .

السيطرة أثناء التشغيل :

وهي مجموعة من الخطوات التي تستخدم للفحص والتحري عن ما يجري أثناء الإنتاج وذلك مـن أجل التأكد بأن المنتج (في أية مرحلة كانت) مطابق للمواصفة أو المواصفات .ويمكن اعتـبار عمليـة مراقبة ظروف الإنتاج البيئية أو الأجهزة كجزء من الخطوات التي يجب أن تكون خاضعة للسيطرة أثناء التشغيل .

المنتج الوسطي أو النصف مصنع :

ويطلـق هذا الوصف على المواد المنتجة جزئيا وتنتظر المرور بعمليات تصنيعية مكملة قبل أن تصبح بشكل مستحضر جاهز للتعبئة.

التصنيع :

يسـتخدم هـذا الوصف إشارة إلى كل العمليات التي تشمل شراء المواد والمنتجات والإنتاج والسيطرة النوعية وإطلاق المنتج والخزن والتوزيع وما يتعلق بها من نظم سيطرة .

المصنع :

يطلق هذا التعبير على حامل ترخيص التصنيع بقرار من معالي وزير الصحة .

تخويل التصنيع :

وثـيقة قانونـية تصـدر بموافقة معالي وزير الصحة والوثيقة تصف كل التفاصيل الخاصة بالمنتج النهائي والذي تمت الموافقة على بيعه في دولة الإمارات العربية المتحدة .

المنتج الدوائي :

هـي تلـك المـادة أو التركيبة من المواد المستخدمة في العلاج أو الوقاية من مرض يصيب الإنسـان والحـيوان ، ويشمل التعريف أي مادة تعطى للإنسان والحيوان لغرض التشخيص الطبي أو لتعديل أو تغيير الوظائف الفسلجية في البشر والحيوانات .

التعبئة والتغليف :

كـل العملـيات التي تجرى على الكم المنتج الغير معبأ بعد تجاوزه مرحلة الإنتاج وتشمل التعبئة واستخدام اللواصق التي تميز المنتج النهائي .

ملاحظة: التعبئة في جو معقم لا تعتبر عادة جزءا من عمليات التعبئة والتغليف التي لا تشمل أيضا الكم المنتج الذي تتم تعبئته في عبوات أولية .

مواد التعبئة والتغليف :

وتشـمل المـواد المسـتخدمة في تعبئة وتغليف المنتج الدوائي وهذه المواد لا تشمل التغليف الخارجي الذي يستخدم لإغراض النقل أو الشحن.

يمكـن تصنيف مواد التعبئة والتغليف إلى أولية وثانوية اعتمادا على كونها في تماس مباشر من عدمه مع المنتج .

طرق التصنيع :

وصـف لكـل العمليات التي تجرى و الخطوات الوقائية التي تتخذ والوسائل الداخلة بصورة مباشرة أو غير مباشرة في تصنيع المنتج الدوائي .

الإنتاج :

يشـمل كل العمليات الداخلة في تركيب المنتج الدوائي إبتداءا من استلام المواد الأولية مرورا بسلسلة من الخطوات التصنيعية و التعبئة و التغليف والتي تنتهي بالمنتج النهائي .

التوكيد النوعي : (راجع الفصل الأول)

السيطرة النوعية : (راجع الفصل الأول _ إدارة النوعية)

العزل :

ويعـبر عـن الإجراء الذي يتخذ لفصل المواد الأولية أو مواد التعبئة والتغليف أو المركبات الوسطية أو الكم المنتج قبل التعبئة أو المنتج النهائي وذلك لغرض اتخاذ القرار المناسب(بعد إجراء الفحص النوعي)في إطلاقها أو رفضها .

التسوية :

يعـبر المصـطلح أعلاه عن المقارنة والتقريب الحسابي بين الكم المنتج المحسوب نظريا (آخذيـن في الاعتبار كمية المواد الأولية و مواد التعبئة و التغليف الداخلة في الإنتاج) والكم المنتج الفعلي .

السجل :

راجع الفصل الرابع – التوثيق

الاستعادة :

إدخال لكل أو جزء من الوجبات السابقة (الناجحة نوعيا) ضمن وجبة أخرى في مرحلة من مراحل التصنيع .

إعادة التركيب :

إعـادة تشـغيل كـل أو جزء من وجبة منتجة سابقا ذات نوعية غير مقبولة في أحد مراحل التصنيع لإجراء تحسين النوعية من خلال عملية أو مجموعة من العمليات المضافة .

الإعادة :

يسـتخدم المصطلح أعلاه لوصف الحالة التي يعاد فيها المنتج الدوائي إلى المصنع أو الموزع وذلك لاحتمالية وجود عيب في النوعية .

الخاصية أو الخواص :

وهـي وثـيقة وصفية تفصل المتطلبات المفروض توافرها في المنتجات أو المواد المستخدمة أثناء التصنيع. يستخدم مفهوم"الخواص المطلوبة"كأساس للنوعية .

الطرق النموذجية في العمليات الإنتاجية :

وتمـثل بالوسـائل الموثقة والمعتمدة والتي تكتب بشكل توجيهات للقيام بمختلف الأعمال ذات العلاقـة بالإنـتاج وتتصـف هذه الطرق المدونة بالعمومية (على سبيل المثال كيفية تشغيل الأجهزة ، والإدارة ، النظافة ، التعيير وتنظيف الموقع الإنتاجي والسيطرة على بيئة المصنع وأخـذ الـنماذج والتفتيش) ويمكن استخدام بعضا من هذه الطرق الوصفية كوثائق مكملة في إضبارة المنتج وفي وثائق الوجبة الإنتاجية.

المواد الأولية :

أي مادة ذات خاصية محددة يتم استخدامها في إنتاج المنتج الصيدلاني و لا تدخل مواد التعبئة والتغليف في هذا المفهوم .

العقامة :

وهي تعبير يستخدم لوصف الخلو من العوامل الجرثومية ، إن شروط اختبار العقامة مذكورة في المصادر المعتمدة رسميا مثل دستور الأدوية الأوربي .

التقييم :

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

الفصل الأول

إدارة الجودة :

المبادئ
التوكيد النوعي
التصنيع الدوائي الجيد
السيطرة النوعية

١) إدارة الجودة :

المبادئ :

يجـب علـى المصـنع المرخص لتسويق منتج علاجي في دولة الإمارات العربية المـتحدة أن يصـنع منـتجات دوائـية بطريقة أو طرق تضمن جودتها للاستخدام المطلـوب ، ويجـب أن تكون متطلبات وزارة الصحة مطبقة في العملية التصنيعية وأن لا تعرض المرضى إلى أية خطورة وتضمن التأثير العلاجي المطلوب ولغرض تحقـيق هذا الهدف يحتاج الأمر إلى مشاركة إدارة المصنع العليا في المسئولية مع تضـامن كل العاملين في مختلف أقسام الشركة المنتجة وعلى كافة الأصعدة ويمتد ذلـك إلى مجهزي الشركة وموزعيها ولغرض تحقيق هذا الهدف النوعي في الكفاءة يسـتوجب الأمـر تصـميم نظام ناجح للتوكيد النوعي يأخذ في اعتباره الممارسة التصنيعية الجيدة للدواء ويشمل أيضا وجود نظام للسيطرة أو الرقابة النوعية.

١-١ إن الأسـس التـي يسـتند إليها التوكيد النوعي والممارسة التصنيعية الجيدة للدواء والسـيطرة النوعـية مـتداخلة فيما بينها وسيتم وصفها أدناه لغرض التركيز على أهميتها في الإنتاج والسيطرة على المنتجات الدوائية .

التوكيد النوعي :

١-٢ إن تعبـير التوكـيد النوعي يغطي طيف عريض من الأمور التي تؤثر على نوعية المنـتج ، وهـو يمـثل مجموع الإجراءات المنظمة التي تهدف إلى توكيد النوعية المطلوبة في المنتجات الدوائية بعبارة أخرى يتضمن التوكيد النوعي للتصنيع الجيد وكل العوامل الأخرى التي تقع خارج إطار هذا الدليل .

١-٣ إن نظام التوكيد النوعي المناسب لصناعة المنتجات الدوائية يشتمل على التالي :

المنـتجات الدوائية مصممة ومطورة بطريقة تأخذ في اعتبارها كل احتياجات الممارسة التصنيعية الجيدة والفحص المختبري الجيد .

التوضـيح الجيد لكل عمليات الإنتاج والسيطرة النوعية مع اعتماد الممارسة الجيدة للتصنيع

التوضيح الكامل لمسئوليات الإدارة .

الإجـراءات التي تتخذ للتصنيع تعتمد على تجهيز واستخدام المواد الأولية الصحيحة وينطبق ذلك أيضا على مواد التعبئة والتغليف .

إتمـام كـل أسـاليب الرقابة على المنتجات الوسطية والمواد النصف مصنعة وكل التقييمات المطلوبة.

يجب أن تكون كل خطوات الإنتاج صحيحة ومثبتة حسب طرق التحضير الموصوفة لا تجهـز ولا تـباع المنـتجات الدوائية إلا بعد أن يقوم المدير الفني الأقدم بإعطاء الموافقـة على كل وجبة منتجة ومفحوصة وإعطاءها شهادة بأنها قد استوفت شروط التسـجيل في وزارة الصحة وكل الضوابط الأخرى ذات العلاقة بالإنتاج والسيطرة النوعية وإطلاق المنتجات الدوائية .

الترتيـبات المناسـبة لضـمان نوعية الدواء المنتج أثناء الخزن والتوزيع والتداول ولحين انتهاء أو نفاذ الفترة المثبتة لعمر الدواء .

هـناك طريقة للتفتيش الذاتي والتحري عن النوعية يمكن اعتمادها بصورة منتظمة لتقييم فعالية نظام التوكيد النوعي وتطبيقه العملي .

ممارسة التصنيع الجيد للمنتجات الدوائية :

٤-١ الممارسـة الجـيدة فـي التصنيع تمثل ذلك الجزء من التوكيد النوعي الذي يضمن الإنـتاج المسـتمر ذو النوعية العالية للمنتجات التي تتم إجراءات السيطرة النوعية علـيها وحسـب المواصـفات التـي يتمتع بها المنتج الدوائي والتي تجعله مناسبا للاسـتخدام في الأغراض التي صنع من أجلها وحسبما قد ثبت في مواصفات المادة الدوائية المسجلة في وزارة الصحة .

يجـب أن تكـون كـل العملـيات التصنيعية واضحة في تفاصيلها حيث تراجع بصورة نمطية ومستمرة من خلال الخبرة المكتسبة مما يؤدي إلى تثبيت ظروف الإنتاج لتصنيع موادا عالية الجودة ومطابقة للمواصفات القياسية.

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

يجب توفير كل الوسائل الضرورية للوصول إلى التصنيع الجيد للأدوية وتشمل

توفر المكان الكافي للقيام بالأنشطة التصنيعية .
توفر الأجهزة المناسبة والخدمات .
توفير المواد الأولية الصحيحة وكذلك العبوات واللواصق .
وجود طرق عمل وتعليمات معتمدة .
توفر خزن ونقل مناسب .
يجب وجود كادر مدرب وعلى قدر عال من الكفاءة .
يجب أن تكتب التعليمات وطرق العمل بصورة أوامر وبوضوح وأسلوب لغوي بسيط حتى يمكن تطبيقها في أقسام المصنع .
يـتم تسـجيل خطة العمل التصنيعية كتابة أو على أجهزة التسجيل كالحاسوب الآلـي أثـناء التصـنيع وذلك لتثبيت أن كل الخطوات المكتوبة في طرق العمل الموثقـة قـد اسـتخدمت وأن كمية ونوعية المنتج مطابقة للتوقعات . في حالة الانحراف عن المخطط يلجأ العاملون لتوثيق الحالة والتحري عن أسبابها .
يجـب حفـظ سجلات وقيود الإنتاج والتوزيع بطريقة تكفل عدم تلفها وسهولة استعادتها (مما يساعد على العودة إلى سجل أي وجبة إذا دعت الحاجة) .
يجـب أن نقلل قدر الإمكان تعرض المنتج لأي ظرف مؤثر على جودته أثناء عملية التوزيع.
يجـب أن يسـتنبط نظـام دقيق لسحب أي وجبة من المنتج من منافذ التوزيع ومنافذ البيع بالقطاعي في حالة الحاجة إلى ذلك .
يجـب أن تـدرس الشـكاوى التي تصل عن منتجات مسوقة ويتم التحقيق قي العـيوب التـي تم على أساسها تقديم الشكاوي وتتخذ الإجراءات المناسبة لمنع حدوث ذلك مستقبلا .

السيطرة النوعية :

١-٤ السـيطرة النوعـية تمـثل ذلك الجزء من الممارسة التصنيعية الجيدة للأدوية الذي يختص بأخذ النماذج ، التأكد من المواصفات ، الفحص المختبري وأساليب التوثيق وإطلاق المنتج .

وتضمن السيطرة النوعية إجراء كل الاختبارات ذات العلاقة ولا تطلق المواد الأولية للاسـتخدام التصـنيعي ولاتطلـق المنتجات للتوزيع والبيع إلا بعد أن يتم التأكد من جودتها .

أن أهم مستلزمات السيطرة النوعية تشمل :

الوسـائل المـتاحة ، العاملون المدربون والطرق المعتمدة حيث تصب ما تقدم من عوامل أساسية في الأعمال الخاصة بأخذ النماذج والتفتيش واختبارات فحص المواد الأولية ومواد التعبئة والتغليف و المركبات الوسطية والكم الإنتاجي الكلي قبل التعبئة والتغليف والمواد المنتجة وما يتعلق بالسيطرة على ظروف الإنتاج لغرض الوصول إلى مستوى التصنيع الدوائي الجيد .

يقـوم كادر السيطرة النوعية وبطرق مثبتة بالقيام بسحب نماذج من المواد الأولية ، مواد التعبئة والتغليف والمركبات الوسطية والكم المنتج قبل التعبئة والمنتج النهائي بعد التعبئة .

تقييم طرق الفحص المختبري .

تفـتح سـجلات ويتم ملئها بالمعلومات يدويا أو بواسطة أجهزة تسجيل كالحاسوب والغـرض هـو لعكس ما تم إنجازه في أخذ النماذج والتفتيش والفحص المختبري . يجب تسجيل كل الانحرافات والتحقيق في أسبابها.

تحـتوي المنـتجات الدوائية التي تكون بصيغة المنتج النهائي على مواد أولية فعالة مطابقـة للمواصفات الكمية والنوعية المسجلة في وزارة الصحة حيث تتصف بنقاوة مثبـتة و يجب أن تحفظ هذه المنتجات في حاويات مناسبة أثناء خزنها ويتم تعريفها بصورة واضحة باستخدام لاصق على الحاوية يحتوي على كل المعلومات المطلوبة في تحديد ماهية المادة أو المواد .

تفـتح سجلات خاصة بنتائج التفتيش وكذلك أخرى خاصة باختبارات المواد الأولية والوسطية ، والكم المنتج الكلي قبل التعبئة والمنتج المعبأ النهائي حسب المواصفات المثبـتة. فحـص المنـتج يتضمن مراجعة وتقييم لوثائق الإنتاج كما يتضمن تقييم للانحرافات عن الطريقة النموذجية .

لا تطلـق وجـبة مـن المنتج للبيع أو التجهيز قبل أن تصدر شهادة فحص من قبل المدير الفني الأقدم على أن تكون مطابقة لمتطلبات وزارة الصحة .

يـتم الاحـتفاظ بنماذج من المواد الأولية والمنتجات النهائية حيث يمكن استخدامها للفحـص فـي المستقبل إذا دعت الحاجة على أن يتم حفظ المنتج النهائي في عبوته النهائية إلا في حالات تكون التعبئة فيها كبيرة بصورة استثنائية .

الفصل الثاني

الكـادر :

المبادئ
أمور عامة
الكادر الأساسي
التدريب
نظافة العاملين

٢) الكادر:

المبادئ :

إن تأسيس أو إدامة نظام ناجح للتوكيد النوعي والتصنيع الصحيح للمنتجات الطبية يعتمد على الكادر من العاملين لذلك يقتضي الأمر تواجد مدير فني أقدم للقيام بمتطلبات ومسئوليات التصنيع ومسئوليات الأفراد التي يجب أن تكون واضحة المعالم وموثقة. إن وضع برنامج تدريب للكادر و متابعته يعتبر من الأمور الأساسية في الممارسة التصنيعية الجيدة ، كما إن تطبيق الكادر لتعليمات النظافة ضروري و ذو تأثير مباشر على نوعية الإنتاج.

أمور عامة :

٢-١ يجب على المصنع أن يوظف العدد الكافي من الكوادر ذوي الاختصاص المناسب والخبرة العملية . كما يجب أن لا يحمل الكادر الواحد بأكثر من طاقته بحيث يؤثر ذلك على نوع العمل الذي يقوم به

٢-٢ يجب على المصنع أن يحتفظ بخارطة تفصل الأعمال المناطة والكوادر المكلفة بمواقع مسئولية حيث يجب عليهم القيام بواجباتهم الموثقة والمثبتة في الوصف الخاص بمسئوليات العمل مع منحهم السلطة المناسبة للقيام بهذه الأعمال ، و يمكن إنابة واجباتهم إلى مساعدين قادرين وذوي كفاءة عالية المستوى تمنع الثغرات والتداخلات في المسئوليات داخل تركيبة الكوادر فيما يخص ممارسة التصنيع الدوائي الجيد .

الكوادر الأساسية :

٢-٣ تتضمن الكوادر الأساسية مسئول الإنتاج و مسئول السيطرة النوعية ولكن في حالة عدم قيام أحدهما بما سيتم ذكره في الفقرة التالية من أعمال يقوم المدير الفني الأقدم بإدارتها ، في الأحوال الاعتيادية تكون المناصب الأساسية مشغولة بكوادر تعمل طيلة دوام المصنع.

يجـب الفصـل ما بين مسئول الإنتاج ومسئول السيطرة النوعية في المؤسسات الصـناعية الكبـيرة و يمكن في حالة الحاجة أن يتم تكليف من ينوب في إدارة بعض الفعاليات المدرجة .

المدير الفني الأقدم :

واجبات المدير الفني الأقدم

٤-٢ تشـمل واجـبات المديـر الفني الأقدم مجموعة من الأمور اعتمادا على خبرته وأقدميته ومع ذلك لابد أن يقوم المدير الفني الأقدم بالأمور التالية :

بالنسبة للمنتجات الطبية المصنعة في دولة الإمارات العربية المتحدة يجب على المدير الفني الأقدم أن يتأكد من أن كل وجبة منتجة قد تم إنتاجها وفحصها مختبريا حسب الضوابط المعلنة في تخويل التسويق الصادر من الوزارة.

بالنسـبة للمنتجات الطبية المصنعة خارج دولة الإمارات العربية المتحدة والتي تمـت تعبئـتها في الدولة يجب على المدير الفني الأقدم التأكد من أن كل وجبة قد اجتازت الفحص المختبري المعلن من قبل وزارة الصحة .

من واجبات المدير الفني الأقدم أن يشهد في السجل أو ما يشابهه من توثيق بأن العمليات الإنتاجية قد تمت وقبل إطلاق المنتج يجب أن يتم التأكد بأن ظروف إنتاج كـل وجبة تكون مطابقة لمواصفات دليل التصنيع الدوائي الجيد في دولة الإمارات العربية المتحدة.

مسئوليات المدير الفني الأقدم :

٥-٢ يجـب علـى الـذوات الذين يتحملون مسئوليات المدير الفني الأقدم أن تتوافق اختصاصـاتهم مـع المتطلـبات الوظيفية المذكورة في القرار الوزاري. يجب عليهم أن يكونوا رهن إشارة صاحب الترخيص الصناعي في القيام بمسئولياتهم . يمكـن توكـيل هـذه المسـئوليات في حالة غيابهم إلى من هم في مستواهم الإداري.

على الرغم من أن كل مدير فني أقدم يتمتع بمسئولية شخصية ومهنية للتأكد من أجـراء مجموعـة مختلفة من التحريات والفحوص ، يمكن تكليف مندوب كان قد

أخـذ قسـطا كافـيا مـن التدريب والخبرة للقيام بمتابعة تفاصيل هذه الفحوص . فـي النهاية يجب أن يكون المدير الفني الأقدم مقتنعا بصورة مباشرة أو من خلال القـنوات الخاصة بعملية فحص الجودة والتي تتضمن الموافقات وحملات التفتيش الخارجـي والتفتـيش الذاتـي والتحريات عن الموقع ومطابقة المنتجات المصنعة والاختبارات لما هو مطلوب .

إن إصدار شهادة نجاح لوجبة منتجة بدون المرور بالمتطلبات الضرورية يعتبر دليلا على خطأ مهني غير مقبول .

علـى المديـر الفني الأقدم أن يتواجد في الموقع التصنيعي خلال أوقات العمل وذلـك لفـترات كافية ومناسبة كي يكون عنده التصور الكافي عن ظروف الإنتاج ولغرض السيطرة على بعض صلاحياته الممنوحة .

هـناك مسـئوليات تقـع على عاتق المدير الفني الأقدم ليس فقط أمام (مالك المصـنع) بـل أيضـا أمام وزارة الصحة وجهازها التفتيشي . واجب هؤلاء أن يتأكدوا أن أعضاء مجلس الإدارة (إن وجدوا) على علم تام بالصعوبات التي يمكن أن تنشـأ أثناء التصنيع ومراحله وكذلك الصعوبات التي يمكن أن تواجه الفاحصين فـي المختـبر حيث يمكن أن يؤدي ذلك إلى إلقاء ضلال الشك والتردد في مسألة إطلاق الوجبات أو في بعض الأحيان يؤدي إلى سحب المنتج من الأسواق.

إذا كان هناك شك في عدم مطابقة أحد مفاصل العمل في التوكيد النوعي للحالة المثالـية المطلوبة أي إذا كان لا يتطابق مع شروط التصنيع الصيدلاني الجيد ، في هـذه الحالـة يكون المدير الفني الأقدم مسئولا عن لفت نظر الإدارة العليا إلى هذا المثاب .

يجب توفير الإمكانات الكافية لضمان انسيابية عمل الأنظمة والاتصالات ما بين مخـتلف الكـوادر في المصنع وعلى المدير الفني الأقدم أن يقوم بواجبه في إعلام الإدارة كتابة عندما يحصل خرق في تطبيق الممارسة الجيدة في التصنيع . إن هذه المسئولية يجب أن تذكر في الوصف الوظيفي لعمل المدير الفني الأقدم .

على المدير الفني الأقدم أن يؤسس علاقة عمل جيدة مع مفتشي وزارة الصحة ويوفر لهم القدر الكافي من المعلومات عند طلبها خلال زيارتهم للمصنع .

متطلبات وزارة الصحة :

٦-٢ أن يـتم التحقق من الفقرتين المذكورتين أدناه قبل قبول ترشيح الكادر المطلوب تعيينه مديرا فنيا أقدم .

أن يكون المرشح قد بين معرفته بكل ما يحيط بشروط التصنيع الجيد .

أن يكون المرشح قد تم ترخيصه من قبل وزارة الصحة كصيدلي ممارس .

٧-٢ إن وزارة الصحة تتوقع من الشخص المرشح لتبوأ مسئولية مدير فني أقدم للعمل في المصنع المرخص الأمرين التاليين :

يقـوم المديـر الفنـي الأقدم بالتعاون مع مالكي المصنع في اتخاذ الإجراءات المناسبة لزيادة أو لتطوير معرفتهم الفنية والمهنية عند تواجدهم بعض الأحيان .

فـي الحالات التي تؤدي إلى ضغوط يمكن أن تدفع إلى عدم الالتزام بالمقاييس الفنية وذلك لعدم توفر حلول جاهزة في كل التعليمات والإرشادات التي توصي بهـا منشورات الممارسة التصنيعية الجيدة ، في هذه الحالة على المدير الفني الأقدم أن يبلغ أصحاب المصنع ومن ثم وزارة الصحة في سبيل الحصول على المشورة الفنية.

مدير الإنتاج :

٨-٢ يكون مدير الإنتاج مسئولا بالدرجة الأولى عن الإشراف على العمليات الإنتاجية وحسب الخطط المثبتة للإنتاج وهو مسئول أيضا عن الأمور التالية :

الـتأكد مـن أن المنتج سيخزن حسب الظروف المثبتة في الوثائق ذات العلاقة لغرض الحفاظ على النوعية المطلوبة .

٩-٢ اعتماد التعليمات ذات العلاقة بالعمليات الإنتاجية والتأكد من تطبيقها بحذافيرها .

١٠-٢ التأكد من تقييم سجلات الإنتاج ومن اعتمادها بالتوقيع من قبل الشخص المخول قبل إرسالها إلي قسم السيطرة النوعية .

٢-١١ الـتحري عـن مـدى تطبيق البرنامج الخاص بإدامة القسم المسئول عنه وتلك المسئولية تشمل الموقع و الأجهزة.

٢-١٢ التأكد بأن كل متطلبات التقييم قد تم تلبيتها .

٢-١٣ الـتأكد بأن العاملين في قسمه قد تم تدريبهم تدريبا مبدئيا والعمل على استمرار برامج التدريب وحسب الحاجة.

٢-١٤ مدير السيطرة النوعية :

٢-١٥ يتحمل مدير السيطرة النوعية المسئوليات التالية :

٢-١٦ اعـتماد أو رفـض (حسب ما يرتأيه) أية مادة أولية أو مادة تعبئة وتغليف أو مركب وسطي أو كم منتج قبل التعبئة أو منتج نهائي .

٢-١٧ تقييم وثائق الإنتاج .

٢-١٨ التأكد من القيام بكل الاختبارات المطلوبة .

٢-١٩ اعـتماد المواصفات وتعليمات اخذ النماذج وطرق الاختبار وكل طرق السيطرة النوعية.

اعتماد ومتابعة المختبرات الخارجية و التي تم التعاقد معها لأغراض التحليل .

الـتحري عن مدى تطبيق النظام الخاص بإدامة القسم الذي يقع تحت مسئوليته وذلك بما يتعلق بالموقع و الأجهزة.

التأكد من القيام بالتقييمات المطلوبة .

التأكد بأن العاملين في قسمه قد تم تدريبهم تدريبا مبدئيا مع الاستمرار في تنفيذ برامج التدريب حسب الحاجة.

٢-٢٠ مـا تـبقى مـن واجبات قسم السيطرة النوعية قد تم ذكرها في الفصل السادس الخاص بالسيطرة النوعية .

٢-٢١ إن مديـري الإنـتاج والسيطرة النوعية يتحملان معا بعض المسئوليات الخاصة بالجودة وبصورة مشتركة وتشمل الآتي :

تخويل طرق العمل المكتوبة والوثائق الأخرى بضمنها التعديلات .

المراقبة والسيطرة على بيئة المصنع .

نظافة المصنع .

تقييم طرق العمل .

التدريب .

اعتماد ومتابعة مجهزي المواد .

اعتماد ومتابعة المصنعين الخارجيين والذين تم التعاقد معهم .

تثبيت ومتابعة ظروف الخزن للمواد والمنتجات .

الاحتفاظ بالسجلات .

متابعة الالتزام بتعليمات التصنيع الجيد .

الـتحري والتفتـيش و أخـذ النماذج وذلك لمتابعة العوامل المؤثرة على جودة المنتج .

التدريب :

٢٢-٢ يجـب علـى المصنع أن يمهد لتدريب كل العاملين في المصنع والذين تفرض عليهم واجباتهم التواجد والعمل في مناطق الإنتاج ومختبرات السيطرة (ويشمل ذلـك الفنييـن والأشـخاص المكلفيـن بالتنظيف والإدامة) وكل العاملين الذين يقومون بفعاليات يمكن أن تؤثر على نوعية المنتج .

٢٣-٢ بالإضافة إلى التدريب الأساسي على نظرية وعملية التصنيع الجيد يقوم العاملين الجـدد بالتدريـب علـى المهام التي كلفوا بها ، يجب أن تكون عملية التدريب مستمرة ويتم تقييم فائدتها العملية بصورة دورية. يجب أن تتوفر برامج التدريب باسـتمرار بعـد اعـتمادها من قبل مديري الإنتاج والسيطرة النوعية كما يجب توثيق سجلات التدريب .

٢٤-٢ يجـب توفير برنامج خاص لكل العاملين في الأقسام التي يكون التلوث فيها سببا خطـيرا يـؤدي إلى توقف العمل وهذا يشمل المواقع التي يتم فيها التعامل مع المواد الشديدة الفعالية والسامة والمواد الحساسة .

٢٥-٢ مـن الأفضـل أن لا يدخل زوار المصنع و الكوادر الغير مؤهلين إلى مناطق الإنـتاج والسيطرة النوعية وإذا كان لابد من دخول هؤلاء بسبب ضرورة العمل

يكـون من المفروض تزويدهم بالمعلومات عن أهمية النظافة الشخصية ولزوم ارتداء الرداء الخاص والحافظ وإضافة إلى كل ما تقدم يجب أن يرافقهم المسئول عن القاطع الإنتاجي أو المختبري .

٢-٢٦ إن مفهوم التوكيد النوعي والشروط الواجب اتباعها لأجل استيعابها وفهمها يجب أن يناقش ضمن كل برامج التدريب ذات العلاقة .

٢-٢٧ مـن واجـبات المدير الفني الأقدم أن يتابع ويواكب التطور الحاصل في حقل الإدارة النوعـية للمعـامل المنـتجة للمواد الصيدلانية وهذا يشمل تقنية الرقابة وممارسـات العمـل الإنتاجـي وأن تعكـس هذه التطورات على المدى البعيد استمرار المدير الفني بالقيام بواجباته وحسب ما يستحدث من إجراءات .

٢-٢٨ فـي حالة حدوث تغيير رئيسي في طبيعة أعمال المدير الفني الأقدم ومسئولياته على سبيل المثال عندما تتغير الخطط والبرامج الإنتاجية من حالة يتم فيها إنتاج جـرع وحقن معقمة إلى حالة ينتج فيها طيف عريض من المنتجات الصيدلانية وبعضـها الأقـراص ، في هذه الحالة تأخذ الإدارة العليا للشركة والمدير الفني الأقـدم فـي اعتـباراتهم إعـداد برامج تدريبية مضافة حيث تتخذ الإجراءات المطلوبة للقيام بذلك .

الوضع الإداري للمدير الفني الأقدم :

٢-٢٩ إن القرار الوزاري المرقم 330 والصادر عام 1986 يتطلب من الشخص الذي يتحمل مسئولية مصنع صيدلاني (وقد جرت تسميته المدير الفني الأقدم في هذه المدونـة) أن يكون صيدلي مرخص في دولة الإمارات العربية المتحدة . وبهذا يكون الشخص المعني بذلك عرضة للرقابة المهنية حسبما تم وصفه في القانون الاتحادي رقم 4 حيث قد يواجه الغرامة أو ترقين قيده و إلغاء رخصته في حالة فشله أو عدم كفاءته في القيام بمسئوليته .

٢-٣٠ كما ينص نفس القرار المذكور أعلاه بأن حامل الرخصة (والذي قد تبوأ منصب مدير فني أقدم) أن يكون ذو خبرة تطابق ما هو مطلوب من خبرة ومتطلبات وأن يمنح الفرصة لكي يثبت ذلك لوزارة الصحة كتابة أو بصورة شفهية

٢-٣١ يكون المدير الفني الأقدم مسئول شخصيا ومهنيا عن ضمان نتائج التحريات والاختبارات التي أجريت في المصنع . إن حالة اعتماد المدير الفني الأقدم نتائج مختبرية أو إنتاجية بدون التأكد من حدوثها فعلا سيدفع وزارة الصحة إلى استدعائه للمسائلة أمام اللجنة الخاصة بمنح التراخيص في الوزارة .

٢-٣٢ إن وزارة الصحة قد وضعت أنظمة تأديبية للتعامل مع الحالات التي تتعرض للتشكيك بكفاءتها ومن ضمن العقوبات شطب اسم المسيء من سجل الصيادلة ومن سجل المصنعين .

نظافة العاملين :

٢-٣٣ 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 . ويجب متابعة التطبيق العالي الالتزام من قبل كل شخص تفرض واجباته التواجد المستمر في مناطق الإنتاج والسيطرة النوعية . على الإدارة العليا للمصنع أن تقوم بترويج هذه البرامج للعاملين وتناقش السبل المستخدمة أثناء أوقات التدريب .

٢-٣٤ يخضع العاملين للفحص الطبي عند التعيين . تكون إدارة المصنع مسئولة عن وجود تعليمات تخص شروط النظافة التي لها تأثير كبير على نوعية المنتجات .بعد الفحص الطبي الأولي يمكن إجراء فحوص أخرى تعتمد ضرورتها على طبيعة العمل والصحة الشخصية للعاملين.

٢-٣٥ يتم اتخاذ خطوات تؤكد قدر الإمكان على وجوب عدم تواجد أشخاص مصابين بأحد الأمراض أو يحملون التهابات ظاهرة على الجلد في مناطق العمل .

٢-٣٦ على جميع الأشخاص الداخلين إلى المنطقة التصنيعية ارتداء الأردية الحافظة والمناسبة للأعمال التي يتم العمل بها .

٢-٣٧ يمـنع مـنعا باتـا الطعـام والشراب والتدخين وحفظ الأطعمة والأشربة ومواد التدخيـن أو الأدوية الشخصية في مناطق التصنيع والخزن . وعلى العموم يمنع مـنعا باتـا كل الممارسات الغير صحية في المناطق التصنيعية والتي يمكن أن يتعرض المنتج فيها إلى تلوث .

٢-٣٨ يجب تجنب تعريض المنتج إلى التداول المباشر باليدين وهذا يشمل الأجهزة التي يتم التماس المباشر بين أجزائها وبين المنتج .

٢-٣٩ يجب تبليغ العاملين في المصنع بأن يلتزموا بغسل أيديهم في المكان المخصص لذلك .

٢-٤٠ كـل المتطلبات الخاصة بتصنيع المنتجات ذات الطبيعة والاستخدام الخاص على سبيل المثال المنتجات المعقمة (مغطاة في الملحق رقم 1) .

الفصل الثالث

موقع المصنع والأجهزة :

المبادئ

الموقع .

موقع الإنتاج والتعبئة والتغليف .

مناطق الخزن .

مناطق السيطرة النوعية .

مناطق السيطرة المساندة .

٣) الموقع والأجهزة :

المبادئ:

يجب أن يكون موقع المصنع والأجهزة كمنطقة جغرافية وكتصميم وإنشاء وإدامة مناسبا لكل العمليات التصنيعية المطلوبة ،كما يجب أن يكون التصميم هادفا إلى التقليل من احتمالية الأخطاء و يسمح بالإنجاز الفعال لعملية التنظيف والإدامة لغرض تجاوز التلوث التقاطعي أو تراكم الغبار والأوساخ وأي تأثير يمكن أن يسبب خللا في جودة المنتج .

تعتبر المنظومة التي تتحكم بنوعية الهواء الداخل إلى المصنع وبرنامج التنظيف المتغيرين الرئيسيين المؤثرين على سير العمليات التصنيعية . ما تقدم يمكن اعتباره المسبب الرئيسي للاضطراب الذي يمكن أن يعتري التصنيع ويحتاج إلى دليل توضيحي كما هو مبين في الجدول أدناه .

الملحق رقم 1 يناقش بالتفصيل الممارسة التصنيعية الجيدة للمنتجات المعقمة ويفسر التداخل ما بين قواعد التصنيع الجيد في الاتحاد الأوربي الصادرة عام 1992 وبين المقاييس الفيدرالية الأمريكية المرقمة C 209.ولغرض تسهيل تطبيق القواعد الخاصة بدولة الإمارات العربية المتحدة فقد تم تقسيم مناطق التصنيع إلى 4 مع أقل ما يمكن من المتطلبات وهي موضحة التالي :

المنطقة	الوصف	التصنيف الأوروبي	التصنيف الأمريكي
سوداء	لا تتضمن ترشيحا للهواء وهناك حماية ضد الغبار والحيوانات والحشرات ومنعها من الدخول إلى المصنع	بلا	بلا
رمادية غامقة	نظيفة بالعين المجردة	بلا	بلا

رمادية باهتة	ترشيح للهواء من خلال المرشح نوع EU 9 للهواء من الخارج أو مرشح HEPA نوع EU 12 للهواء المغلق أو المعاد تدويره. هناك متابعة للأحياء المجهرية.	D	100.000
بيضاء	هواء مرشح من خلال مرشح HEPA من الصنف EU 12 ويعتمد الصنف على مدى القرب من المنطقة التصنيعية (راجع الفصل 9)	إلى حد مستوى A	إلى حد مستوى 100

الموقع :

نظرة عامة

٣-١ يجـب أن يكون موقع المصنع في بيئة (والتي إذا أخذت معها الاعتبارات المتعلقة بالوسائل التي تستخدم في الحفاظ على العملية التصنيعية) تمثل أقل الأمكنة تعرضا لتلوث المواد والمنتج .

٣-٢ يجب إدامة الموقع ويتم التأكد كذلك بأن عمليات التصليح والإدامة لن تعرض أو لن تشـكل خطرا مؤثرا على المنتجات . يجب التأكد من نظافة الموقع وحسب الطرق المفصلة والموثقة .

٣-٣ يجـب أن تكون الإضاءة ودرجة الحرارة والرطوبة والتهوية مناسبة و لا يمكن أن تؤثـر بصـورة مباشـرة أو غير مباشرة على المنتجات الدوائية أثناء تصنيعها أو خـزنها، كمـا أن هـذه العوامل المناسبة لا يمكن أن تؤثر بصورة مباشرة أو غير مباشرة على العمل الدقيق الذي تعمل به الأجهزة .

٣-٤ يجـب أن يصـمم موقع المصنع ويجهز بطريقة توفر له حماية قصوى ضد دخول الحشرات والحيوانات .

٣-٥ تـتخذ الخطوات اللازمة لمنع دخول الأشخاص الغير مخولين . أما الكوادر التي لا يقع عملها ضمن اختصاص المنطقة التصنيعية فيجب أن لا يستخدموا مناطق الإنتاج والخزن والسيطرة كمناطق مسموح بطرقها أو المرور من خلالها .

مناطق الإنتاج والتعبئة والتغليف :

الرقابة البيئية لهذه المناطق يعتمد على طبيعة الأعمال الإنتاجية والتغليفية التي يتم فيها :

الإنـتاج الاعتـيادي والتعبئة والتغليف للمستحضرات التي تؤخذ عن طريق الفم وكذلك المنتجات الغير معقمة .

٦-٣ يجب أن يمارس هذا النوع من الإنتاج ضمن المنطقة المشار إليها في الجدول السابق كرمادية باهتة . عدد المرات التي يتم فيها تبديل الهواء يعتمد على التحميل الحراري على أن لا يكون أقل من 6 تبديلات في الساعة . منظومة تكييف الهواء يجب أن تستخدم مصدر هواء خارجي بنسبة 100 % . تستخدم حالة إعادة تدوير الهواء في الحالة التي تتمثل بوجود منظومة تكييف لكل خط إنتاجي .

٧-٣ الإنتاج الذي يتم في مناطق معزولة والتغليف الابتدائي للمنتجات الخاصة

٨-٣ لغرض تقليل التعرض لخطر صحي جاد بسبب التلوث التقاطعي، يجب توفر إمكانات مناسبة ومتكاملة لإنتاج بعض المنتجات الطبية الخاصة مثل بعض المواد العالية التحسس (مثل أنواع البنسلين ، السيفالوسبورينات أو التراكيب الحيوية مثل الجراثيم الحية) يجب أن تجرى العمليات المذكورة في هذه الفقرة في المناطق الرمادية الباهتة حسبما جاء في الجدول آنف الذكر . تتم تنقية الهواء المطروح من خلال تمريره من خلال مرشحة من نوع HEPA filter نوع EU 9 و يجب أن تستخدم المنظومة الخاصة بالتكييف الهواء الخارجي بنسبة 100%، وفي حالة استخدام هواءا كان قد أعيد تدويره فمن الضروري أن يتم ترشيحه بمرشحة HEPA filter من نوع EU 12 .

إن إنـتاج بعـض المواد المضافة (مثل بعض أنواع المضادات الحيوية أو بعض أنـواع الهورمونـات أو بعض أنواع العلاجات المضادة للسرطان أو بعض أنواع الأدويـة عالية الفعالية) لا يمكن أن يتم باستخدام نفس الأجهزة والمعدات ، كما لا يمكـن أن يسـمح بإنتاج منتجات دوائية في نفس الموقع المستخدم في إنتاج مبيدات زراعية أو مبيدات مضادة للحشرات .

التغليف الثانوي :

٣-٩ يجب أن يتم هذا الجانب من التصنيع في مناطق مشار إليها باللون الرمادي في الجدول آنف الذكر. إن عدد المرات التي يتم فيها تغيير الهواء سيعتمد على التحميل الحراري ويكون على الأقل 4 تغييرات في الساعة . تعتبر عملية إعادة تدوير الهواء كإجراء مقبولة ويمكن استخدام نفس منظومة التكييف لعدة حجرات .

التصميم ودورة العمل:

٣-١٠ تصمم مواقع العمل بطريقة تسمح للإنتاج أن يتم في المساحات المتصلة مع بعضها الـبعض بطريقة معقولة حيث يعتمد ذلك على التسلسل العملياتي والتدرج المطلوب في مدى النظافة المطلوبة في العملية التصنيعية

٣-١١ إن الـذي يحـدد التوزيع المنطقي للأجهزة والمواد هو الحيز الكافي للقيام بالتصنيع والخـزن مع الأخذ في الاعتبار تقليل احتمالات التداخل الممكن حدوثه بين الأنواع المخـتلفة مـن المنتجات ومكوناتها الذي يدعى التلوث التقاطعي ويمكن حدوثه عن طريق الخطأ أو دون قصد .

٣-١٢ في الحالات التي تتعرض فيها المواد الأولية من مواد خام ومواد تعبئة وتغليف والمركبات الوسطية والكم الإنتاجي الغير معبأ إلى بيئة المصنع مثل الأسطح الداخلية (كالجدران والأرضيات والسقوف) يجب ملاحظة خلو هذه الأسطح من الشروخ والمفاصل المفتوحة وعدم تساقط جزئيات الغبار وأن يكون تنظيفها وتعقيمها سهلا .

٣-١٣ يجب تصميم وتوجيه أعمال الأنابيب والإنارة ونقاط التهوية والخدمات الأخرى بطريقة تقلل من تكوين أركان يصعب الوصول إليها وتنظيفها ، كما يجب أن يكون ما تقدم قليل التصليح والإدامة حين الحاجة بحيث يتم ذلك من خارج المنطقة التصنيعية .

٣-١٤ 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 .

٣-١٥ يجب أن تكون عملية وزن المواد الأولية في غرفة وزن خاصة ومصممة لهذه الغاية .

٣-١٦ في الحالات التي يثار فيها الغبار (على سبيل المثال أثناء اخذ العينات والوزن والخلط) تتخذ التدابير الخاصة لتفادي التلوث التقاطعي وتسهيل عملية التنظيف .

٣-١٧ تكون مواقع تعبئة وتغليف المواد الطبية مصممة بطريقة تمنع حالة التلوث التقاطعي.

٣-١٨ يجب أن تكون مناطق الإنتاج مضاءة بشكل جيد وخصوصا في حالة تلك التي تمارس فيها الرقابة النوعية بالعين المجردة .

٣-١٩ يمكن لعملية الرقابة النوعية أثناء الإنتاج أن تجرى في منطقة التصنيع بشرط أن لا يؤدي ذلك إلى تعرض الإنتاج لأي تلوث.

مناطق الخزن :

٣-٢٠ تعتبر هذه المناطق واقعة ضمن تصنيف اللون الأسود في الجدول آنف الذكر، الاهتمام الأساسي يجب أن يتركز على درجة الحرارة، التهوية ومنظومات التكييف وكفاءتها في البيئة المحلية ولتغطية الحاجة التي تفرضها طبيعة المواد الأولية. يجب توفر الحماية من الغبار في دولة الإمارات العربية المتحدة على وجه الخصوص كذلك توفير الحماية من الحشرات والحيوانات ومنع دخولها إلى مناطق التصنيع .

٣-٢١ 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 تعبئة وتغليف ومركبات وسطية وكم منتج قبل التعبئة وبعد التعبئة وكذلك المنتجات الموجودة في مناطق العزل والمنتجات المطلقة للسوق أو المرفوضة أو المعادة أو التي تمت استعادتها من الأسواق .

٣-٢٢ يجب توفير ظروف خزن خاصة في حالة الحاجة إلى ذلك وتشمل درجة الحرارة والرطوبة والتي يجب متابعتها ومراقبتها .

٣-٢٣ تكون أرصفة الشحن والاستلام مشيدة بطريقة تضمن عدم تعرض المواد والمنتجات للعوامل الجوية، وتكون مناطق الاستلام مصممة ومجهزة بما يسمح بإجراء عملية التنظيف المطلوبة لحاويات المواد الأولية قبل إدخالها إلى منطقة الخزن.

٣-٢٤ 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 آخـر يحـل محل العزل الفيزيائي (داخل جدران) يجب أن يكون كفؤا في توفير الدرجة المطلوبة من العزل .

٣-٢٥ يجـب أن تـتوفر منطقة مخصصة لأخذ النماذج من المواد الأولية ،إذا تم ذلك في مـنطقة الخـزن يجـب أن يجـرى بأسلوب يضمن عدم حدوث التلوث أو التلوث التقاطعي .

٣-٢٦ يجـب توفـير مـناطق خاصـة لخزن المواد المرفوضة والمستعادة من الأسواق والمنتجات المعادة .

٣-٢٧ يجب عزل المواد أو المنتجات ذات التفاعل الشديد في مناطق أمينة .

3-28 تعتبر مواد التعبئة والتغليف مهمة في حالة المنتجات الطبية وذات خصوصية ويجب أن تعطى اهتماما خاصا لحفظها في مكان أمين .

مناطق السيطرة النوعية :

٣-٢٩ في العادة تفصل مختبرات السيطرة النوعية عن مناطق الإنتاج . وهذا الفصل يكون مهما في حالة المختبرات التي تكون مسئولة عن فحوص المواد الحيوية والمجهرية والمشـعة . يمكـن اعتبار هذه المناطق من صنف الرمز الأسود في الجدول آنف الذكر .في حالة المختبر الذي تنحصر أعماله في مراقبة المنتج أثناء عملية التصنيع حيـث ينتقل الكادر الرقابي بين مناطق الإنتاج والمختبر بصورة مستمرة يرمز لهذا المختبر بالرمز الرمادي المذكور في الجدول آنف الذكر .

٣-٣٠ تكلـف مختبرات السيطرة بالقيام بعمليات معينة والحيز الذي تشغله يجب أن يكون كافـيا لتفادي حالة الخلط الغير مقصود والتقاطعي . كما يجب أن يتوفر فيها الحيز الكافي لخزن النماذج والسجلات .

٣-٣١ يجـب توفـير حجـرات خاصـة للحفـاظ على الأجهزة الحساسة من الاهتزازات والعوارض الكهربائية والرطوبة الخ ..

٣-٣٢ هـناك بعـض المستلزمات الخاصة في حالة المختبرات التي تتعامل مع مواد ذات طبيعة خاصة مثل النماذج الحيوية والمشعة .

المناطق الساندة :

٣-٣٣ تدخل هذه المناطق تحت الرمز الأسود والذي شرح في الجدول آنف الذكر .

٣-٣٤ تفصل مناطق الاستراحة وتناول المشروبات والأطعمة عن باقي المناطق .

٣-٣٥ يجب أن يكون الدخول إلى مناطق تغيير الملابس والغسل سهلا وعلى أن تكون هذه المناطق كافية لاستيعاب عدد من العاملين ، من المفروض أن لا تكون دورات المياه متصلة بمناطق الإنتاج أو الخزن .

٣-٣٦ تكـون ورش الإدامة بعيدة قدر الإمكان عن مناطق الإنتاج و عندما تستدعي الحالة خـزن عـدد ومـواد احتياطية في منطقة الإنتاج يجب وضعها في دواليب مقفولة ومخصصة لهذه الغاية .

٣-٣٧ يجـب أن يكـون بيـت الحـيوانات المختبرية مفصولا عن باقي المناطق وبمدخل مفصول مع وجود وسائل لتنقية الهواء .

الأجهزة :

٣-٣٨ يجـب تصميم الأجهزة الإنتاجية ونصبها وإدارتها بطريقة تخدم الهدف الذي صنعت من أجله .

٣-٣٩ يجـب أن لا تشـكل عمليات التصليح والإدامة (التي تجرى على الأجهزة) أية خطورة على جودة المنتجات.

٣-٤٠ يجـب تصميم أجهزة التصنيع بطريقة تسهل تنظيفها ويجب تنظيفها حسب الطريقة الموثقة والمفصلة لهذه الغاية كما يجب بقائها في ظروف نظيفة وجاهزة .

٣-٤١ يجـب اختـيار وسائل وأجهزة التنظيف من النوعية التي لا يمكن أن تكون مصدر تلوث .

٣-٤٢ يتم نصب أجهزة الإنتاج بطريقة تمنع خطر تلوثها .

٣-٤٣ يجـب أن لا تكـون أجهـزة الإنـتاج سببا يلوث المنتج . يجب أن لا تكون أجزاء الأجهـزة التي على تماس مع المنتج متفاعلة معه بأي شكل (امتصاص أو غيره) مما يؤدي إلى التأثير على المنتج أو يشكل خطرا على نوعيته .

٣-٤٤ يجـب أن تـتوفر الموازيـن وأجهزة القياس ذات السعة والدقة المناسبة لأغراض عمليات الإنتاج والسيطرة والنوعية .

٣-٤٥ يجـب اسـتخدام الطرق المناسبة والمبرمجة زمنيا لتعيير الموازين وأجهزة القياس والتسـجيل والسيطرة وبالحدود المثبتة ويجب أن يتم الاحتفاظ بسجلات مناسبة لقيم التعيير .

٣-٤٦ يجب أن تعلم منظومات الأنابيب بوضوح لتشير إلى المحتويات والاتجاه الذي تجري فيه المواد .

٣-٤٧ يجـب تطهير كل الأنابيب التي تقوم بنقل المياه الغير حاوية على أيونات والمقطرة وغيرها حسب طرق مفصلة وموثقة توضح حدود التلوث البكتيري والطرق الكفيلة بمعالجتها .

٣-٤٨ يجـب نقل الأجهزة العاطلة بعيدا من مناطق الإنتاج والسيطرة النوعية إذا كان ذلك ممكنا أو على الأقل وضع لافتة عليها تشير إلى عطلها .

الفصل الرابع

التوثـيق:

المبادئ.
المستلزمات العامة.
الوثائق المطلوبة .
التركيبة .
التعليمات .
السجلات .
الطرق.

٤) التوثيق :

المبادئ :

يشـكل التوثيق جزءا أساسيا من منظومة التوكيد النوعي ، إن التوثيق الواضح يمنع الأخطاء التي يمكن أن تحدث شفهيا ويسمح بتتبع تاريخ الوجبة المنتجة ومواصفاتها ، صناعتها ، تركيبتها والإرشادات ذات العلاقة .

يجـب أن تكون السياقات العملية والسجلات خالية من الأخطاء وأن تكون مكتوبة . إن وضوح التوثيق له أهمية قصوى .

المستلزمات العامة :

٤-١ تسـتعرض المواصفات بالتفصيل المتطلبات التي يجب أن تتطابق معها المنتجات وكذلك المواد الداخلة في الإنتاج ، وبذلك توفر القاعدة المطلوبة للتقييم النوعي في التركيبة والعملية التصنيعية وإرشادات التعبئة والتغليف. كما يجب أن تذكر المواد الأولية والطرق المستخدمة .

إن السـياقات وطـرق العمـل المكتوبة تعطي الإرشادات حول كيفية القيام ببعض العملـيات مثل التنظيف ، ارتداء الملابس الخاصة بالتصنيع ومراقبة بيئة المصنع ، أخذ النماذج ، الاختبار وعمل الأجهزة .

يجـب أن تتضمن السجلات تاريخ إنتاج كل وجبة وكل ماله علاقة بالأمور السائدة والتي يمكن أن تؤثر على المنتج النهائي .

كمـا ويجـب أن تتطابق في المحتوى مع تلك الوثائق التي قدمها المصنع للحصول على الموافقات الأصولية من وزارة الصحة .

٤-٢ يجب أن تكون جميع الوثائق معتمدة وموقعة ومؤرخة من قبل أشخاص مخولين .

٤-٣ يجـب أن لا تكون الوثائق غامضة المعنى في تفاصيلها كالعنوان والهدف ويجب أن يكـون هـناك تسلسـل واضح المعالم وسهل المتابعة . يجب أن تكون النسخ المصـورة من الوثائق واضحة ومقروءة بحيث لا تسبب عملية استنساخ الوثائق الأصلية حدوث أخطاء في الوثائق المستنسخة .

٤-٤ يجـب أن تكـون هـناك مراجعة مستمرة وتحديث مستمر للوثائق ، وعندما تتم مـراجعة الوثائق يجب استحداث نظام عملي يمنع العودة إلى الوثائق القديمة التي تم فيها التعديل .

٤-٥ يجـب أن لا تكون الوثائق مكتوبة بخط اليد ومع ذلك ففي الحالات التي يتم فيها إدخـال قيم معينة إلى الوثائق يجب أن يتم ذلك بطريقة واضحة للقارئ وأن يكون هناك فواصل بينية كافية بين القيم المختلفة .

٤-٦ يجب أن يكون كل تحوير طارئ على القيم في الوثيقة مصدقا عليه بتوقيع وتاريخ ، ويجب أن لا يمنع التحوير الحاصل من قراءة الوثيقة، مع تدوين السبب الداعي إلى التحوير في موقع واضح من الوثيقة .

٤-٧ يجـب أن يكـون القـيد أو السـجل متكاملا في الوقت الذي يحدث فيه الإجراء وبطريقة تساعد على تتبع الفعاليات الخاصة بتصنيع المنتجات الدوائية ، كما يجب الاحتفاظ بهذه السجلات لمدة سنة واحدة على الأقل بعد انتهاء تاريخ النفاذ للمنتج النهائي .

٤-٨ يمكـن تسجيل المعلومات الرقمية بواسطة منظومات تسجيل إلكترونية كالحاسوب الآلـي أو تصويرية أو أي طريقة أخرى مناسبة ، في كل الأحوال يجب أن تكون السـياقات أو الطرق العملية المفصلة في متناول اليد ويجب أن تتم مراجعة لدقة البيانات .

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

يجب المحافظة على سجلات الوجبات المخزونة إلكترونيا من خلال استنساخها على شريط ممغنط أو ميكروفيلم أو ورقيا أو بأية وسيلة أخرى ومن الأهمية بمكان أن تكون التفاصيل الرقمية في متناول اليد دائما .

الوثائق المطلوبة :

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

٤-٩ المواصفات وتمثل استعراضا تفصيليا لكل المستلزمات التي يجب أن تتطابق معها المنتجات والمواد الأولية المستخدمة في التصنيع . يجب أن تتوفر مواصفات معتمدة للمواد الأولية ومواد التعبئة والتغليف والمنتجات النهائية ، ويجب أن يشمل ذلك المركبات الوسطية أو الكم المنتج قبل التعبئة والتغليف .

مواصفات المواد الأولية ومواد التعبئة والتغليف :

٤-١٠ يجب أن تشمل مواصفات المواد الأولية ومواد التعبئة والتغليف المطبوعة ما يلي :

- وصف لهذه المواد ويشمل ذلك :

الاسم المعتمد و الرمز المرجعي المستخدم داخليا (أي في المصنع) .

المرجع كأن يكون أحد فصول دستور الأدوية .

أسماء وعناوين المجهزين المعتمدين وإذا أمكن المصنع الأصلي للمواد الأولية و مواد التعبئة و التغليف .

نموذج من مواد التعبئة المطبوعة .

- تعليمات أخذ النماذج والفحص والمرجع الذي استخلصت منه الطرق .
- المتطلبات النوعية والكمية مع الحدود المقبولة .
- ظروف الخزن والتحذيرات .
- الحد الزمني الأقصى للخزن قبل إعادة الفحص .

مواصفات المركبات الوسطية والكم المنتج قبل التعبئة والتغليف :

٤-١١ يجب أن تتوفر مواصفات المركبات الوسطية والكم المنتج قبل التعبئة والتغليف في حالة شرائها أو عند تصديرها أو إذا كانت البيانات الخاصة بالمركبات

الوسطية قد استخدمت لإغراض تقييم المنتج النهائي يجب أن تتطابق المواصفات مع تلك المطلوبة للمواد الأولية أو المنتجات النهائية .

مواصفات المنتجات النهائية :

٤-١٢ إن مواصفات المنتجات النهائية يجب أن تشمل :

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

التركيبة التصنيعية والتعليمات الخاصة بطرق إنتاجها وتعبئتها :

ويشـمل ذلـك كل المواد الأولية المستخدمة وكل عمليات الإنتاج والتعبئة والتغليف حيـث يجب أن تكون كل التركيبات التصنيعية وطرق تصنيعها معتمدة رسميا وهذا يشمل كل منتج وحجم الوجبة التي تدخل مرحلة التصنيع ، كل ما تقدم يكون ضمن وثيقة واحدة تجمع كل ما ذكر .

٤-١٣ الوجبة التصنيعية يجب أن تحتوي على :

- اسم المنتج مع وجود رمز مرجعي يتعلق بمواصفاته .
- وصف للشكل الصيدلاني وقوة جرعة المنتج وحجم الوجبة .
- قائمـة 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 .

- يجـب أن يكـون هناك بيان بكمية المنتج النهائي المتوقع مع كل الحدود المقبولة وإضافة لذلك الكميات الخاصة بالمركبات الوسطية الناتجة أثناء عملية التصنيع .

٤-١٤ تعليمات التصنيع يجب أن تشمل :

- بيان عن الموقع التصنيعي والأجهزة الرئيسية المستخدمة .
- الطـرق أو المصـدر المعتمد في وصف الطرق المستخدمة في استخدام الأجهزة مثل تلك الخاصة بالتنظيف والتشكيل التصنيعي والتعيير والتعقيم .
- تعلـيمات التصـنيع والتي تكون بشكل خطوات مفصلة (مثل متابعات المواد ، الطرق لخاصة بتهيئتها لمرحلة التصنيع وتسلسل إضافة المواد والوقت اللازم للمزج ودرجات الحرارة) .
- التعليمات الخاصة بضوابط السيطرة أثناء الإنتاج مع توضيح الحدود المطلوبة
- عند الحاجة يجب ذكر مستلزمات الخزن الخاصة بالمنتجات ويشمل ذلك الحاوية وكذلك الملصقات التي تستخدم لتعليم المنتجات والظروف الخاصة بالخزن .
- يجب الأخذ بالاعتبار أية محاذير خاصة .

٤-١٥ يجب أن تشمل التعليمات الخاصة بالتعبئة والتغليف الأمور التالية :

- اسم المنتج .
- وصف للشكل الصيدلاني وقوة الجرعة أينما كان ذلك مطلوبا .
- يجب أن يعبر عن حجم العبوة بشكل وزن أو حجم المنتج في العبوة النهائية .
- قائمة متكاملة بكل مواد التعبئة والتغليف والتي تحتاجها عملية إنتاج وجبة نموذجية ويتضمن ذلك الكميات والأحجام والأنواع مع ذكر الرمز أو رقم المرجع الخاص بمواصفات مادة التعبئة .
- أينما كانت الحاجة ، يجب وضع رقم الوجبة وتاريخ نفاذ المنتج على مواد التعبئة والتغليف المطبوعة .
- يجب أن تتخذ الاحتياطات ومن ضمنها الفحص الدقيق للموقع والأجهزة حيث يتم التأكد من استعداد الخط الإنتاجي قبل الشروع بالعملية الإنتاجية .

- يجـب أن يثبـت وصـف لعملـية التعبئة والتغليف وبضمنها العمليات المواكبة والأجهزة المستخدمة .

- يجـب وصـف تفاصيل الرقابة أثناء الإنتاج مع التعليمات الخاصة بأخذ النماذج والحدود المطلوبة والتي تؤشر القبول من عدمه .

السجلات :

٤-١٦ توفـر السجلات مرجعا تاريخيا لكل الوجبات المنتجة وبضمنها التوزيع بالإضافة إلى كل الظروف المرافقة للإنتاج وتأثيراتها على نوعية المنتج النهائي .

السجل الإنتاجي للوجبة :

يجـب توفـيره لكل وجبة منتجة ، ويجب أن يستقي مفرداته من التركيبة التصنيعية للمنتج والتعليمات الخاصة بالإنتاج . يجب أن تصمم طريقة كتابة مثل هذا النوع من السـجلات بأسـلوب يـتم تفادي الأخطاء فيه و يحمل السجل المقترح رقم الوجبة المصنعة .

قـبل أن تـبدأ عملية الإنتاج يجب مراجعة وضع الأجهزة ومحل التصنيع وتثبيت خلوهـا مـن أية منتجات سابقة أو وثائق أو مواد غير مبرر وجودها في التصنيع المقبل وأن تكون الأجهزة نظيفة وصالحة للاستخدام .

سجل تعبئة وتغليف الوجبة :

يجـب توفـيره لكـل وجبة أو تكملة وجبة . يجب أن يستقي مفرداته من التعليمات الخاصة بالتعبئة والتغليف ويجب تصميم طريقة كتابة مثل هذه السجلات بأسلوب يتم تفـادي الأخطـاء فيه . ويجب أن يحمل السجل المقترح رقم وجبة الكم المنتج قبل عملـية التعبـئة كمـا يجـب أن يحتوي على رقم الوجبة المنتهية والكمية المخطط لإنتاجها .

السجلات الإنتاجية :

يجـب أن تقيد المعلومات التالية في الوقت الذي يتم فيه تفعيل الإنتاج وبعد انتهائه، كمـا يجـب أن يؤرخ السجل ويمهر بالتوقيع من قبل الشخص المسئول عن العملية الإنتاجية .

اسم المنتج .

تاريخ ووقت بداية الإنتاج ويشمل ذلك المراحل الوسطية للإنتاج وبعد إكمال التصنيع

اسم الشخص المسئول عن كل مرحلة من مراحل الإنتاج.

توقـيع المشغل في مختلف مراحل الإنتاج وكذلك توقيع الشخص المسئول عن متابعة هذه العمليات(الوزن على سبيل المثال) .

رقم الوجبة أو الرقم الخاص بتقرير السيطرة النوعية وكذلك كميات كل المواد الأولية التـي تم وزنها(ويشمل ذلك الرقم والكمية الخاصة بالمواد التي أعيد استخدامها في التصنيع) .

العملـية الإنتاجـية ذات العلاقة أو الحدث الغير مبرمج 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 .

ملاحظـات عـن بعـض المشـاكل الخاصة التي يمكن أن تطرأ مع ذكر التفاصيل والتوقـيع الـذي يعتمد أي انحراف يصيب التركيبة التصنيعية والتعليمات الخاصة بالإنتاج .

السجلات الخاصة بتعبئة وتغليف الوجبة :

١٧-٤ يجـب أن يـتم تسجيل المتابعة الخاصة بالأجهزة وموقع التصنيع وخلوه من أي وجبة إنتاجية سابقة وأن يكون ذلك قبل البدء بتعبئة وتغليف المنتج ، كما يجب أن تـنقل كـل الوثائق والمواد الخاصة بالإنتاج السابق مع التأكد من نظافة الأجهزة وصلاحيتها للعمل .

تسجل المعلومات التالية في الوقت الذي يتم فيه تفعيل العملية الإنتاجية وبعد انتهائها ويجـب أن يؤرخ السجل ويمهر بالتوقيع من قبل الأشخاص المسئولين عن عمليات التعبئة والتغليف :

- اسم المنتج .
- ذكر التاريخ والوقت الذي تمت فيه عملية التعبئة والتغليف .
- اسم الشخص المسئول عن عملية التعبئة والتغليف .
- تواقيع المشغلين في كل المراحل الإنتاجية .
- السـجل الخـاص بمـتابعة أمور السيطرة النوعية ومطابقة التعليمات الخاصة بالتعبئة والتغليف ويضمنها نتائج الفحص أثناء مراحل التصنيع .
- -تفاصـيل عملـيات التعبـئة والتغليف والتي يجب أن تذكر بضمنها الأجهزة وخطوط التعبئة والتغليف المستخدمة .
- الاحتفاظ بنماذج من مواد التعبئة والتغليف مع احتوائها على معلومات تتضمن رقم الوجبة وتاريخ النفاذ وأية إضافات مطبعية .
- -ملاحظات عن أية مشاكل خاصة أو أحداث غير اعتيادية ويضمنها التفاصيل مـع التخويل باعتماد أي انحراف عن التركيبة التصنيعية والتعليمات الخاصة بالعملية الإنتاجية.
- الكميات والرقم المرجعي الخاص بمواد التعبئة والتغليف المطبوعة والكم المنتج قـبل التعبـئة والـذي سيستخدم أو يتم التخلص منه أو يعاد إلى المخزن مع كمـيات المنـتج النهائـي وذلـك لكي يتم وفي ضوء هذه المعلومات موازنة المصروف والمسترد والناتج كمحصلة .

الطرق :

٤-١٨ تشمل التعليمات المطلوبة للقيام ببعض العمليات على سبيل المثال التنظيف ، نوع الملابس المستخدمة في الإنتاج، الرقابة على بيئة المصنع ، أخذ النماذج ، الاختبار وتشغيل الأجهزة .

٤-١٩ 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 الحاويات .
- اسم المادة المستخدم داخل المصنع ورمز المادة (إذا كان هذين مختلفين عن الفقرة أ).
- تاريخ الاستلام .
- رقم الوجبة أو الرقم المرجعي المستخدم في تعريف المادة من قبل المصنع المجهز
- الكمية الكلية وعدد الحاويات المستلمة .
- رقم الوجبة المستخدم بعد الاستلام .
- أي تعليق على سبيل المثال وضع الحاوية .

٤-٢٠ يجب أن يكون هناك طرق مكتوبة لطريقة وضع الملصقات التعريفية ، والعزل وخزن المواد الأولية ومواد التعبئة والتغليف والمواد الأخرى حسبما يكون مناسبا

أخذ النماذج:

٤-٢١ 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 .

الاختبار :

٤-٢٢ يجب توفر طرق مكتوبة لاختبار المواد والمنتجات في مختلف مراحل التصنيع مع وصف الطرق والأجهزة المستخدمة . يجب توثيق الاختبار الذي تم

الطرق الأخرى :

٤-٢٣ يجـب توفـر التوثـيق الخاص بطرق إطلاق أو رفض المواد الأولية والمنتجات وعلـى الأخص عند إطلاق بيع المنتج النهائي من قبل المدير الفني الأقدم وحسب متطلبات وزارة الصحة.

٤-٢٤ يجـب أن توفر السجلات الخاصة بتوزيع وجبة أو وجبات المنتج وذلك لأغراض إعادته عندما تكون هناك حاجة أو ضرورة لذلك .

٤-٢٥ يجب أن تتوفر طرق مكتوبة مع كل السجلات ذات العلاقة بالإجراءات المتخذة أو الاستنتاج الذي تم التوصل إليه بالنسبة إلى الأمور التالية :

التقييم

نصب الأجهزة وتعييرها .

الإدامة .

أمور العاملين ويشمل ذلك التدريب والملابس ونظافة الموقع .

مراقبة بيئة المصنع .

السيطرة على دخول الحشرات والحيوانات الصغيرة كالقوارض .

الشكاوى .

استرجاع أو إعادة المنتج من الأسواق .

المرجعات

٤-٢٦ يجـب توفـير طـرق عمـل واضحة لكل الفقرات الرئيسية في الإنتاج وأجهزة الاختبار .

٤-٢٧ يجـب اسـتخدام قيود وثائقية خاصة بالأجهزة الحساسة والرئيسية وذلك لتسجيل التعلـيمات والتعيـير والإدامـة والتنظيف والتصليح على أن يتضمن كل ما تقدم التواريخ و الأشخاص الذين قاموا بتلك الأمور.

٤-٢٨ يجب أن يتم التسجيل في القيود الوثائقية المذكورة في الفقرة السابقة كل ما يتعلق باستخدام جهاز حساس رئيسي والمواقع التي تم فيها تصنيع المنتجات على أن يكون كل ذلك بأسلوب متسلسل ومرحلي .

الفصل الخامس

الإنتاج:

المبادئ.
أمور عامة .
منع التلوث .
التقييم .
المواد الأولية .
طرق الإنتاج : المركبات الوسطية والكم الإنتاجي قبل التعبئة .
مواد التعبئة والتغليف ويشمل ذلك الملصقات التعريفية .
المنتج النهائي .
المواد المرفوضة والمعاد استخدامها و المرجوعات .

٥) الإنتاج :

المبادئ :

يجـب أن تسـتخدم طرق عمل واضحة عند إجراء عمليات الإنتاج حيث يجب أن تتمثل فيها قواعد التصنيع الجيد وذلك من أجل الحصول على المنتجات ذات النوعية المطلوبة كي تتطابق هذه مع ما يمنح من تخويل صناعي وتسويقي .

الأمور العامة :

٥-١ يجب أن يدار الإنتاج من قبل أشخاص أكفاء .

٥-٢ يجب أن يتم فحص كل المواد الداخلة في الإنتاج للتأكد من أنها مطابقة للمواصفات.

٥-٣ أي تلف يصيب الحاويات وأية مشكلة يمكن أن تؤثر سلبيا على نوع المواد يجب أن يتم التحقيق فيها وتسجل ويرفع بها تقرير إلى قسم السيطرة النوعية .

٥-٤ يجب عزل المواد الداخلة إلى الإنتاج وكذلك عزل المنتجات النهائية مباشرة بعد استلامها أو تصنيعها حتى تأتي الموافقة بإطلاقها للاستخدام أو التوزيع .

٥-٥ تعتبر المنتجات الوسطية والكم المنتج قبل التعبئة (إذا تم شراؤها بهذه الصيغة) موادا أولية عند تداولها بعد استلامها .

٥-٦ يجب تخزين كل المواد في ظروف الخزن التي يوصي بها المصنع وبطريقة منظمة تمكن من فرز الوجبات عن بعضها البعض وتمكن من تطبيق الدورة المخزنية .

٥-٧ مراقبة الكمية المنتجة وموازنة الكميات يجب أن تكون دقيقة لتفادي حدوث أية فروقات خارج الحد المسموح به .

٥-٨ يجب أن لا تجرى العمليات على منتجات مختلفة في نفس الوقت وفي نفس الموقع إلا في حالة عدم وجود محاذير أو خلط أو تلوث تقاطعي .

٥-٩ يجب حماية المواد الأولية والمنتجات في كل مراحل التصنيع من التلوث بالجراثيم أو غيرها من الملوثات .

٥-١٠ فـي حالـة تداول المواد الأولية الجافة والمنتجات تتخذ التدابير الخاصة للوقاية من إثـارة أو تـراكم الغـبار، هذا ينطبق بصورة خاصة عند التعامل مع المواد العالية التفاعل أو الحسـاسة.

١١-٥ في كل الأوقات أثناء التصنيع تكون كل المواد و حاويات الكم المنتج قبل التعبئة و الأجزاء الرئيسية من الأجهزة والمواقع معرفة باستخدام ملصقات التعريف أو باستخدام أية وسيلة تعلن هوية المنتج أو المادة مع بيان قوتها ورقم وجبتها ، هذا التعريف بالهوية يجب أن يتضمن معلومة عن مرحلة الإنتاج كذلك .

١٢-٥ يجب أن تكون الملصقات التعريفية للحاويات والأجهزة والمواقع واضحة في تفاصيلها ومميزة برمز الشركة ، بالإضافة إلى التعريف المكتوب يفضل استخدام ألوان مختلفة للإشارة إلى الحالة على سبيل المثال ، المواد المعزولة الناجحة في الفحص والمرفوضة ، كل منها بلون خاص .

١٣-٥ يجب أن تجرى الفحوص اللازمة للتأكد من أن الأنابيب وقطع الأجهزة الأخرى المستخدمة لنقل المنتجات من موقع إلى موقع آخر موصولة مع بعضها البعض بصورة صحيحة .

١٤-٥ يجب تفادي أية انحرافات عن التعليمات والطرق قدر الإمكان و إذا صادف وحدث انحراف يجب في هذه الحالة أن يقوم شخص مسئول بمشاركة من السيطرة النوعية باعتماد التغيير الحاصل وتوثيق ذلك .

١٥-٥ يجب أن يكون الدخول إلى المواقع الخاصة مقتصرا على الأشخاص المخولين فقط .

١٦-٥ يجب أن يكون من المعتاد ألا يتم إنتاج منتجات غير دوائية في مناطق تكون فيها الأجهزة مخصصة فقط لإنتاج مواد دوائية .

منع التلوث أثناء الإنتاج والتعبئة والتغليف :

17-5 يجـب الحفـاظ علـى كل المواد الأولية والمنتجات من التلوث بالجراثيم أو المواد الأخرى في كل مراحل العمل هذا الخطر الممكن حدوثه من التلوث التقاطعي يأتي مـن الإطلاق الغير مسيطر عليه من عوامل كالغبار، الغازات، الأبخرة، الرذاذ أو الأحـياء المجهرية علما بأنه ربما ينشأ من المواد الأولية والمنتجات أو مما يتراكم على الأجهزة أو ملابس المشتغلين .

٥-١٨ يجب أن لا تجرى عمليات تصنيعية لمنتجات مختلفة في نفس الوقت في نفس الموقع إلا إذا كان ذلك لا يشكل خطر من احتمال حدوث مزج أو تلوث تقاطعي ، إن أهمية هذا الخطر نسبية وتعتمد على نوع الملوث والمنتج المعرض لذلك التلوث .

الملوثـات الأكـثر خطورة تلك التي تنشأ من المواد المسببة للحساسية والمركبات الحـيوية الحاويـة علـى الأحـياء المجهرية وبعض الهرمونات والعلاج الكيماوي للسرطان ومواد أخرى شديدة التفاعل.

٥-١٩ يجـب تعريف كل المواد الأولية والحاويات والأجزاء المهمة من الأجهزة والمواقع التصـنيعية بملصـقات تعريفية أو أية وسيلة أخرى تمكن من فرز وتوضيح هوية المنـتج أو المـادة الداخلـة فـي التصنيع وقوتها ورقم وجبتها ، مع ذكر المرحلة التصنيعية التي تمر بها .

٥-٢٠ يجب تفادي التلوث التقاطعي باستخدام الوسائل الفنية أو التنظيمية فعلى سبيل المثال

أ. الإنـتاج فـي مواقع كل منها مخصص لإنتاج مادة واحدة (مثال تلك المستخدمة في إنـتاج البنسـلين واللقاحات الحية والتراكيب الحاوية على جراثيم حية وبعض المواد الحيوية الأخرى) أو من خلال حملة لإنتاج منتج معين يتبعها التنظيف المناسب ويعقبه حملة أخرى لإنتاج منتج آخر في نفس المكان و هكذا.

ب. توفير المناطق المعزولة هوائيا والمناطق التي يتم فيها ترشيح للهواء أينما كانت هناك حاجة لذلك.

ج. التقليل من خطر التلوث والذي يسببه إعادة تدوير الهواء أو إعادة دخول الهواء الغير معالج أو المعالج بطريقة غير كافية .

د. إبقـاء الملابـس الحافظة في داخل المواقع التي تحتوي على منتجات معرضة للتلوث التقاطعي

ه. استخدام طرق تطهير أو إزالة تلوث وتنظيف مناسبة وفعالة وذلك لأن التنظيف الغير فعال للأجهزة يمكن أن يؤدي إلى تلوث تقاطعي .

و. استخدام منظومة مغلقة للإنتاج .

ز. فحـص المـواد المـتراكمة على الأجهزة وتعليق الإشارات اللاصقة والتي تشير إلى نظافة الجهاز

ح. يجـب مراقـبة الوسائل المستخدمة في منع التلوث التقاطعي وفحص فعاليتها بصورة دورية وبناءاً على الطرق المتبعة لهذه الغاية .

التقييم :

٥-٢١ يجـب أن تكـون دراسات التقييم داعمة لقواعد التصنيع الجيد ويجب إجراؤها وفقا لطرق واضحة وتسجيل النتائج والاستنتاجات .

٥-٢٢ تـتخذ الخطـوات اللازمـة لبيان كفاءة الفحص الروتيني عندما يتم اعتماد طريقة تصـنيعية جديـدة أو طـريقة تحضير أخرى ، يجب أن توضح الطريقة المثبتة أنه باستخدام المواد والأجهزة المعينة يتم الحصول على ناتج ثابت في نوعيته .

٥-٢٣ يجـب إعـادة تقيـيم العملية الإنتاجية في حالة وجود تحويرات مهمة في العملية التصنيعية من الممكن أن تؤثر على نوعية المنتج وكفاءة إنتاجه .

٥-٢٤ يجب إجراء إعادة تقييم دوري لكل طرق التحضير والإنتاج وذلك لغرض التأكد من إنجاز النتائج المطلوبة

المواد الأولية :

الشراء والاستلام:

٥-٢٥ إن عملية شراء المواد الأولية تعتبر من الأمور الهامة ويتطلب إنجازها وجود كادر يمتلك القدرة والمعرفة الكافية بالمجهزين .

٥-٢٦ يجـب شراء المواد الأولية من مجهزين معتمدين ومعرفين في المواصفات الخاصة بهـذه المـواد ويفضل الشراء مباشرة من المنتج أو المصنع . من المفضل أن يعلم المصـنع أو المجهز لهذه المواد بالمواصفات التي يرغب المصنع المشتري بتوفرها فـي المواد الأولية ، ويفضل كذلك ويعتبر ذي فائدة عندما يناقش المصنع المشتري مجهـزي المواد الأولية حول نوعيتها ، أن يطلع المصنع المشتري على كل جوانب

الإنـتاج والسيطرة على المواد الأولية بضمنها التداول وبيان هوية المواد والمنتجات ومستلزمات التعبئة والتغليف والشكاوى والطرق الخاصة بالمرفوض من الإنتاج .

٥-٢٧ يجـب أن تفحص الحاويات للتأكد من سلامتها وسلامة محتوياتها ومدى مطابقة أمر الشراء مع وصل التسليم والملصقات التي تذكر هوية المادة أو المواد عند كل عملية تسـليم للمـواد الأولية. يجب التحري عن نوعية المادة في حالة اكتشاف أي ضرر أصاب الحاوية أو الحاويات كما يجب رفع تقرير بذلك إلى قسم السيطرة النوعية .

٥-٢٨ يجـب القيام بأخذ النماذج و فحصها و من ثم إطلاقها في حالة تجهيز المادة الأولية من عدة وجبات على أن تكرر هذه العملية لكل واحد من هذه الوجبات .

٥-٢٩ يجـب أن تحـدد هويـة كـل المـواد الأولية في منطقة الخزن ، يجب أن تحتوي الملصقات الخاصة بتحديد هوية المواد المعلومات التالية :

اسم المادة .

الرمز الداخلي (الخاص بالمصنع) .

٥-٣٠ رقم الوجبة مثبتا على وصل الاستلام .

وضع المادة المحتواة في العبوة :هل هي في العزل، الفحص المختبري، مطلقة أو مرفوضة.

وجـود تاريخ نفاذ مثبت أو تاريخ محدد والذي يتطلب إعادة الفحص المختبري إذا تم تجاوزه دون استخدام للمادة . في حالة استخدام الحاسوب في النظم المخزنية لا تكون كل المعلومات المذكورة أعلاه مطلوبة على ملصق تحديد الهوية .

٥-٣١ يجـب توفر طرق ومعايير نستطيع من خلالها التأكد من هوية المحتويات الموجودة فـي كل حاوية مواد أولية . يجب تشخيص الحاويات التي تم أخذ العينات منها كما يجـب عـزل المواد الداخلة إلى المخازن مباشرة بعد الاستلام أو الإنتاج إلى حين إطلاقها للاستخدام أو للتوزيع .

٥-٣٢ يجب استخدام المواد الأولية بعد أن يتم إطلاقها من قبل السيطرة النوعية وبشرط أن تكون غير نافذة المفعول عند استعمالها .

٥-٣٣ يسـمح فقط للأشخاص المخولين وبالاعتماد على طريقة عمل مكتوبة بوزن وقياس المواد الأولية .هذه الطريقة يجب أن تضمن استخدام المواد الصحيحة والموزونة أو التـي تـم قياس حجمها بدقة وأن توضع في حاويات نظيفة ومحددة هويتها بملصق تبين ما تحتويه .

٥-٣٤ يجب أن يتم التأكد من وزن أو حجم المادة التي ستستخدم في التصنيع وأن يتم تثبيت أو تسجيل هذا الوزن أو الحجم .

٥-٣٥ يجب أن تهيأ المواد الأولية الداخلة في الإنتاج على شكل مجموعة لكل وجبة إنتاجية وان تفرز على حدة مع استخدام وسيلة التعريف (ملصق تبين هوية المواد) .

عمليات التصنيع : المركبات الوسطية والكم المنتج :

التحضير.

٥-٣٦ يجب أن تتخذ الخطوات المناسبة لضمان نظافة الأجهزة والموقع وخلوه من المواد الأولية والمنتجات وتراكمات المنتج والوثائق التي لا تحتاجها العملية الإنتاجية، كل ما تقدم يجب أن يسبق العملية الإنتاجية.

٥-٣٧ يجـب أن تحفظ المواد الوسطية والكم المنتج (المشتراة بتلك الصيغة) في ظروف ملائمة وتستخدم في الإنتاج كأنها مواد أولية .

٥-٣٨ يجب تقييم العمليات التصنيعية المهمة (انظر إلى فقرة التقييم في هذا الفصل) .

٥-٣٩ يجب متابعة وتسجيل جميع عمليات السيطرة على العمليات التصنيعية التي يجب أن تشمل الرقابة على بيئة المصنع.

5-39 يجب أن تجرى الفحوص للتأكد من أن الأنابيب والأجزاء الأخرى من الأجهزة التي تستخدم لنقل المنتجات من موقع إلى آخر مرتبطة ببعضها بالطريقة الصحيحة .

٥-٤٠ يجب التحقيق وتسجيل أي انحراف واضح عن الناتج المتوقع .

مواد التعبئة والتغليف ويشمل ذلك الملصقات التعريفية .

٥-٤١ يجب إعطاء عملية الشراء والتداول والسيطرة على مواد التعبئة والتغليف المطبوعة وغيرها نفس الأهمية التي تعطى للمواد الأولية .

٥-٤٢ يجـب الاهـتمام بصورة خاصة بمواد التعبئة والتغليف المطبوعة . يجب أن يوفر المخزن الأمين والذي لا يدخله إلا المخولين بذلك . يجب خزن الملصقات التعريفية ومـواد التعبئة والتغليف التي يمكن أن تنفرط في حاويات مخصصة ومغلقة لتفادي احتمال الخلط .

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

٥-٤٣ يجـب إعطـاء رمـز معين أو إشارة تعريفية لكل وجبة من مواد التعبئة والتغليف المطبوعة .

٥-٤٤ يجـب التخلص من مواد التعبئة والتغليف التي لا تستخدم إذا أصبحت غير صالحة للاستعمال بعد تغييرها واعتماد شكل جديد مطبوع بطريقة مختلفة .

عمليات التعبئة والتغليف :

٥-٤٥ عـندما يـتم التحضير لبرنامج عمليات التعبئة والتغليف يجب أن يتم التركيز على التقليل من التلوث التقاطعي أو الخلط بين الوجبات . ويجب أن لا تتم عمليات التعبئة والتغليف لمنتجات مختلفة في نفس الموقع إلا إذا كان هناك عزل واضح ما بين هذه العمليات .

٥-٤٦ قـبل الـبدء بالتعبـئة والتغليف يجب أن تتخذ الخطوات المناسبة لتنظيف ونقل كل المنتجات والمواد والوثائق المستخدمة في الدورة الإنتاجية السابقة وهذا يشمل موقع العمـل وخطوط التعبئة وأجهزة الطبع أو الأجهزة الأخرى . هذا الإجراء في تنظيم الخـط الإنتاجـي لغرض التعبئة يجب أن يكون وفقا لسياق فحص على شكل قائمة مدرج فيها كل الخطوات اللازمة .

٥-٤٧ يجـب أن تعلق المعلومات الخاصة باسم المنتج و رقم الوجبة المنتجة على كل خط من خطوط التعبئة.

٥-٤٨ يجـب أن يـتخذ التدبير الخاص بفحص المنتجات ومواد تعبئتها عند تسليمها لقسم التعبئة وذلك الفحص يشمل نوعها ، كميتها وملاءمتها للتعليمات الخاصة بالتعبئة .

٥-٤٩ يجب التأكد من نظافة حاويات التعبئة قبل الشروع بالتعبئة ويجب الانتباه إلى مسألة تفادي وجود مواد ملوثة كبقايا الزجاج والأجسام المعدنية الصغيرة .

٥-٥٠ في الدورة الاعتيادية للتعبئة يجب أن تتم عملية التعبئة والإغلاق ويعقبها مباشرة إضافة الملصق التعريفية ، وإذا لم تكن هذه هي الحالة المطبقة يجب استخدام طرق تساعد على التأكد من عدم حدوث خلط بين وجبات مختلفة أو عدم وضع الملصقات الخاصة بأحد المنتجات على عبوات منتجات أخرى .

٥-٥١ الإجراء الصحيح لأي عملية طباعة (على سبيل المثال طباعة الرقم الرمزي للوجبة وتاريخ النفاذ) والتي تتم بصورة منفصلة أو أثناء عملية التعبئة ومن الواجب فحصها وتسجيلها في الحالة التي تفرض فيها الطباعة بشكل يدوي يجب أن يتم الفحص وإعادته باستمرار بصورة دورية .

٥-٥٢ يجب أن يركز الانتباه عند استخدام الملصقات التعريفية والتي تكون بشكل قطع والطباعة المصاحبة لها خارج الخط الإنتاجي . يفضل استخدام الملصقات التعريفية والمجهزة بشكل بكرات لتجاوز الخلط الذي يمكن أن يحدث مع الملصقات التي تجهز بشكل قطع .

٥-٥٣ يجب الانتباه ومتابعة الأجهزة الإلكترونية المسئولة عن قراءة الرموز وكذلك العدادات الخاصة بالملصقات التعريفية ومراقبة انسيابية عملها .

٥-٥٤ يجب أن تكون المعلومات المطبوعة على العبوات واضحة المعالم ومقاومة للمسح .

٥-٥٥ مراقبة الخط الإنتاجي أثناء التعبئة يجب أن يتضمن التحري 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 :

يجـب عدم إرجاع النماذج (التي تلتقط لأغراض الفحص) إلى الخط الإنتاجي مرة أخرى

٥-٥٦ فـي حالة وجود عارض غير معتاد في الخط الإنتاجي يستطيع الكادر المخول فقط الاسـتمرار فـي العملـية الإنتاجـية بعد فحص وتدقيق ومن ثم الموافقة ، في هذه الحالات يجب كتابة التقرير المناسب للحدث .

٥-٥٧ فـي حالـة وجـود فارق غير اعتيادي بين كمية المنتج قبل التعبئة ومواد التعبئة والتغلـيف ومـا تمت تعبئته يجب التحقيق في مثل هذه الحالة ولكتشاف السبب قبل إطلاق المنتج .

5-58 يجـب إتلاف الفائض من مواد التعبئة والتغليف والتي تحمل رقم الوجبة التي انتهت تعبئـتها ويسـجل هذا الإتلاف ، ويجب توفير سياق مكتوب لكيفية إرجاع الفائض الغير حاوي على رقم الوجبة إلى المخازن مرة أخرى .

المنتجات النهائية :

٥-٥٩ يجب عزل المنتجات النهائية بعد إطلاقها بشكل نهائي وحسب ما قد ثبته المصنع من إجراءات .

٥-٦٠ إن تقيـيم المنـتجات النهائـية والتوثـيق المصاحب لها والذي هو أحد الإجراءات الضـرورية قـبل إطلاق المنتج قد تم وصفه في الفصل السادس المتعلق بالسيطرة النوعية .

٥-٦١ بعد إطلاق المنتج يجب خزنه تحت ظروف يقرها المصنع .

المواد المرفوضة المعاد استخدامها والمرجعة :

٥-٦٢ القيام بتأشير المواد الأولية المرفوضة والمنتجات الفاشلة تأشيرا واضحا ومميزا قبل نقلها إلى مواقع منعزلة .في مثل هذه الحالة يقوم المصنع بإرجاع المواد الأولية إلى

مجهـزها أما المنتجات الفاشلة فتعاد إلى الدورة الإنتاجية أو يجري إتلافها. في كل الأحوال يجب اتخاذ الإجراء المناسب واعتماده وتسجيله من قبل الكادر المخول .

٥-٦٣ تكون عملية إعادة المنتج إلى الدورة الإنتاجية حالة استثنائية ، ويتم تخويلها في حالة عـدم تأثـر نوعية المنتج وإذا كانت الخصائص المثبتة غير متأثرة ومطابقة للسياق المصنعي المعتمد ومن الطبيعي أن لا يشكل الإجراء المتخذ أي خطورة على جودة المنـتج ، فـي هـذه الحالـة يجب تسجيل ما تم من عملية إعادة إنتاج في الوثائق المصاحبة للمنتج .

٥-٦٤ فـي حالة التمكن من إصلاح جزء أو كل من الوجبات المعادة إلى التصنيع يجب أن تكـون هذه الوجبات أو أجزائها مطابقة للنوعية المطلوبة و يمكن إدماجها في وجبة لاحقـة مـن نفس المنتج في مرحلة معينة من مراحل التصنيع على أن يكون ذلك معتمدا من قبل الشخص المخول .

وإعادة التصنيع هذه يجب أن تجرى طبقا لسياق محدد بعد تقييم المحاذير وبضمنها أي تأثـير ممكن قد يشمل ذلك تاريخ النفاذ . يجب أن تسجل هذه الحالة في الوثائق ذات العلاقة .

٥-٦٥ يأخذ قسم السيطرة النوعية في اعتباره الحاجة إلى إجراء فحوص مضافة لأي منتج أعيد إلى التصنيع أو الوجبة التي أدمج فيها المنتج المستصلح .

٥-٦٦ كـل المنتجات المرجعة من الأسواق والتي كانت قد خرجت من المراقبة المصنعية يجب أن تتلف إلا في حالة كون جودتها مطابقة للمعايير المصنعية دون أدنى شك . فـي الحالـة الأخيرة يتم النظر في إعادة بيع الوجبة المرجعة بعد إدماجها مع وجبة لاحقـة بعد أن تفحص وتختبر بصورة دقيقة من قبل السيطرة النوعية ووفق سياق موثـق ، وفـي هذه الحالة تؤخذ مجموعة من العوامل في الاعتبار وتشمل ظروف إنتاج الوجبة وتاريخها والزمن الذي مر قبل أن يعاد طرحها . في حالة الشك بجودة مـثل هـذه الوجـبات أو فـي صـلاحيتها للطرح في الأسواق يجب عدم التوجه باسـتخدامها على الرغم من كون إعادة تصنيعها لاستغلال المادة الفعالة قد تم . في هذه الحالة فإن أي إجراء يجب تسجيله أو توثيقه .

الفصل السادس

السيطرة النوعية :

المبدأ .
أمور عامة .
الممارسة الجيدة للفحوص المختبرية .
التوثيق .
أخذ النماذج .
الفحص المختبري .

(6)السيطرة النوعية :

المبادئ :

السيطرة النوعية هي كل ما يتعلق بأخذ النماذج والمواصفات والفحص المختبري وكذلك التنظيم والتوثيق وطرق الإطلاق والتي تضمن أن كل الفحوص المطلوبة سيتم إجرائها وأن كل المواد الأولية والمنتجات النهائية لن تطلق للبيع أو التجهيز حتى يتم التأكد من أن جودة المنتج قد ثبت نجاحها .

إن السيطرة النوعية لا تتعلق فقط بالإجراءات المختبرية لكنها تشترك في كل القرارات الخاصة بنوعية المنتج .إن استقلالية السيطرة النوعية عن الإنتاج يعتبر بحد ذاته أمرا أساسيا لعمليات أو إجراءات هذا القسم .

أمور عامة :

٦-١ لابـد من وجود قسم للسيطرة النوعية في أي مصنع مرخص للتصنيع . هذا القسم يجـب أن يكـون مفصولا عن باقي الأقسام وتحت إشراف شخص ذو كفاءة وخبرة ودرايـة ويكون مشرفا على مختبر واحد أو أكثر يجب أن تتوفر كافة أنواع الإسناد وذلك لأجل أن تكون كل إجراءات السيطرة النوعية مؤثرة وتجرى بكفاءة .

٦-٢ إن الواجبات الأساسية لمسئول قسم السيطرة النوعية قد لخصت في الفصل الثاني .

إن قسـم السيطرة النوعية سيكون مسئولا أيضا عن فعاليات أخرى تشمل واجبات السيطرة النوعية في تأسيس وتقييم وتطبيق كل طرق السيطرة النوعية وحفظ نماذج مرجعية من المواد الأولية والمنتجات النهائية .

مـن واجـبات قسـم السيطرة النوعية أيضا التأكد من استخدام الملصقات التعريفية الصـحيحة علـى حاويـات المواد الأولية والمنتجات والرقابة على ثباتية المنتجات والمشـاركة فـي التحقـيق فـي الشـكاوي الخاصة بنوعية المنتج الخ .. كل هذه الإجراءات يجب أن تتم وفق طرق مكتوبة .

٦-٣ إن تقيـيم المنـتج النهائي يجب أن يأخذ في اعتباره كل العوامل ذات العلاقة والتي تتضـمن ظـروف الإنتاج ونتائج الفحوص التي تجرى للمنتج أثناء مراحل تصنيعه ومـراجعة الوثـائق الخاصـة بالتصـنيع (ويضمنها التعبئة والتغليف) ومطابقة

المنـتجات النهائـية للمواصفات مع الفحص النهائي الذي يجرى على عبوة المنتج النهائية .

٦-٤ يجـب أن يتمتع كادر السيطرة النوعية بتخويل الدخول إلى مواقع الإنتاج لأغراض أخذ النماذج والتحقيق.

الممارسة الجيدة في مختبر السيطرة النوعية :

٦-٥ يجب أن تكون مواقع مختبر السيطرة وأجهزته مطابقة للمستلزمات العامة والخاصة لما قد استعرض عن مواقع السيطرة النوعية في الفصل الثالث .

٦-٦ يجـب أن تكـون مواقع العاملين والأجهزة في المختبرات مناسبة لما تتطلبه طبيعة ومسـتوى العمليات التصنيعية. إن استخدام مختبرات خارجية يعتبر مقبولا على أن يثبت ذلك في سجلات السيطرة النوعية .

التوثيق :

٦-٧ يجب أن يتم التوثيق في المختبر استنادا إلى المبادئ التي ذكرت في الفصل الرابع . قسـط كبير من هذا التوثيق يتعامل مع ممارسات السيطرة النوعية. يجب أن تتوفر في قسم السيطرة النوعية التفاصيل المدرجة أدناه.

المواصفات .

التقارير الخاصة بمتابعة البيئة

طرق أخذ النماذج.

تقييم سجلات الطرق الإختبارية أينما طبقت .

الطرق وسجلات تعيير الأجهزة وإدارتها

طرق الاختبار والسجلات (تشمل أوراق العمل التحليلي أو سجل ملاحظات المختبر)

٦-٨ يجب الاحتفاظ بكل وثائق السيطرة النوعية الخاصة بسجل الوجبة وذلك حسب ما تم التوجيه بشأنه من قبل وزارة الصحة .

٦-٩ يكـون من المناسب أن تحفظ السجلات بوضع يسمح لعملية التقييم التي تشمل على سبيل المثال نتائج التحاليل و كمية المنتج ووسائل المراقبة على البيئة .

٦-١٠ بالإضافة للمعلومات الموجودة في سجل الوجبة يجب الاحتفاظ كذلك بكل المعلومات الرقمية الموجودة على سبيل المثال في القيود العائدة إلى المختبر و سجلاته.

أخذ النماذج :

٦-١١ يجب أن تتم عملية أخذ النماذج حسبما ثبت من طرق مكتوبة تصف :

٦-١٢ طريقة أخذ النموذج أو العينة .

٦-١٣ 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 .

فحص العبوات التي أخذت كنماذج أو عينات.

أي تحذيـرات (التي يجب الانتباه إلى وجودها) خاصة بما يتعلق بطريقة أخذ العيـنة أو الـنموذج في حالات يكون فيها النموذج معقما أو يتكون من مواد حساسة.

ظروف الخزن .

تعليمات تنظيف وخزن وسائل أو أجهزة أخذ النماذج.

٦-١٤ يجـب أن تمـثل النماذج وجبة المواد الأولية أو وجبة المنتج التي استلت منها. أما الـنماذج الأخرى فتؤخذ من أكثر المراحل عبئا من مراحل الدورة الإنتاجية (سوءا كان ذلك في بدايتها أو نهايتها) .

٦-١٥ يجـب أن تكـون عبوة النموذج معرفة بملصق تحمل اسم المحتويات ورقم الوجبة وتاريخ أخذ النموذج والحاويات التي استلت منها .

٦-١٦ تحفـظ الـنماذج المرجعية من كل وجبة منتجات نهائية لمدة زمنية تنتهي بعد سنة واحدة من نهاية تاريخ النفاذ أو ما تقرره وزارة الصحة .

يتم حفظ المنتجات النهائية في عبواتها وتخزن تحت الظروف المطلوبة ، يجب حفظ نماذج المواد الأولية (والتي لا تشمل السوائل والغازات والماء) لمدة زمنية تنتهي بعـد سـنة واحـدة من نهاية تاريخ الإنتاج أو ما تقرره وزارة الصحة آخذين في

الاعتـبار مـا تسـمح به ثباتية هذه المواد مما يعني أنه في حالة كون مدة الثباتية قصيرة سيؤدي إلى تعيين وقت أقصر للاحتفاظ بالنماذج .

تكـون كمـية النماذج التي تمثل المواد الأولية والمنتج النهائي كافية لإجراء إعادة فحص مختبري كامل في حالة الحاجة .

الفحص المختبري :

٦-١٧ يجـب تقييم طرق التحليل المختبرية . كل إجراءات الفحص المختبرية المذكورة في إضبارة التسجيل والمقدمة إلى وزارة الصحة يجب أن تنفذ حسب الطريقة المعتمدة .

٦-١٨ يجـب تسـجيل النتائج و التأكد من أنها ثابتة على الدوام كما يجب التأكد من صحة الحسابات .

٦-١٩ يجب تسجيل الفحوص مع التأكد من شمولها على المعلومات التالية:

اسم المادة أو المنتج والشكل الصيدلاني أينما ورد.

رقم الوجبة واسم المصنع أو المجهز.

مصادر المعلومات التي اعتمدت في وضع المواصفات وطرق الفحص.

نـتائج الفحـوص متضمنة الملاحظات والحسابات مع تثبيت المعلومات الواردة في شهادات التحليل.

تواريخ الفحص.

تواقيع الأشخاص الذين قاموا بالفحص.

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

٦-٢٠ يجب تنفيذ كل عمليات الرقابة وبضمنها تلك التي قام بها كوادر الإنتاج أثناء الدورة الإنتاجية وحسب الطرق المعتمدة من قبل السيطرة النوعية مع تسجيل النتائج .

٦-٢١ يجب إضفاء أهمية خاصة لنوعية الكواشف المختبرية والأواني المستخدمة في قياس الأحجـام والمحالـيل المختبرية والمواد القياسية وأطباق الأوساط الزرعية . يجب تهيئة كل ما ذكر حسب طرق مكتوبة .

٦-٢٢ يجـب كـتابة تاريخ التحضير مع توقيع الشخص المحضر لكل الكواشف المختبرية التي في النية استخدامها لفترة طويلة . يجب تثبيت تاريخ النفاذ على أوعية الكواشف

المختـبرية القلفـة والأوساط الزرعية مع ذكر ظروف ومتطلبات الخزن الخاصة . بالإضـافة لما تقدم تتخذ الخطوات المطلوبة بالنسبة للمحاليل الحجمية وتشمل تثبيت التاريخ الأخير الذي تم فيه تعيير هذه المحاليل مع ذكر آخر قيمة رياضية كان قد تم استخدامها.

٦-٢٣ يجب أن يؤشر على الحاويات الخاصة بالكواشف والمحاليل القياسية تاريخ استلامها ، كمـا يجـب تثبيت تعليمات الاستخدام والخزن لهذه المواد .من الملزم في بعض الأحيان أن يتم إجراء فحص أو فحوص مختبرية للتأكد من نوعية هذه المحاليل قبل استخدامها .

٦-٢٤ يجـب عـزل الحـيوانات المختبرية المستخدمة في اختبار المكونات أو المواد أو المنتجات قبل استخدامها ، كما يجب متابعتها وفحصها للتأكد من ملاءمتها للاستخدام المطلوب . كما يجب التأكد من نوعيتها وتسجيل تواريخ استخدامها .

الفصل السابع

الشكاوي وإعادة المنتج :

المبدأ .

الشكاوي .

الإعادات .

(7) **الشكاوي وإعادة المنتج :**

المبدأ :

يجـب مـراجعة (وحسب طرق مكتوبة) كل الشكاوي والمعلومات الأخرى ذات العلاقة بالمنتجات التي تكون عرضة للتلف .

يجب الاستعداد للحالات الطارئة من خلال وضع نظام مصمم لإعادة كل المنتجات المشكوك في نوعيتها من الأسواق وبصورة سريعة .

الشكاوي :

٧-١ يجـب تكلـيف أحـد الكوادر في المصنع لتحمل مسئولية الشكاوي وتحديد الوسائل المطلوبة للتعامل مع هذه الحالات ويجب توفير نخبة من العاملين لمساعدته . إذا لم يكـن المدير الفني الأقدم يحمل هذه المسئولية يجب إعلامه بما يطرأ من شكوى أو تحقيق أو استعادة منتج .

٧-٢ يجـب أن توجد طرق مكتوبة عن كيفية التعامل أو اتخاذ الموقف المناسب في حالة الحاجة لاستعادة منتج تالف من السوق نتيجة شكوى بها الخصوص .

٧-٣ يجـب أن تسـجل كـل الشكاوي الخاصة بمنتج تالف مع ذكر التفاصيل التي يجب التحقـيق فـيها بدقة. من المعتاد أن يكون الشخص المسئول على السيطرة النوعية مشتركا بصورة كاملة في دراسة مثل هذه المشاكل .

٧-٤ في حالة الشك بوجود عارض في نوعية المنتج في وجبة ما يجب الأخذ في الاعتبار فحص الوجبات الأخرى للتأكد من خلوها من ذلك العارض . وعلى وجه الخصوص تفحـص الوجـبات التي تحتوي على جزء أو كل من وجبة كانت قد أعيد تصنيعها لسبب أو عارض ما في نوعيتها .

٧-٥ كـل القـرارات والإجـراءات المتخذة نتيجة لشكوى معينة يجب تسجيلها ومعرفة علئديتها لأي من الوجبات.

٧-٦ يجـب تنفيذ مراجعة دورية لسجلات الشكاوي لالتقاط الحالات الخاصة أو المشاكل المتكررة والتي تحتاج الانتباه واحتمال القيام باستدعاء منتجات مسوقة .

٧-٧ يجب إعلام وزارة الصحة إذا كان المصنع بصدد القيام بإجراء معين في حالة وجود عارض في عملية التصنيع أو في حالة تلف المنتج أو أية مشاكل في نوعية وجودة المنتج .

الإعادات :

٨-٧ يجب تخويل أحد الكوادر في المصنع لتحمل مسئولية إجراء وتنسيق إعادة منتج من السـوق ويجـب تعييـن بعض العاملين لمساعدته للقيام بكل ما تتطلبه الإعادة من إجـراءات مسـتعجلة ويجـب أن يكون المسئول عن هذه الفعالية مستقلا عن القسم الخـاص بالمبيعات أو التسويق . يجب إعلام المدير الفني الأقدم عن كل ما يجري في مسألة إعادة المنتج .

٩-٧ يجب أن تكون هناك طرق مكتوبة لتنظيم إعادة المنتج وأن يعاد النظر فيها وتعديلها عندما تكون هناك حاجة لذلك .

١٠-٧ يجب أن تكون طريقة إعادة المنتج قابلة للتطبيق بسرعة وفي كل الأوقات .

١١-٧ يجب أن يتم إعلام وزارة الصحة في دولة الإمارات العربية وكل السلطات المسئولة في البلدان التي تم فيها توزيع المنتجات وأن يكون ذلك الإجراء سريعا إذا كان هناك شك في وجود عارض في تلك المنتجات .

١٢-٧ يجـب أن تكـون سـجلات الـتوزيع فـي متناول الشخص أو الأشخاص المكلفين بإجـراءات الإعـادة ويجب أن يكون ذلك السجل حاويا على المعلومات الكافية عن شـركات الـتوزيع أو الزبائن الذين يتم التعامل معهم بصورة مباشرة (مع العناوين وأرقـام الهـاتف والفاكس في أوقات العمل وخارجه والوجبات والكميات المسلمة) وهذا يشمل ما قد سوق من هذه المنتجات والعينات الطبية .

١٣-٧ يجـب أن يتم التحقق من هوية المنتجات المعادة مع خزنها بصورة منفردة في موقع مأمون بانتظار القرار في مصير هذه المنتجات .

١٤-٧ يجب تسجيل كل ما يطرأ في عملية الإعادة وبضمنها معرفة الفروق بين كمية ما قد سوق وما تمت إعادته .

١٥-٧ يجب تقييم مدى فعالية الإجراءات المتخذة لإعادة المنتجات بين وقت وآخر .

الفصل الثامن

التفتيش الذاتي

المبدأ :

(8) التفتيش الذاتي :

المبدأ :

يمـارس التفتيش الذاتي لغرض مراقبة مدى التطبيق والالتزام بقواعد التصنيع الجيد ومبادئه لكي يتم اقتراح ما هو مطلوب من إجراءات تصحيحية .

٨-١ تـتم الـرقابة الدوريـة علـى أمور العاملين والموقع والأجهزة والتوثيق والإنتاج والسـيطرة النوعية وتوزيع المنتجات الطبية والإجراءات الخاصة بالشكاوي وإعادة المنتج ، يستخدم برنامج متفق عليه لأجل تثبيت مطابقتها لمبادئ التوكيد النوعي .

٨-٢ يجـب إجـراء التفتيش الذاتي بطريقة مستقلة وتفصيلية من قبل شخص أو أشخاص مخولين من قبل المصنع. من المفيد أيضا أن يقوم خبراء من خارج المصنع بعملية تفتيش مستقلة.

٨-٣ يجب تسجيل كل ممارسات التفتيش الذاتي. يجب أن تحتوي التقارير كل المشاهدات التـي لوحظـت أثـناء عملـية التفتـيش مع كل الاقتراحات الخاصة بالإجراءات التصـحيحية كمـا و يجب تسجيل كل الإجراءات التي تم اتخاذها بعد إجراء عملية التفتيش الذاتي .

الملحق رقم (1) تصنيع المنتجات الطبية المعقمة

هـذا الملحـق يحـتوي على أحدث الإرشادات الأوروبية عن قواعد التصنيع الجيد للمنتجات الطبية المعقمة .وهذه الإرشادات تحل محل الجزء التاسع من قواعد التصنيع الجـيد لدولـة الإمـارات العربية المتحدة لعام 1997 بالإضافة إلى الدليل العام عن السيطرة البيئية والمقاييس يحتوي هذا الملحق على :

تقنية العزل .

تقنية النفخ / التعبئة / الغلق المحكم .

المنتجات النهائية والمعقمة .

التحضير المعقم .

الكادر التصنيعي .

الأجهزة .

التطهير .

العملية الإنتاجية .

التعقيم بالحرارة .

التعقيم بالحرارة الرطبة .

التعقيم بالحرارة الجافة .

التعقيم بالإشعاع .

التعقيم باستخدام غاز أوكسيد الإثيلين .

التعقيم بالترشيح .

الخطوات الأخيرة للمنتجات المعقمة .

السيطرة النوعية .

الملحق رقم (1) تصنيع المنتجات الطبية المعقمة :

المبدأ :

هـناك متطلـبات خاصـة لتصنيع المنتجات الطبية المعقمة وذلك لتقليل احتمالات التلوث الجرثومي أو التلوث بالجزيئات الدقيقة والبايروجين . إن تطبيق هذه المتطلبات يعتمد على مهارة وتدريب وطرق التعامل التي يتبعها الكادر المصنع .

إن التوكـيد النوعـي يعتبر بحد ذاته مهماً وهذا النوع من التصنيع يجب أن يجرى وفـق طـرق مقـيمة ودقيقة التنفيذ في التحضير والسيافات. إن الاعتماد على تحقيق العقامة وأية مواصفات نوعية يجب أن لا يتمثل فقط في اختبار المنتج النهائي بل يجب أن يشمل كل مراحل الإنتاج .

ملاحظة :

إن هـذا الدلـيل لا يقدم طرق مفصلة للتأكد من أن الهواء خال من الدقائق والجراثـيم وهـذا ينطبق أيضا على السطوح وفي هذا الصدد فلقد أشير إلى مراجع مثل المواصفات القياسية الدولية .

الأمور العامة :

١-١ يجـب إجراء عملية تصنيع المنتجات المعقمة في مواقع معقمة يتم الدخول إليها من قـبل الكادر المنتج من خلال مناطق عزل مغلقة هوائيا ، وهذا يشمل أيضا عملية إدخال المواد إلى تلك المواقع .

يجب أن تتصف المواقع المعقمة بدرجة عالية من النظافة حيث يتم تهويتها بإدخال الهواء خلال مجموعة من المرشحات عالية الكفاءة .

٢-١ إن كافـة عمليات التحضير للمواد وتحضير المنتج وتعبئته وتعقيمه يجب أن تجرى في حجرات منفصلة داخل الموقع المعقم .

٣-١ إن المواقـع المعقمة التي يتم فيها إنتاج المنتجات المعقمة يجب أن تصنف حسب ما تقتضيه مواصفات البيئة. إن كل عملية من عمليات التصنيع تحتاج إلى درجة نظافة بيئية معينة وذلك للتقليل من احتمالات التلوث الجزيئي والجرثومي للمنتج أو للمواد التـي يـتم تداولها داخل ذلك الموقع . ولأجل تطبيق الظروف المطلوبة تصمم هذه

المواقـع بطريقة تؤمن وجود الدرجة المطلوبة في نظافة الهواء الواصل إلى الموقع المهيأ للإنتاج ويضمنه الأجهزة المهيأة للعمل بوجود الكادر المصنع .

للقيام بتصنيع المنتجات الطبية المعقمة هناك 4 درجات لعقامة و نظافة الموقع :

الدرجة (أ) وتطلق على المنطقة التي تجرى فيها العمليات ذات الطبيعة التعرضـية العالـية علـى سبيل المثال منطقة التعبئة والأمبولات والقناني الزجاجية المفتوحة والوصلات المعقمة ، ولمجابهة مثل هذه الظـروف فلقـد اسـتخدمت منظومات أو كابينات ذات تيار هوائي معـزول ، هذه المنظومات توفر تيارا هوائيا معقما بسرعة منتظمة 0.45 متر/ ثانية ± 20% في موقع العمل .

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

الدرجـتان (ج ، د) تطلـق على المناطق النظيفة التي تجرى فيها مراحل أقل تعرضا للتلوث أثناء تصنيع المنتجات المعقمة .

الجدول التالي يوضح التصنيف الذي يعتمد على كمية الجزيئات الدقيقة المصاحبة للهواء في المناطق ذات الدرجات المختلفة والمذكورة سلفا .

أعلـى مـا يسـمح به من الجزئيات الدقيقة المصاحبة للهواء في المتر المكعب الواحد

5 um	0.5 um	5 um	0.5 um	الدرجـــة	
مـوقـع سـاكن		مـوقـع فعـال			
0	3500	0	3500	100 M 3.5 ISO 5	أ
0	3500	2000	350 000		ب
				10 000 M 5.5 ISO 7	ج
2000	350 000	2000	3500000		
				100 000 M 6.5 ISO 8	د
20 000	350 000	ج	ج		

الموقع الفعال : الموقع أثناء التصنيع.

الموقع الساكن : الموقع قبل التصنيع

ملاحظات :

أ) لغـرض الوصـول إلى درجات الهواء (أ) ، (ب) ، (ج) يجب أن تكون تغـيرات الهواء متعلقة بحجم الحجرة والأجهزة والكادر التصنيعي الموجود. يجب أن تزود منظومة الهواء بالمرشحات المناسبة مثل HEPA للدرجات (أ) ، (ب) ، (ج) .

ب) إن المواصـفة المعطـاة إلـى أعلى ما هو مسموح به من جزيئات دقيقة في الموقـع السـاكن يـتلاءم مـع ما أوصت به وكالة الغذاء والدواء الأمريكية في مواصفتها المرقمة 209 E ومواصفة المنظمة الدولية للمقاييس ISO وهي كالتالي

الدرجات (أ ،ب) يعبر عنها بواحد من الرموز	100 , M3.5 , ISO 5
والدرجة (ج) يعبر عنها بواحد من الرموز	10 000 , M5.5 , ISO7
والدرجة (د) يعبر عنها بواحد من الرموز	100 000 , M6.5 , ISO8

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

الصنف	أمـثلة عن العمليات التي تجرى على المنتجات المعقمة	أمـثلة عـن عملـيات تحضـير المستحضرات الخالية من الجراثيم
أ	تعبئة المنتجات عندما تكون معرضة بصورة غير اعتيادية للتلوث	التحضـير الخالـي من الجراثيم والتعبئة
ب	تحضـير السـوائل عـندما تتعرض بصـورة غير اعتيادية للتلوث و هذا يشمل تعبئة المنتجات	تحضير المحاليل التي سترشح
ج	تحضير المحاليل ومكونات التعبئة اللاحقة	تداول المكونات قبل عملية الغسل

حالـة الجزيئات الدقيقة المذكورة في الجدول السابق (ص 77) في الموقع الساكن يجب أن تتحقق بعد عملية تنظيف وتطهير تجرى في غضون 15-20 دقيقة .

يجـب أن تـتحقق المواصفة الخاصة بالجزيئات الدقيقة درجة (أ) المذكورة في الموقع الساكن المحيط بالمنتج عندما يكون متعرضا بصورة مفتوحة . من المسـلم به أن تحقيق هذه المواصفة لا يمكن أن يتم وذلك لاحتمالية تكوين جزئيات أو رذاذ من المنتج نفسه .

٤-١ يجـب أن تسـتمر الـرقابة على هذه المواقع عندما تكون في حالة التصنيع وذلك للسيطرة على درجات النظافة حيث تكون الجزئيات الدقيقة مؤشرا لها .

١-٥ يجـب أن تكـون الرقابة مستمرة في العمليات التي تجرى في مناطق مطهرة وأن يكـون ذلـك باسـتخدام الأطباق الزرعية المستقبلة للجزئيات المتطايرة وباستخدام طـريقة جمـع العينات من الهواء وكذلك النماذج التي تجمع بواسطة المسحات التي تجمـع 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 الوجـبة لإطلاقهـا من عدمه . بالإضافة إلى ما تقدم يجب فحص السطوح والكادر التصنيعي بعد كل عملية تصنيع .

<u>الحدود المقبولة للتلوث الجرثومي</u>*

الدرجة	نموذج الهواء CFU/ m 3	الأطباق المعرضة للهواء (90 mm) (CFU/4hr(b)	الإطباق المعرضة للاتصال المباشر (55mm) CFU/plate**	أثر تعريض القفازات (5أصابع) CFU/glove
أ	<1	<1	<1	<1
ب	10	5	5	5
ج	100	50	25	0
د	200	100	50	0

*هذه القيم تمثل المعدل الوسطي.

**الأطباق المعرضة لبيئة الموقع لمدة تقل عن4 ساعات .

١-٦ يجـب أن تهيـئ الاسـتعدادات المناسـبة و يتم اتخاذ القرار السريع عند الكشف المخـبري عـن الجزيئات الدقيقة والجراثيم إذا تجاوزت الأخيرة الحد المسموح به حيث يجب أن يتوفر سياق عملي لتصحيح الوضع .

<u>التقنية المستخدمة في فصل المواقع المعقمة :</u>

١-٧ إن استخدام التقنية الصحيحة في فصل المواقع المعقمة يهدف إلى تقنين تدخل العامل البشـري فـي مواقـع التصنيع مما يؤدي إلى انخفاض واضح في احتمال التلوث

الجرثومي في المنتجات المصنعة في ظروف معقمة ، هناك أكثر من تصميم مناسب لوسائل الفصل والانتقال .

إن الموقـع المفصـول والبيئة المحيطة يجب أن يصمما بطريقة تساعد على توفير النوعـية المطلوبـة من الهواء. يجب أن تنشأ الفواصل من مواد مختلفة غير قابلة للـتلف والتسريب . إن وسائل الانتقال تختلف فهناك تصميم بمدخل واحد إلى آخر بمدخلين أو إلى منظومات مغلقة وبظروف ووسائل إنتاج معقمة .

إن انتقال المواد من و إلى الوحدة الإنتاجية يشكل أهم أسباب ومصادر التلوث .

إن الموقع المفصول يكون معرضا للمتغيرات ذات التأثير الكبير آخذين في الاعتبار أن الحاجة تنتفي إلى الكابينات ذات التهوية الموجهة .

إن صـنف الهواء الضروري للبيئة المحيطة يعتمد على تصميم الموقع المفصول و اسـتخداماته. يجب أن يكون الموقع تحت الرقابة كما يجب أن تكون درجة العقامة من الدرجة د على أقل تقدير.

٨-١ إن اسـتخدام المواقـع المفصـولة يتم عادة بعد التقييم المناسب لها . يجب أن يأخذ التقيـيم فـي حسـابانه كل العناصر المؤثرة على سبيل المثال نوعية الهواء داخل وخـارج الموقـع المفصول وكذلك تعقيم الموقع المفصول وعملية الانتقال من وإلى الموقع و كفاءة طريقة الفصل .

٩-١ يجـب إجراء الرقابة بصورة روتينية وهذا يشمل اختبار التسرب الممكن حدوثه في الموقع المفصول واستخدام المنظومة التي يمكن إجراء العمل فيها عن طريق فتحات تسـمح باستخدام اليدين بعد وضع القفازات و تمتد اليدين بمساعدة وصلة تمكن من العمل داخل الصندوق الذي يكون شفافا عادة.

<u>تقنية النفخ / التعبئة / الغلق المحكم :</u>

١٠-١ وهـذه عبارة عن وحدات طورت لإتمام إنتاج حاويات من جسيمات بلاستيكية تملأ ومـن ثم تختم في آن واحد بواسطة جهاز أوتوماتيكي ، إن أجهزة النفخ / التعبئة / الغلـق المحكم والمستخدمة في الإنتاج المعقم مجهزة بحمام هواء من الدرجة (أ) والـذي 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 المقـبولة فقـط في الوضع الخالي من أي إنتاج ومع الحدود المقبولة فقط في حالة الإنتاج .

يجب أن يستخدم جهاز النفخ / التعبئة / الغلق المحكم في إنتاج المنتجات التي تكون معقمة في صيغتها النهائية وأن يتم نصبه على الأقل في بيئة من الدرجة (د) .

يجـب أن يركـز الانتـباه على الأمور المدونة أدناه في حالة استخدام هذه التقنية الخاصة :

تصميم الأجهزة وتحديد النوعية والتقييم والفائدة الجلى في النظافة والتعقيم في المواقع التي تتطلب توفر هذه المقومات وبيئة الغرفة النظيفة حيث تتواجد الأجهزة .

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

<u>المنتجات المعقمة :</u>

١١-١ يجـب إجراء التحاضير لأكثر المننتوجات في موقع من درجة (د) وذلك لغرض التقلـيل مـن الـتعرض للتلوث بالجزيئات الدقيقة والجرثومي والتي يمكن في حالة وجودها أن يتم ترشيحها وتعقيمها .

يكون المنتج معرضا بصورة <u>كبيرة</u> للتلوث الجرثومي في الحالات التالية :

إذا كانت طبيعة المنتج تساعد على النمو الجرثومي .

إذا بقي المنتج لفترة طويلة قبل تعقيمه .

إذا كانت ضرورة الإنتاج تفرض تحضيره في أوعية مفتوحة .

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

يكـون المنـتج بحالة تعرض غير اعتيادي للتلوث من البيئة المحيطة في الحالات التالية :

تكون عملية التعبئة بطيئة .

تكون الحاويات ذات فتحات واسعة .

إذا تعرضـت تلك الحاويات لأكثر من بضعة ثواني قبل الغلق المحكم .

يجب في هذه الحالات إجراء التعبئة في موقع بدرجة (أ) ومحاطة ببيئة من نـوع (ج) على الأقل .

إن تحضير وتعبئة المراهم والكريمات والمعلقات والمستحلبات يجب أن يتم في بيئة من نوع (ج) على الأقل قبل إجراء التعقيم النهائي .

التحضير المعقم :

١٢-١ يجـب أن يتم استخدام المكونات بعد غسلها في بيئة من درجة (د) على الأقل إلا إذا تـم تعقـيمها أو ترشـيحها من خلال مرشح قادر على فصل الجراثيم في نهاية العملية الإنتاجية وهذا الجزء يمكن إنجازه في بيئة أخرى من نوع (ب) .

إن تحضير المحاليل التي يجب أن تعقم بالترشيح أثناء العملية الإنتاجية يجب أن يتم فـي بيئة من نوع (ج) وفي حالة عدم تعقيمها بالترشيح يجب أن يكون التحضير في بيئة من نوع أو محاطة ببيئة من نوع (ب) .

بالنسـبة للحالـة التي يتطلب فيها الإنتاج نقل وإدخال العبوات الحاوية للمنتج والتي تكون أغطيتها مغلقة لنقل تلك العبوات يجوز إتمام ذلك في بيئة من نوع (ب) .

إن تحضير وتعبئة المنتجات المعقمة من الدهون والكريمات والمعلقات والمستحلبات يجـب أن يـتم في بيئة من نوع (أ) محاطة ببيئة من نوع (ب) وعلى الأخص عندما يكون المنتج مفتوحا أو معرضا للجو المحيط وفي حالة عدم تمريره من خلال مرشح .

الكادر :

١-١٣ يستعان بأقل عدد ممكن من الكوادر في المناطق المعقمة وعلى الأخص أثناء عملية الإنـتاج المعقـم . يجب إجراء الرقابة ذات العلاقة بالسيطرة من خارج المنطقة أو المواقع المعقمة قدر المستطاع .

١-١٤ يجـب أن يـتلقى كـل الكوادر (وبضمنهم المنظفين وعمال الإدامة) العاملين في المواقـع المعقمة تدريبا متواصلا في الأمور ذات العلاقة بالتصنيع الجيد والصحيح للمنتجات المعقمة .

هـذا التدريب يجب أن يتضمن مفهوم نظافة البيئة ودروسا أساسية في علم الأحياء الدقـيقة عـندما تفـرض الحاجة أن تتوجه الكوادر الغير مدربة للعمل في المواقع النظـيفة والمعقمـة(مثل الكوادر التي تعمل في البناء والإدامة الخارجية) يجب أن تتخذ الإجراءات الوقائية في الإشراف عليهم وتوجيههم .

١-١٥ يجب أن يتفادى الكادر أو الكوادر الذين يعملون في المواد والأنسجة الحيوانية أو في اختبارات الأحياء الدقيقة دخول الموقع الإنتاجي المعقم وفي حالة الحاجة إلى دخولهم يجب تطبيق والتزام سياقات دقيقة في تفاصيلها .

١-١٦ يجـب أن يتمـتع الكوادر العاملين في المناطق النظيفة و المعقمة بمستوى عال من الالتزام بقواعد النظافة والرعاية الصحية ، يجب أن تنبه الكوادر العاملة في تصنيع المنتجات المعقمة بالتبليغ عن أية حالة يمكن أن تؤدي إلى تراكم أعداد أو أنواع غير عادية من الملوثات والكشف الدوري على هذه الحالات يعتبر مطلبا أساسيا .

يجـب أن تتخذ الإجراءات المناسبة في حالة الكادر أو الكوادر الذين يؤدي تواجدهم إلى تلوث الموقع المعقم وأن يكون صاحب القرار مؤهلا لتقييم هذه الحالات .

١-١٧ يجـب الالتزام بسياق مكتوب لوصف الإجراءات التي تتخذ في حالة تبديل الملابس والغسـل وذلك للتقليل من احتمالات تلوث الملابس الخاصة بالمنطقة المعقمة والتي ستؤدي بالتالي إلى تلوث المنطقة المعقمة .

١-١٨ يجب عدم إدخال ساعات المعصم أو عدة المكياج أو الزينة إلى المنطقة المعقمة .

١-١٩ يجـب أن تكـون ملابـس المنطقة المعقمة مناسبة ومن النوع المستخدم في مواقع الإنتاج المعقمة ويجب ارتداءها بطريقة تمنع تلوث المنتج .

وأنواع هذه الملابس كالتالي :

النوع (د) : يجب تغطية شعر الرأس واللحية ، يجب ارتداء الزي الواقي والأحذية أو أغطية الأحذية المناسبة . تتخذ الإجراءات المناسبة لتفادي أي تلوث ممكن انتقاله من الخارج إلى الداخل .

النوع (ج) : يجب تغطية شعر الرأس واللحية والشوارب . يتكون الزي من قطعة واحـدة أو قطعـتان ويغطى الجسم حتى المعصمين مع وجود رقبة عالية وتستخدم الأحذية أو أغطية الأحذية المناسبة . يجب أن لا يؤدي الزي إلى تساقط الدقائق .

النوع (أ / ب) : يجب أن يغطى الرأس بطريقة تمنع تعريض شعر الرأس واللحية والشـوارب على أن يكون غطاء الرأس متصلا مع باقي الزي ، يجب ارتداء القناع الـذي يمنع الرذاذ الخارج من الفم . يجب ارتداء القفازات المطاطية أو البلاستيكية المعقمة والغير حاوية على المسحوق كما يجب ارتداء الأحذية المعقمة أو المطهرة . يجـب إدخـال 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 .

٢-١ 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 وجبة عمل تجرى في مواقع بدرجة (أ ، ب) ويمكن استخدام تبديلة واحدة في اليوم إذا سمحت بذلك إجـراءات الفحـص أو النـتائج المستحصلة منها . يجب أن تعقم القفازات بصورة مستمرة أثناء عمليات الإنتاج ، يجب تغيير الأقنعة والقفازات على الأقل مرة في كل وجبة عمل .

٢١-١ يجـب أن يتم تنظيف الزي الخاص بالمواقع النظيفة بطريقة تمنع من تجمع ملوثات إضافية يمكن أن تسبب بسقوطها تلويثا. هذه الإجراءات يجب أن تكون موثقة بشكل مكـتوب حـتى يتم تطبيقها نصا . إن وجود وسائل تنظيف خاصة بالمصنع يكون

محـبذا . إن التنظـيف الغير مناسب للزي المستخدم في المناطق المعقمة يمكن أن يسـبب ضررا للألياف مما يؤدي إلى تساقط جزيئات والتي يمكن بالتالي أن تلوث الموقع المعقم .

الموقع :

١-٢٢ يجـب أن تكـون جميع الأسطح المستوية في المواقع المعقمة والنظيفة في المصنع ناعمـة الملمـس ولا تحـتوي على شروخ ، وذلك لتقليل احتمالات تراكم الدقائق الجزيئـية والأحـياء المجهرية وكذلك لأجل أن تكون عملية التنظيف والتعقيم سهلة التطبيق .

١-٢٣ لغـرض منع تراكم الغبار ولتسهيل عملية التنظيف والتعقيم يجب أن لا توجد زوائد أو نـتوءات أو أجسـام ظاهـرة علـى السطوح كما يجب اختصار عدد الرفوف والدواليـب والأجهزة . يجب أن تصمم الأبواب بطريقة تسهل عملية التنظيف وفي هذه الحالة تعتبر الأبواب المنزلقة غير صالحة .

١-٢٤ يجب أن تكون الأسقف الثانوية محكمة بحيث تمنع التلوث الذي يمكن أن يتواجد في الفراغ الذي يقع في أعلى هذه الأسقف .

١-٢٥ يجـب أن يتم تمديد الأنابيب والفتحات والمنافذ بطريقة تمنع تكوين نتوءات وفتحات غير محكمة الغلق وسطوح خشنة يصعب تنظيفها .

١-٢٦ يجـب اختصار الأحواض والبالوعات في المواقع من درجة (أ / ب) المستخدمة في التصنيع في ظروف معقمة . في مواقع أخرى يتم إنشاء مناطق عزل هوائي ما بيـن الأجهـزة وأحواض الغسل والبالوعات. يجب تزويد البالوعات الأرضية في المناطق المعقمة ذات الدرجة أ / ب بوسائل غلق محكمة تمنع رجوع الماء.

١-٢٧ يجب أن تصمم حجرات التبديل بشكل مناطق عزل هوائية حيث تتجلى فائدتها عمليا بتهيـئة مـراحل مخـتلفة للتغيير ويؤدي ذلك إلى تقليل التلوث الحاصل في ملابس العمـل والـناتج مـن الأحياء المجهرية أو الدقائق الجزيئية . يجب أن يكون هناك مصدر يساعد على ضخ هواء نقي بعد ترشيحه .

المـرحلة الأخيرة من حجرة التغيير يجب أن تكون مطابقة في درجة النظافة للموقع الـذي تـؤدي إلـيه . إن استخدام حجرات تبديل منفصلة لدخول وخروج الكوادر الإنتاجية يكون في بعض الأحيان مفيدا ومطلوبا .

١-٢٨ عمومـا يجـب أن تكون المغاسل التي تستخدم لغسل اليدين في المرحلة الأولى من حجر التبديل .

١-٢٩ لا يجـب فتح البابين الذين يتحكمان بمدخلي الحجرة العازلة (أو المغلق الهوائي) فـي نفـس الوقت . وتستخدم لهذه الغاية منظومة تتحكم بفتح أحد البابين ومنع فتح الآخـر في نفس الوقت أو يترك الأمر للبصر في تحديد الدخول والخروج أو وجود وسيلة سمعية لنفس الغاية .

١-٣٠ يجـب أن يوفر المصدر الهوائي المرشح حالة من الضغط الموجب وسرعة جريان للهـواء بطريقة تتناسب مع المواقع المحيطة . يجب توفر فرق ضغط ما بين 10-15 باسكال .

١-٣١ يجـب أن ينصب الاهتمام لحماية الموقع الذي يكون تعرضه للتلوث عاملا سلبيا من الممكـن أن يؤثر على عقامة المنتج أو مكوناته في حالة التعرض. من المحبذ أن يسـتخدم اخـتلاف ضـغط الهواء كعامل وقائي عندما تكون هناك حاجة لتقليله أو زيادته عندما يتم التعامل مع بعض المواد المشعة أو مواد جرثومية أو فيروسية

١-٣٢ إن إزالـة الـتلوث مـن المواقع التصنيعية ومعالجة الهواء المطلق إلى الخارج من الموقع المعقم تشكل أمرا مطلوبا لإنجاز بعض العمليات .

١-٣٣ يجـب أن يثبـت أن الاتجاهات التي يجري فيها الهواء لا تشكل خطرا للتلوث على سبيل المثال يجب التأكد من أن التيارات الهوائية لن تكون سببا في انتشار الجزيئات الدقـيقة (سـواء كـان ذلك من كادر المصنع أو من العملية التصنيعية أو من الأجهزة) إلى الموقع الذي يتواجد فيه المنتج مما يسبب تلوثه .

١-٣٤ يجـب أن تتوفر منظومة تحذيرية تعمل في حالة حدوث هبوط في التغذية الهوائية . يجـب توفـير مقاييس ضغط تسجل الاختلافات في الضغط عندما يكون ذلك أمرا مطلوبـا أي عندما يكون فرق الضغط الهوائي متطلبا بين مواقع المصنع . يجب أن تسجل هذه الفروق في الضغط بانتظام و أن يتم توثيقها.

الأجهزة :

١-٣٥ يجـب أن لا يمـر الحـزام الناقل من خلال حاجز يفصل بين موقعي (أ ، ب) وموقع آخر تكون فيه درجة العفامة أقل ما لم يتم تعقيم الحزام الناقل بصورة دائمة (على سبيل المثال يستخدم ما يشبه بممر مخصص لتعقيم الحزام الناقل).

١-٣٦ يجب أن يتم تصميم الأجهزة والتأسيسات والخدمات وأن يتم تركيبها بطريقة تساعد علـى القـيام بعمليات الإدامة والتصليح من خارج الموقع المعقم . إذا كانت هناك حاجـة للتعقيم فإن ذلك يجب ألا يتم إلا بعد إكمال الأعمال الخاصة بإعادة تركيب و إنجاز خدمات الصيانة للأجهزة التي تستخدم في التصنيع .

١-٣٧ يجـب أن يـتم تنظيف الموقع المعقم وتطهيره وتعقيمه بعد أن تتم الصيانة المطلوبة للأجهزة . يجب أن لا يبدأ الإنتاج إلا بعد التأكد من نظافة وعقامة الموقع الإنتاجي .

١-٣٨ يجب أن تصمم وتنشأ وتصان منظومة معالجة الماء وتوزيعاته بالطريقة التي تضمن مصـدر للمـياه ذات النوعية المطلوبة . يجب أن لا تشغل هذه المنظومة المذكورة بأسـلوب يـتجاوز إمكانيـتها التصميمية . يجب أن يتم إنتاج الماء المستخدم للحقن ويخـزن ويوزع بطريقة تمنع النمو الجرثومي ويكون ذلك من خلال إنجاز الدورة الإنتاجية بدرجة تتجاوز 70°م.

١-٣٩ يجـب أن يـتم تقيـيم وصيانة كل الأجهزة مثل المعقمات وأجهزة الترشيح وتوزيع الهواء ومعالجة المياه وتعقيمها وخزنها . ولا يتم إرجاعها إلى الدورة التصنيعية إلا بعد الحصول على الموافقة على ذلك .

التطهير :

١-٤٠ تتسـم عملـية التطهـير للمواقـع المعقمة بأهميتها الخاصة ، حيث يجب تنظيفها وتطهـيرها 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 مقاومة لتأثير المعقمات .

١-٤١ يجـب أن تفحص المطهرات والمنظفات ويتم تثبيت خلوها من التلوث الجرثومي . تـتم التخفـيفات في حاويات مغسولة سلفا حيث يجري خزنها لفترات معينة إلا إذا كانت معقمة .

١-٤٢ إن تعفـير المواقـع النظـيفة يكون مفيدا لتقليل التلوث الجرثومي في الأماكن التي يصعب الوصول إليها .

التحضير

١-٤٣ يجب اتخاذ الحيطة لتقليل احتمال التلوث أثناء مراحل التحضير ويشمل ذلك المراحل التي تسبق التعقيم

١-٤٤ يجب أن لا يتم تحضير المواد ذات الأصل الجرثومي وأن لا تتم تعبئتها في المواقع التـي تسـتخدم لتحضير منتجات طبية أخرى ومع ذلك يمكن أن تتم عمليات تعبئة اللقاحـات المصـنعة مـن جراثيم مضعفة أو من مستخلصات جرثومية المنشأ بعد القضاء على فعاليتها في المواقع التي توجد فيها منتجات طبية معقمة أخرى .

١-٤٥ إن تقييم التحضير المعقم يتضمن استخدام وسط غذائي يشبه المنتج الأصلي في شكله الصيدلاني (أي إذا كان الأخير سائلا في هذه الحالة يستخدم وسيط غذائي سائل) . يجب تقليد التحضير المعقم الروتيني الذي يستخدم فيه الوسط الغذائي بنفس التفاصيل والتسلسـل في الخطوات التركيبية وفي نفس الزمن الذي يستغرقه المنتج الأصلي . يجـب أن يكون عدد الحاويات التي يجري فيها هذا التقييم كافيا وذلك لضمان نوع التقييم . بالنسبة للوجبات الصغيرة يجب أن يكون عدد الحاويات المستخدمة مساويا علـى الأقـل لحجـم وجبة المنتج . يجب أن لا يتجاوز التلوث 0.1 % بعد إجراء الفحص على الوسط الغذائي الذي استخدم في هذا التقييم .

* الوسط الغذائي هو المادة التي تستخدم في زراعة الأحياء المجهرية في الأطباق.

١-٤٦ يجب اتخاذ الحيطة في تطبيق خطوات التحضير بحذافيرها عند القيام بعملية التقييم .

١-٤٧ يجـب القـيام بمراقبة دورية لمصادر المياه والأجهزة التي تستخدم لمعالجته وكذلك المـاء بعـد المعالجـة للكشف عن أي تلوث كيماوي أو بيولوجي وعلى أن تشمل

المراقـبة المـواد السمية التي تفرزها الأحياء المجهرية . يجب الاحتفاظ بسجلات توثيقية لنتائج الفحص ويشمل ذلك أيضا أي إجراء كان قد اتخذ .

١-٤٨ يجـب أن تحدد جهد الإمكان الفعاليات المتمثلة في الحركة المستمرة للعاملين الذين يكـون تحـركهم لأغراض التصنيع والتحضير فقط وذلك تجنبا لإطلاق الجزيئات الدقيقة التي تسببها الحركة الزائدة .

يجـب أن لا تكـون درجة الحرارة والرطوبة عالية مما سيؤدي إلى ضيق العاملين الذين يرتدون الزي الخاص بالمنطقة المعقمة .

١-٤٩ يجب أن يكون التلوث في المواد الأولية بأقل درجاته ، يجب أن تشتمل خواص هذه المواد كل المتطلبات وبضمنها أدنى مستوى مقبول من الأحياء المجهرية عند إجراء الفحص اللازم للكشف عن ذلك.

١-٥٠ يجـب تجنـب وجـود الحاويات والمواد التي يمكن أن تطلق الجزيئات الدقيقة في المنطقة المعقمة .

١-٥١ يجـب أن تتخذ الإجراءات المناسبة أينما استدعى الأمر ذلك للتقليل من تلوث المنتج بالجزيئات الدقيقة .

١-٥٢ يجـب أن يـتم استخدام المكونات والحاويات والأجهزة والتي تم التأكد من نظافتها بطريقة تمنع إعادة تلوثها.

١-٥٣ يجب أن تكون الفترة الزمنية أقل ما يمكن ما بين الغسل والتجفيف وتعقيم المكونات والحاويـات والأجهـزة وكذلك أيضا ما بين التعقيم والاستخدام على أن يكون الحد الزمني المطلوب متناسبا مع ظروف الخزن .

١-٥٤ يجـب أن تكون الفترة الزمنية أقل ما يمكن بين البدء بتحضير المحلول وتعقيمه أو ترشيحه من خلال مرشح يفصل الأحياء المجهرية ، يجب تحديد الحد الأعلى للزمن المطلـوب لتحضـير كل نوع منتج مع الأخذ بنظر الاعتبار تكوين المنتج وأسلوب حفظه .

١-٥٥ إن مراقبة التلوث بالعوامل البيولوجية يجب أن يبدأ قبل عملية التعقيم . يجب تعيين حـدود الـتلوث بـتلك العوامل قبل إجراء التعقيم وذلك يرتبط بمدى كفاءة الطريقة

المسـتخدمة كمـا ويجـب أن تشـمل عملية الرقابة المتطلب الخاص بعدم وجود البايروجيـن . يجب تمرير كل أنواع المحاليل وبالأخص السوائل التي تستخدم في الـتغذية الوريدية من خلال مرشحات قادرة على فصل العوامل الجرثومية على أن تكون عملية الترشيح هذه مباشرة قبل التعبئة .

١-٥٦ يجب القيام بتعقيم كل المكونات والحاويات والأجهزة المستخدمة في التصنيع المعقم قـبل دخولهـا إلى قاعة أو موقع التصنيع ويكون مرورها من خلال المعقمات ذات النهايتين والمنصوبة في الجدار الفاصل ما بين الموقع المعقم وخارجه ، أو يمكن أن يتم ما تقدم بأية وسيلة متاحة بحيث تضمن نفس الهدف ألا وهو منع وصول التلوث إلى داخل الموقع المعقم .

١-٥٧ تمـرر الغازات الغير قابلة للاشتعال والضرورية في التصنيع من خلال مرشحات تستطيع فصل العوامل الجرثومية الملوثة .

١-٥٨ يجـب تقيـيم فعالـية كل طريقة جديدة على أن يثبت هذا التقييم في فترات زمنية مـبرمجة ويـنفذ فـي حالة أي تغيير رئيسي يطبق في نوع الفعالية التصنيعية أو الأجهزة المستخدمة .

١-٥٩ <u>التعقيم :</u>

١-٦٠ يجـب تقييم كل فعاليات التعقيم . يجب أن يتم التركيز بصورة خاصة عند استخدام طـريقة تعقيم جديدة لم يرد ذكرها في الإصدار الحالي لدستور الأدوية الأوربي أو عندما تستخدم لمنتج لا يتكون من محلول مائي بسيط أو زيتي .

١-٦١ يجب استخدام طريقة التعقيم بالحرارة أينما كان ذلك مناسبا ، وفي كل الأحوال يجب أن تكون فعالية التعقيم متناسبة مع أحكام التصنيع والتسويق .

١-٦٢ قبل الشروع في اعتماد طريقة تعقيم معينة يجب دراسة الطريقة المنتخبة وكفاءتها للمنـتج وفعاليتها في إنجاز كل الظروف التعقيمية المطلوبة في كل إجراء على أن يكـون الإثـبات المطلوب لجدارتها من خلال مقاييس فيزيائية أو بواسطة كواشف بيولوجية وحيثما يكون مناسبا .

يجب إثبات كفاءة الطريقة المستخدمة في فترات زمنية مبرمجة على الأقل سنويا أو حينما تتم تغييرات رئيسية في الأجهزة . يجب توثيق النتائج في سجلات مكتوبة .

١-٦٣ لغـرض الحصول على تعقيم مؤثر يجب تعريض كل المواد المراد تعقيمها للوسيلة التعقيمـية ويجـب أن تصمم الفعاليات المتعلقة بما تقدم بطريقة تساعد في الحصول على التأثير المطلوب .

يجب تقييم كل أشكال التحميل لكل الفعاليات التعقيمية .

يجـب اعتـبار الكواشف البيولوجية كطريقة مضافة لمراقبة عملية التعقيم ، ويجب خـزنها واسـتخدامها حسـب إرشـادات المصنع على أن يتم التحري عن نوعيتها باسـتخدام مقاييس معينة يجب الاحتراز في حالة استخدام هذه الكواشف البيولوجية تفاديا لاحتمال أن تكون هي نفسها ملوثة .

يجـب أن تكون هناك طرق واضحة المعالم في كيفية التفريق ما بين المنتجات التي تـم تعقـيمها من تلك التي لم تعقم . يجب تعريف وتعليم كل سلة أو صفيحة أو أية وسـيلة تحمـيل مسـتخدمة لحمل المنتجات أو المكونات باسم المادة ورقم وجبتها وعلامـة تبيـن أنه قد تم تعقيمها أو لم يتم . ينبغي استخدام الكواشف مثل الشريط الخاص بالأوتوكليف أينما يكون ذلك مناسبا كتأشيرة لدخول الوجبة أو أجزاء الوجبة في عملية التعقيم من عدمه ومع ذلك فإن هذه الكواشف لا تعتبر دليلا يمكن الاعتماد عليه في تأشير إن كانت الوجبة معقمة في الواقع .

1-64 يجـب الاحتفاظ بسجلات توثيقية للفعاليات التعقيمية وتسجيل البيانات الخاصة بكل دورة تعقيم . ويكون هذا الإجراء التوثيقي مطلبا أساسيا عند إطلاق كل وجبة منتجة

<u>التعقيم بالحرارة :</u>

١-٦٥ يجـب تسـجيل كـل دورة تعقيم بالحرارة بشكل رسم بياني للعلاقة ما بين الوقت ودرجـة الحـرارة وبمقياس يكون كبيرا وواضحا أو يمكن اعتماد أية وسيلة أخرى مناسبة.

يجـب تثبيت مواقع للتحسسات الحرارية التي تستخدم لأغراض السيطرة والتسجيل وهـذا التثبيـت يـتم تحديـده أثـناء عملية التقييم ويتم التحري عن دقة عمل هذه المتحسسات من خلال المقارنة مع متحسس حراري مستقل وقياسي حيث يوضع هذا الأخير في نفس الموقع للتحسس الحراري التجريبي المراد تقييمه.

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

٦٦-١ يجـب أن يعطى الوقت الكافي كي تصل حمولة المنتج إلى درجة الحرارة المطلوبة قـبل الـبدء بتسجيل الوقت اللازم للتعقيم . هذا الوقت المطلوب يجب أن يحدد لكل نوع وجبة .

٦٧-١ يجـب أن تـتخذ 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** للاستخدام .

<u>الحرارة الرطبة :</u>

٦٨-١ يجب استخدام كلا من عاملي الضغط ودرجة الحرارة لمراقبة الفعالية التعقيمية في هذه الحالة. يجب أن يعمل المسجل الحراري باستقلالية ويجب أن يكون هناك كاشف حـراري مستقل أيضا والقراءة التي يسجلها هذا الأخير تقارن عادة بمسجل للرسم البياني يعمل أثناء فترة التعقيم .

في حالة استخدام معقمات تحتوي على أنبوبة تصريف في قعر الحاوية التعقيمية مما يستدعي تسجيل درجة الحرارة في ذلك الموقع أيضا أثناء فترة التعقيم . يجب القيام بفحـص دوري للتسـريب المحتمل من ذلك الموقع في الحاوية عندما تكون مرحلة الضغط جزءا من الدورة التعقيمية .

٦٩-١ يجـب تغليف المواد (ما عدا المنتجات) المراد تعقيمها بمادة تسمح بإزاحة الهواء ودخول البخار وتمنع في نفس 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 .

١-٧٠ يجـب اتخاذ الحيطة لضمان أن يكون البخار المستخدم في التعقيم بنوعية مناسبا ولا يحتوي على أي مضافات بالمستوى الذي يمكن أن يسبب تلوث المنتج أو المعدات .

الحرارة الحافة :

١-٧١ يجب أن تتضمن الفعالية التعقيمية في هذه الحالة دوران للهواء داخل الحاوية التعقيمية وإدامة ضغط موجب ليمنع دخول الهواء غير المعقم ، أي هواء مستخدم في هذه الفعالية يجب أن يمر من خلال مرشح قادر على فصل العوامل الجرثومية . وحيث أن هذه الطريقة تساعد على إزاحة العوامل البايروجينية مما يدعو إلى تقييمها من خلال إجراء فحوص تستخدم فيها المواد السمية التي تفرزها العوامل الجرثومية

التعقيم بالإشعاع :

١-٧٢ تسـتخدم طريقة التعقيم بالإشعاع بصورة رئيسية لتعقيم المواد والمنتجات التي تتأثر بالحـرارة . هـناك الكثير من المنتجات الدوائية وبعض مواد التعبئة والتغليف التي تـتأثر بالإشعاع لذلك فإن هذه الطريقة مسموح بها فقط في حالة عدم تأثر المادة أو المنـتج بالإشـعاع ويجـب أن يكـون ذلك مثبتا بالتجارب . لا تعتبر الأشعة فوق البنفسجية عادة كطريقة مقبولة لأغراض التعقيم .

١-٧٣ يجـب قـياس الجرعة الإشعاعية أثناء فعالية التشعيع . تستخدم لهذه الغاية كواشف قـياس الجرعة الإشعاعية التي لا تعتمد على المعدل الزمني للجرعة وتعطي قياسا كميا للجرعة التي تعرض لها المنتج .

يجـب إدخـال مقايـيس الجرعات الإشعاعية بكمية مناسبة في الحمولة وقريبة من بعضها البعض في حالة استخدام المقاييس البلاستيكية يجب الالتزام بالسقف الزمني الـذي حـدد أثـناء تعييرها . يجب قراءة هذه المقاييس ومدى امتصاصها للجرعة الإشعاعية خلال وقت قصير بعد تعرضها للإشعاع .

١-٧٤ يمكـن اسـتخدام الكواشـف البيولوجـية كإجراء سيطرة مضاف ويمكن استخدام الأقـراص اللونـية المتحسسة بالإشعاع وذلك لغرض التفريق ما بين العبوات التي تعرضـت للإشـعاع مـن تلك التي لم تتعرض ولكن هذه الكواشف اللونية لا يمكن

اعـتمادها عـند اتخـاذ القرار المتعلق بنجاح عملية التعقيم بالإشعاع من عدمها . المعلومات التي تم الحصول عليها يجب أن تدخل في السجل التوثيقي للوجبة .

١-٧٥ يجب أن تأخذ عملية التقييم في اعتبارها التأكد من التأثيرات الخاصة بالاختلاف في كثافة العبوات .

١-٧٦ الطـرق الموثقـة والمتـبعة في كيفية تداول المواد يجب أن تأخذ في اعتبارها عدم الخلـط مـا بيـن 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 .

١-٧٧ يجب أن تستخدم الجرعات الإشعاعية لوقت معين سبق وأن ثبتت مرحلته .

<u>التعقيم باستخدام غاز أوكسيد الإثيلين :</u>

١-٧٨ تستخدم هذه الطريقة في التعقيم فقط في الحالات التي يصعب فيها استخدام الطرق الأخرى . يجب أن يتم التأكد أثناء عملية التقييم بعدم إحداث تأثير ضار بالمنتج وأن الظـروف والزمـن المتاح لإزالة الغاز بعد إنجاز التعقيم مناسبة بحيث تمنع قدر الإمكـان بقاء أي تراكم للغاز ولنتائج التفاعل معه وأن تضمن عملية إزالة الغاز (بعـد انـتهاء التعقيم) والوصول به إلى مستويات متدنية مقبولة في المادة أو المنتج الذي تم تعقيمه بواسطة هذه الطريقة .

١-٧٩ إن الـتعرض المباشر للغاز من قبل الأحياء الدقيقة مطلب أساسي مع اتخاذ الحيطة للـتأكد مـن عدم تواجد الجسيمات الحيوية داخل المادة المراد تعقيمها كالبلورات أو البروتين الجاف . إن طبيعة وكمية مواد التعبئة والتغليف يمكن أن تؤثر على فعالية هذه الطريقة في التعقيم .

١-٨٠ يجـب 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 الغـاز آخذيـن بنظر الاعتبار الحاجة إلى اختزال الفترة الزمنية التي تسبق عملية التعقيم .

١-٨١ يجـب مراقـبة كل دورة تعقيم باستخدام الكواشف البيولوجية المتمثلة بمجموعة من الفطـع الفاحصـة يتم نشرها في ثنايا الحمولة . تشكل المعلومات المستحصلة بهذه الطريقة الاختبارية جزءا من سجل الوجبة .

١-٨٢ إن السـجلات المطلوبـة فـي كل دورة تعقيم يجب أن تشمل طول الفترة الزمنية المطلوبـة لإكمال الدورة والضغط ودرجة الحرارة والرطوبة داخل الحاوية التي تتم فـيها عملية التعقيم أثناء عملية التعقيم وتشمل أيضا كمية الغاز المستخدم . يجب أن يسـجل كل من الضغط ودرجة الحرارة على رسم بياني أثناء دورة التعقيم . تعتبر المعلومات المسجلة جزءا من سجل الوجبة .

١-٨٣ يجـب أن تخزن الحمولة (بعد الانتهاء من التعقيم) في ظروف مبرمجة وتعرض للـتهوية المناسـبة لإتاحـة الفرصة للتخلص من بقايا الغاز وصولا إلى المستوى المقبول ، يجب إجراء تقييم لهذه الفعالية .

ترشيح المنتجات الدوائية التي من غير الممكن تعقيمها في عبوتها النهائية :

١-٨٤ لا يعتـبر الترشيح كافيا وحده عندما يكون مناسبا إجراء التعقيم في العبوة النهائية آخذيـن في الاعتبار الطرق المتوفرة حاليا ومن ضمنها الطريقة المفضلة في إجراء التعقـيم بالبخار . إذا كان إجراء التعقيم في العبوة النهائية غير ممكن يجوز في هذه الحالـة ترشيح المحاليل أو السوائل من خلال مرشح معقم يكون الحجم المسامي له مساويا 0.22 مايكرون (أو أقل) أو مرشح له القدرة على إزالة الأحياء المجهرية يسمح بمرور السائل المرشح إلى الحاوية المعقمة . هذه المرشحات لها القابلية على إزالـة الجراثـيم والعفن ولكنها لا تساعد على إزالة الفايروسات والمايكوبلازما . يجب أن يؤخذ في الاعتبار مزاوجة الترشيح مع بعض من المعالجة الحرارية .

١-٨٥ بالـنظر إلـى وجـود مساوئ محتملة في هذا النوع من التعقيم بالمقارنة مع طرق التعقـيم الأخرى مما يستدعي إجراء عملية ترشيح مضافة قبل التعبئة . يجب القيام بعملية الترشيح الثانية في أقرب نقطة ممكنة من التعبئة

١-٨٦ يجب أن تكون المرشحات المستعملة من النوع الذي لا يساعد على إطلاق ألياف إلى السائل المرشح .

١-٨٧ يجب التأكد من كفاءة المرشح المعقم قبل الاستعمال وكذلك بعد الاستعمال باستخدام طرق تقييم معينة. .يجب تحديد الوقت اللازم لترشيح حجم معلوم من المحلول أثناء إجـراء عملية التقييم مع حساب فرق الضغط المستخدم من خلال المرشح وفي حالة وجـود فروق واضحة يجب تسجيلها والتحري عن أسبابها. إن النتائج المستخلصة مـن هذه الاختبارات الفاحصة يجب أن تسجل وأن تضاف إلى سجل الوجبة . يجب أن تثبت كفاءة المرشحات الأخرى في الأوقات المناسبة .

١-٨٨ يجب عدم استخدام نفس المرشح لأكثر من يوم عمل واحد إلا إذا كان ذلك الاستخدام قد تم تقييمه.

١-٨٩ يجب أن لا يكون المرشح مؤثرا على المنتج بحيث يؤدي ذلك إلى إزاحة مكوناته أو أن يؤدي إلى إطلاق مواد غريبة فيه .

المرحلة النهائية للمنتجات المعقمة :

١-٩٠ يجب أن تغلق العبوات بطرق مقيمة مسبقا . يجب فحص بعض العينات للكشف عن كفاءة الغلق باستخدام طرق مناسبة .

١-٩١ يجب اخذ العينات من العبوات المختومة بعد تفريغها من الهواء كما يجب فحص هذه العينات للتأكد من استمرار أو ديمومة حالة الفراغ فيها على أن تكون هذه المراجعة بعد فترة مناسبة كان قد سبق جدولتها .

١-٩٢ يجـب فحص العبوات الحاوية على المحاليل الخاصة بالحقن وبصورة فردية . عند القـيام بـالفحص باستخدام العين المجردة يجب أن يكون ذلك تحت ظروف مناسبة ويشـمل ذلـك درجة الضياء المستخدم ووجود خلفية مساعدة . يجب فحص بصر المشـتغلين القائميـن بهـذا النشاط دوريا ويشمل ذلك من يستخدم العدسات الطبية ويسـمح لهـؤلاء بفـترات راحة أثناء عملية الفحص . يجب كذلك تقييم أية طريقة مستخدمة أخرى والتقييم في كل الحالات يشمل الأجهزة ويجري حسب جدول زمني محدد مع توثيق النتائج .

السيطرة النوعية :

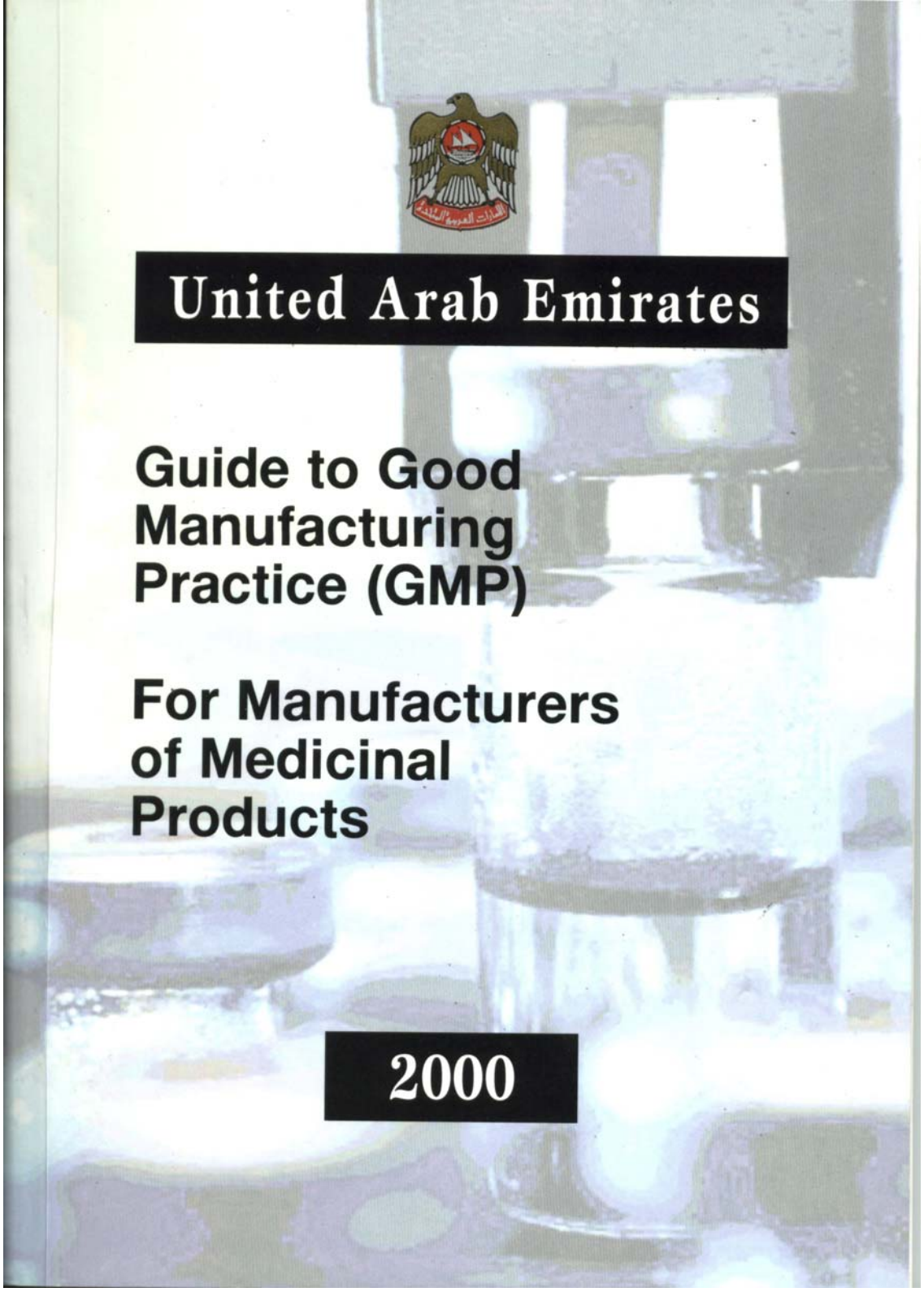
١-٩٣ يجـب تطبـيق فحـص العقامة على المنتج النهائي بعد مروره في سلسلة إجراءات رقابـية حيـث تم توكيد جودة هذه الفعالية . يجب كذلك أن يقيم الفحص الاختباري المستخدم لجميع المنتجات .

١-٩٤ يجـب الانتـباه لعملية التقييم والمراقبة لعموم الطريقة التصنيعية في الحالات التي تتميز دون غيرها بإجراءات تخويل إطلاق المنتج بأسلوب تحفظي .

١-٩٥ العيـنات المسـتخدمة في فحص العقامة يجب أن تمثل عموم الوجبة وعلى الأخص العينات المأخوذة من أجزاء من الوجبة التي تعتبر أكثر عرضة للتلوث وذلك يشتمل على سبيل المثال :

أ) العيـنات التي أخذت من منتجات كانت قد عبئت في ظروف عقامة والعينات في هـذه الحالـة تشمل العبوات التي كانت قد تم تعبئتها في بداية الوجبة ونهايتها بعد حدوث توقفات أثناء التصنيع .

ب) يجـب أن تؤخذ العينات من أكثر أجزاء الحمولة برودة بالنسبة للمنتجات التي جرى تعقيمها في عبواتها النهائية باستخدام الحرارة .



United Arab Emirates

Guide to Good Manufacturing Practice (GMP)

For Manufacturers of Medicinal Products

2000

Introduction by His Excellency, The Minister for Health

The Pharmaceutical industry is now highly skilled at producing large quantities of highly potent medicines. The patients who take these medicines must be reassured that everything possible has been done to ensure that they are of the highest quality.
The simple testing of finished products is not enough to provide this guarantee. Only a comprehensive quality system that promotes a philosophy of Quality Assurance will minimize the risk of defective medicines.

Here in the United Arab Emirates we receive medicines from all over the world as well as from the rapidly developing pharmaceutical industry in the gulf region. In the UAE we have advanced manufacturing sites in several emirates.
We expect an equally high standard of medical product wherever it is manufactured and the WHO has developed and now operates a scheme that provides us with that assurance for imported medicines. The responsibility for enforcing GMP within the UAE pharmaceutical industry rests with the Ministry of Health.

The Ministry of Health inspects UAE Pharmaceutical factories on a regular basis. These UAE Guidelines on Good Manufacturing Practice (GMP) provide those factories with a clear and detailed description of what our inspectors expect to find when inspecting a factory.

I congratulate the Department of Drug Control on the production of these guidelines and look forward to them being implemented throughout the UAE Pharmaceutical industry. This, in turn, will reassure patients that medicines made in the UAE are safe, effective and conform to the highest international standards.

Hamed Abdul Rahman Al Midfa

Minister for Health

Introduction from Dr. Easa Ahmed Al Mansoori, Director of Drug Control

Good Manufacturing Practices (GMP) are now well defined. The World Health Organization (WHO), the European Union and the United States Food and Drug Administration have produced published guidelines for GMP. Any differences between these guides are now outnumbered by the similarities and are usually differences in emphasis rather than standards of practice. It describes the good practices to be followed when preparing medicinal products for human consumption and is based upon the best practices described by the World Health Organization[i], the US Food and Drug Administration[ii], the European Union[iii], the UK Medicines Control Agency[iv]. Several GCC countries have published their own guidelines over the last 10 years and these were incorporated into the GCC guidelines on GMP published in 1999. We have also studied this document. These guidelines are therefore expected to complement any existing international guidelines.

This booklet provides detailed and up to date guidance for pharmaceutical manufacturers. It is directly relevant to United Arab Emirates based manufacturers of medicinal products and their senior technical managers; it also provides guidance for companies who are seeking registration with the UAE Ministry of Health.

These guidelines are intended to protect the interest of consumers in the United Arab Emirates and in those countries that rely on medicinal products manufactured in the United Arab Emirates. The Department of Drug Control has a programme of GMP inspections during which the work of manufacturers is compared to these guidelines. We are looking to cooperate with the industry and encourage them to attain a high level of quality assurance; however, failure to comply with these guidelines will invoke severe penalties.

The Ministry of Health is proud of the high standard of Pharmaceutical manufacturing in the United Arab Emirates and recognizes the importance of Quality Management in maintaining such excellence. H.E. the Minister described the Ministry of Health's commitment to Good Manufacturing Practice (GMP) for Health in Decree number 2962 of 1995. That decree provided outline guidance on GMP and referred the reader to these detailed guidelines.

Dr. Easa Ahmed Jakka Al Mansoori
Director of Drug Control Department
Ministry of Health, United Arab Emirates

[a] WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations Thirty-second Report
Technical Report Series, No. 823 World Health Organization 1992

[b] Food and Drug Administration, Dept. of Health and Human Services, USA
current GMP in Manufacturing, Processing, Packing or holding of drugs Federal Code 21 CFR 210.1

[c] Commission of the European Communities.
The Rules governing medicinal products in the EC. Volume IV Good Manufacturing Practice for medicinal products EU Directive 75/319/EEC Chapter IV and subsequent annexes

[d] Medicine Control Agency, United Kingdom
Rules and Guidance for Pharmaceutical Manufacturers and Distributors 1997

Acknowledgements

This document is the result of much hard work.
For this 2000 edition we gratefully acknowledge the contributions of:

- Mr. Michael Fahey, Pharmacy Adviser;
- Dr. Khalid Ibrahim Nashat, Pharmacy Consultant, Technical Affairs
- Dr. Hasan Hamdy, License section

We are also grateful for the comments and advice received from the WHO Drug Management Program and the French Medicine Inspection agency, Agence Du Medicament, who have both reviewed key parts of this document to ensure that it reflects the most up to date information and guidance.

Table of Contents

Introduction	**iii**
Glossary	**xiii**
1. Quality Management	**1**
Principle	
Quality Assurance (QA)	
Good Manufacturing Practice (GMP) for medicinal products	
Quality Control (QC)	
2. Personnel	**7**
Principle	
Senior Technical Manager -- duties	
Senior Technical Manager -- responsibilities	
MOH Criteria	
Head of production	
Head of Quality Control	
Training	
Conduct of Senior Technical Managers	
Personal Hygiene	
3. Premises and Equipment	**17**
Principles	
Premises -- General	
Production and Packaging Area	
Storage Areas	
Quality Control Areas	
Ancillary Areas	

Equipment
4. Documentation **25**
Principles
General requirements
Documents required
Specifications
Manufacturing formulae and processing instructions
Batch Processing records
Batch Packaging records
Procedure for receipt of starting materials
Procedure for sampling
Procedure for testing
Other procedures
5. Production **37**
Principles
General
Prevention of Contamination
Validation
Starting materials
Processing operations: intermediate and bulk products
Packaging materials including labels
Finished product
Rejected, recovered and returned materials
6. Quality Control **49**
Principles
General

Good Quality Control Laboratory Practice	
Documentation	
Sampling	
Testing	
7. Complaints and Product recalls	**55**
Principle	
Complaints	
Recalls	
8. Self Inspection	**59**
Principle	
Annex 1 Manufacture of Sterile Medicinal Products	**A-1**
Principle	**A-2**
General -- Air classification	**A-2**
Isolator technology	**A-5**
Blow/fill/seal technology	**A-5**
Terminally sterilized products	**A-5**
Aseptic preparation	**A-6**
Personnel	**A-6**
Premises	**A-7**
Equipment	**A-8**
Sanitation	**A-9**
Processing	**A-9**
Sterilization	**A-10**
Moist Heat	**A-11**
Dry Heat	**A-11**
Sterilization by radiation	**A-12**

Sterilization with ethylene oxide **A-12**
Filtration of medicinal products **A-13**
Finishing of sterile products **A-13**
Quality Control **A-13**

Glossary

The definitions given below apply to the words as used in this document. They may have different meanings in other contexts.

Air-lock

An enclosed space with two or more doors, and which is interposed between two or more rooms, e.g. of differing classes of cleanliness, for the purpose of controlling the air-flow between those rooms when they need to be entered. An air lock is designed for and used by either people or goods.

Batch (or lot)

A defined quantity of starting material, packaging material or product processed in one process or series of processes so that it could be expected to be homogeneous.

Note: To complete certain stages of manufacture, it may be necessary to divide a batch into a number of sub-batches, which are later brought together to form a final homogeneous batch. In the case of continuous manufacture, the batch must correspond to a defined fraction of the production, characterized by its intended homogeneity.

Batch Number (or Lot number)

A distinctive combination of numbers and/or letters which specifically identifies a batch.

Bulk product

Any product which has completed all processing stages up to, but not including, final packaging.

Calibration

The set of operations which establish, under specified conditions, the relationship between values indicated by a measuring instrument or measuring system, or values represented by a material measure, and the corresponding known values of a reference standard.

Clean area

An area with defined environmental control of particulate and microbial contamination, constructed and used in such a way as to reduce the introduction, generation and retention of contaminants within the area. (Note: different levels of control are described in Annex 1)

Cross contamination

Contamination of a material or of a product with another material or product

Finished product

A medicinal product which has undergone all stages of production, including packaging into its final container.

In-process control

Checks performed during production in order to monitor and if necessary to adjust the process to ensure that the product conforms to its specification. The control of the environment or equipment may also be regarded as a part of in-process control.

Intermediate product

Partly processed material that must undergo further manufacturing steps before it becomes a bulk product.

Manufacture

All operations of purchase of materials and products, production, quality control, release, storage, distribution of medicinal products and the related controls.

Manufacturer

Holder of the manufacturing authorization issued by His Excellency the Minister for Health.

Manufacturing authorization

Registration of a medicine. A legal document issued by His Excellency the Minister for Health that describes the full and exact details of the final product that is approved for sale in the UAE.

Medicinal product

Any substance or combination of substances presented for treating or preventing disease in human beings or animals. This also includes any substance given to human beings or animals with a view to making a medical diagnosis or to restoring, correcting or modifying physiological functions in human beings or in animals.

Packaging

All operations, including filling and labeling which a bulk product has to undergo in order to become a finished product.

Note: Sterile filling would not normally be regarded as part of packaging, the bulk product being filled, but not finally packaged, primary containers.

Packaging material
Any material employed in the packaging of a medicinal product, excluding any outer packaging used for transportation or shipment. Packaging materials are referred to as primary or secondary according to whether or not they are intended to be in direct contact with the product.
Procedures
Description of the operations to be carried out, the precautions to be taken and measures to be applied directly or indirectly related to the manufacture of a medicinal product.
Production
All operations involved in the preparation of a medicinal product, from receipt of materials, through processing and packaging, to its completion as a finished product.
Quality assurance
See Chapter 1.
Quality control
See Chapter 1 – Quality Management
Quarantine
The status of starting or packaging materials, intermediate, bulk or finished products isolated physically or by other effective means whilst awaiting a decision on their release or refusal.
Reconciliation
A comparison, making due allowance for normal variation, between the amount of product or materials theoretically and actually produced or used.
Record
See Chapter 4.-Documentation
Recovery
The introduction of all or part of previous batches (of the required quality) into another batch at a defined stage of manufacture.
Reprocessing
The reworking of all or part of a batch of products of an unacceptable quality from a defined stage of production so that its quality may be rendered acceptable by one or more additional operations.
Return

Sending back to the manufacturer or distributor of a medicinal product that may or may not present a quality defect.

Specification

A document describing in detail the requirements with which the products or materials used or obtained during manufacture have to conform. Specifications serve as a basis for quality.

Standard operating procedure (SOP)

An authorized written procedure giving instructions for performing operations not necessarily specific to a given product or material but of a more general nature (e.g. equipment operation, maintenance and cleaning; validation; cleaning of premises and environmental control; sampling and inspection). Certain SOPs may be used to supplement product-specific master and batch production documentation.

Starting Material

Any substance of a defined quality used in the production of a pharmaceutical product, but excluding packaging materials.

Sterility

Sterility is the absence of living organisms. The conditions of the sterility test are given in the officially recognized references such as the European Pharmacopoeia.

Validation

The documented act of proving that any procedure, process, equipment, material, activity, or system actually leads to the expected result.

Chapter 1. Quality Management

- Principle
- Quality Assurance (QA)
- Good Manufacturing Practice (GMP) for medicinal products
- Quality Control (QC)

1. QUALITY MANAGEMENT
Principles

A manufacturer who has been authorised to market a medicinal product in the United Arab Emirates must manufacture medicinal products so as to ensure that they are fit for their intended use, comply with the requirements of the Ministry of Health and do not place patients at risk due to inadequate safety, quality or efficacy. The attainment of this quality objective is the responsibility of senior management and requires the participation and commitment by staff in many different departments and at all levels within the company, by the company's suppliers and by the distributors.

To achieve the quality objective reliably there must be a comprehensively designed and correctly implemented system of Quality Assurance incorporating Good Manufacturing Practice and thus Quality Control. It should be fully documented and its effectiveness monitored. All parts of the Quality Assurance system should be adequately resourced with competent personnel, and suitable and sufficient premises, equipment and facilities.

1.1 The basic concepts of Quality Assurance, Good Manufacturing Practice (GMP) and Quality Control are inter-related. They are described here in order to emphasise their relationships and their fundamental importance to the production and control of medicinal products.

Quality Assurance

1.2 Quality Assurance is a wide-ranging concept which covers all matters which individually or collectively influence the quality of a product. It is the sum total of the organized arrangements made with the objective of ensuring that medicinal products are of the quality required for their intended use. Quality Assurance therefore incorporates

Good Manufacturing Practice plus other factors outside the scope of this guide.

The system of Quality Assurance appropriate for the manufacture of medicinal products should ensure that:

i. medicinal products are designed and developed in a way that takes account of the requirements of Good Manufacturing Practice and Good Laboratory Practice;

ii production and control operations are clearly specified and Good Manufacturing Practice adopted;

iii. managerial responsibilities are clearly specified;

iv. arrangements are made for the manufacture, supply and use of the correct starting and packaging materials;

v. all necessary controls on intermediate products, and any other in-process controls and validations are carried out;

vi. the finished product is correctly processed and checked, according to the defined procedures;

vii. medicinal products are not sold or supplied before a Senior Technical Manager has certified that each production batch has been produced and controlled in accordance with the requirements of the MOH registration and any other regulations relevant to the production, control and release of medicinal products;

viii. satisfactory arrangements exist to ensure, as far as possible, that the medicinal products are stored, distributed and subsequently handled so that quality is maintained throughout the shelf-life;

ix. there is a procedure for Self-Inspection and/or quality audit which regularly appraises the effectiveness and applicability of the Quality Assurance system.

Good Manufacturing Practice for Medicinal Products (GMP)

1.3 Good Manufacturing Practice is that part of Quality Assurance which ensures that products are consistently produced and controlled to the quality standards appropriate to their intended use and as required by the product specification registered by the Ministry of Health.
Good Manufacturing Practice is concerned with both production and quality control. The basic requirements of GMP are that:

i. all manufacturing processes are clearly defined, systematically reviewed in the light of experience and shown to be capable of consistently manufacturing medicinal products of the required quality and complying with their specifications;

ii. critical steps of manufacturing processes and significant changes to the process are validated;

iii. all necessary facilities for GMP are provided including:

- appropriately qualified and trained personnel;
- adequate premises and space;
- suitable equipment and services;
- correct materials, containers and labels;
- approved procedures and instructions;
- suitable storage and transport;

iv. instructions and procedures are written in an instructional form in clear and unambiguous language, specifically applicable to the facilities provided;

v. operators are trained to carry out procedures correctly;

vi. records are made, manually and/or by recording instruments, during manufacture which demonstrate that all the steps required by the

defined procedures and instructions were in fact taken and that the quantity and quality of the product was as expected, Any significant deviations are fully recorded and investigated;

vii. records of manufacture including distribution (which enable the complete history of a batch to be traced) are retained in a comprehensible and accessible form;

viii. the distribution of the products minimises any risk to their quality;

ix. a system is available to recall any batch of product from sale or supply:

x. complaints about marketed products are examined, the causes of quality defects investigated and appropriate measures taken in respect of the defective products and to prevent reoccurrence.

Quality Control

1.4 Quality Control is that part of Good Manufacturing Practice which is concerned with sampling, specifications, testing, and, within the organization, documentation and release procedures. It ensures that the necessary and relevant tests are actually carried out and materials are not released for use, nor products released for sale or supply, until their quality has been judged to be satisfactory.
The basic requirements of Quality Control are that:

i. adequate facilities, trained personnel and approved procedures are available for sampling, inspecting and testing starting materials, packaging materials, intermediate, bulk, and finished products, and where appropriate for monitoring environmental conditions for GMP purposes;

ii. samples of starting materials, packaging materials, intermediate products, bulk products and finished products are taken by personnel and by methods approved by Quality Control;

iii. test methods are validated;

iv. records are made, manually and/or by recording instruments, which demonstrate that all the required sampling, inspecting and

testing procedures were actually carried out. Any deviations are fully recorded and investigated;

v. the finished products contain active ingredients complying with the qualitative and quantitative standards registered by the Ministry of Health, are of the purity required, and are enclosed within their proper containers and correctly labeled;

vi. records are made of the results of inspection and that testing of materials, intermediate, bulk and finished products is formally assessed against specification. Product assessment includes a review and evaluation of relevant production documentation and an assessment of deviations from specified procedures;

vii. no batch of product is released for sale or supply prior to certification by a Senior Technical Manager that it is in accordance with the requirements of the Ministry of Health;

viii. sufficient reference sample of starting materials and products are retained to permit future examination the product if necessary and that the product is retained in its final pack unless exceptionally large packs are produced.

Chapter 2. Personnel

- Principle
- General
- Key Personnel
- Training
- Personnel hygiene

PERSONNEL

Principles

The establishment and maintenance of a satisfactory system of quality assurance and the correct manufacture of medicinal products relies upon people. For this reason there must be sufficient Senior Technical Managers to carry out all the tasks which are the responsibility of the manufacturer. Individual responsibilities should be clearly understood by the individuals and recorded. All personnel should be aware of the principles of Good Manufacturing Practice that affect them and receive initial and continuing training, including hygiene instructions relevant to their needs.

General

The manufacturer should have an adequate number of personnel with the necessary qualifications and practical experience. The responsibilities placed on any one individual should not be so extensive as to present any risk to quality,

The manufacturer must have an organization chart. People in responsible positions should have specific duties recorded in written job descriptions and adequate authority to carry out their responsibilities. Their duties may be delegated to designated deputies of a satisfactory qualification level. There should be no gaps or unexplained overlaps in the responsibilities of those personnel concerned with the application of Good Manufacturing Practice.

Key Personnel

2.1 Key Personnel include the head of Production, the head of Quality Control. and, if at least one of these persons is not responsible for the duties described in section 2.2 below, the Senior Technical Manager(s) designated for the purpose. Normally key posts should be occupied by full-time personnel. The heads of Production and Quality Control must be independent from each other. In large organisations

it may be necessary to delegate some of the functions listed.

Senior Technical manager

Duties of the Senior Technical manager

2.2 A Senior Technical Manager(s) may have a range of other duties owing to their experience and seniority; however, these must not compromise the following duties which can be summarized as follows;

(i.) for medicinal products manufactured within the United Arab Emirates , a Senior Technical Manager must ensure that each batch has been produced and tested/checked in accordance with the directives of the Ministry of Health as described in the marketing authorization ;

(ii.) for medicinal Products manufactured outside the United Arab Emirates and repackaged in the United Arab Emirates, a Senior Technical Manager must ensure that each batch has undergone, in the importing country, the testing required by the Ministry of Health ;

(iii.) a Senior Technical Manager must certify in a register or equivalent document, as operations are carried out and before any release, that each production batch satisfies the provisions of the United Arab Emirates GMP guide,

Responsibilities of the Senior Technical Manager

2.3 The persons responsible for these duties must meet the qualifications stated by ministerial decree. They shall be permanently and continuously at the disposal of the holder of the manufacturing authorization to carry out their responsibilities. Their responsibilities may be delegated, but only to other Senior Technical Manager(s),

(i.) Whilst each Senior Technical Manager has a personal and professional responsibility for ensuring that the various checks and tests have been carried out, the detail of this work may be delegated to appropriately

trained and experienced staff. Ultimately the Senior Technical Manager must be satisfied either directly or, more usually, by the proper operation of quality systems which include appropriate approvals, audits, self-inspections and spot checks that manufacturing and testing has complied with relevant requirements. Batch certification without such adequate steps is evidence of professional misconduct.

(ii.) The Senior Technical Manager should be available at the manufacturing site for a sufficient proportion of the working time in order to be appraised of manufacturing conditions and for control of any delegation.

(iii.) Senior Technical Manager(s) have duties not only to their employer but also to the Ministry of Health and it's inspectorate. They must ensure through line management that appropriate senior company executives are fully aware of any manufacturing and/or testing difficulties which may cast doubt on the release of batches or post facto might require product recall.

(iv.) If there is any aspect of the QA system which is not in accordance with the Directives and Guidelines for Good Manufacturing Practice then the senior technical manager has a responsibility to bring this to the attention of Senior Management.

(v.) There should be adequate resources and to ensure that systems and communication are working, Senior Technical Manager(s) also have a duty to make representations to management, if necessary in writing, whenever standards appear to be falling short of Good Practice. This responsibility should be reflected by appropriate wording in the Senior Technical Manager's job description.

(vi.) Senior Technical Manager(s) should establish a good working relationship with Ministry of Health inspectors

and a far as possible provide information on request during site inspections.

MOH Criteria

2.4 The Ministry of Health will verify (a) and (b) before accepting a nomination for a person to be act as a Senior Technical Manager;

(i.) The Senior Technical Manager has demonstrated familiarity with all aspects of the knowledge of GMP.

(ii.) The Senior Technical Manager has satisfied the Ministry of Health requirements for Pharmacist registration

2.5 The following assumptions are made by the Ministry of Health when accepting a Senior Technical Manager on the application for a Manufacturer's License:

- In cooperation with their employer, Senior Technical Manager(s) will take actions necessary to maintain and extend their technical and professional competence when they are engaged at a particular time.
- In cases where undue pressures to depart from professional and technical standards cannot be counterbalanced by reference to this and other relevant Codes of Practice, Senior Technical Manager(s), preferably having informed their employer first, should contact the Ministry of Health for confidential advice.

Head of Production

2.6 The head of the Production Department is primarily responsible for supervising the manufacturing process of specified products according to agreed operating procedures and will generally have the following responsibilities;

(i.) to ensure that products are stored according to the appropriate documentation in order to maintain the required quality:

(ii.) to approve the instructions relating to Production operations and to ensure their strict implementation;

(iii.) to ensure that the production records are evaluated and signed by an authorised person before the are sent to the Quality Control Department;

(iv.) to check the maintenance of his department, premises and equipment;

(v.) to ensure that the appropriate validations are done;

(vi.) to ensure that the required initial and continuing training of his departmental personnel is carried out and adapted according to need.

Head of Quality Control

2.7 The head of the Quality Control Department generally has the following responsibilities;

(i.) to approve or reject, as he sees fit, any starting materials, packaging materials, intermediate, bulk and finished products;

(ii.) to evaluate batch records;

(iii.) to ensure that all necessary testing is carried out;

(iv.) to approve specifications, sampling instructions, test methods and other Quality Control Procedures;

(v.) to approve and monitor any contract analysts;

(vi.) to check the maintenance of his department, premises and equipment;

(vii.) to ensure that the appropriate validations are done;

(viii.) to ensure that the required initial and continuing training of his departmental personnel is carried out and adapted according to need.

2.8 Other duties of the Quality Control Department are summarized in Chapter 6 -- Quality Control

2.9 The heads of Production and Quality Control generally have some shared, or jointly exercised responsibilities relating to quality. These may include, subject to Ministerial decree or circular:

- the authorisation of written procedures and other documents, including amendments;
- the monitoring and control of the manufacturing environment;
- plant hygiene;
- process validation;
- training;
- the approval and monitoring of suppliers of materials;
- the approval and monitoring of contract manufacturers;
- the designation and monitoring of storage conditions for materials and products;
- the retention of records;
- the monitoring of compliance with the requirements of Good Manufacturing Practices;
- the inspection, investigation and taking of samples, in order to monitor factors which may affect product quality.

Training

2.10 The manufacturer should provide training for all the personnel whose duties take them into production areas or into control laboratories (including the technical, maintenance and cleaning personnel), and for the other personnel whose activities could affect the quality of the product.

2.11 Besides the basic training on the theory and practice of Good Manufacturing Practice, newly recruited personnel should receive training appropriate to the duties assigned to them. Continuing training should also be given, and it's practical effectiveness should be periodically assessed. Training programs should be available, approved by either the head of Production or the head of Quality Control, as appropriate. Training records should be kept.

2.12 Personnel working in areas where contamination is a hazard, e.g. clean areas or areas where highly active, toxic, infectious or sensitizing materials are handled, should be given specific training.

2.13 Visitor or untrained personnel should, preferably not be taken into the production and Quality Control areas. If this is unavoidable, they should be given information in advance, particularly about personal hygiene and the prescribed protective clothing; they should be closely supervised.

2.14 The concept of Quality Assurance and all the measures capable of improving its understanding and implementation should be fully discussed during the training sessions.

2.15 Senior Technical Manager(s) have a personal and professional duty to keep their knowledge and

experience up to-date and in line with the current state of pharmaceutical quality management product manufacturing and control technology and general work practices. It is expected that appropriate records will be kept to reflect this important longer-term aspect of the Senior Technical Manager's continued performance of professional duties.

2.16 In the event of a Senior Technical Manager having a major change of job responsibilities, for example, from a company making only sterile dose forms to one with a wider range of products including solid dose forms, then the senior technical manager and the top management of the company involved should recognise the possible need for additional education and training and take adequate steps to demonstrate that proper provision is made for this.

Conduct of Senior Technical Managers

2.17 Ministerial decree #330, 1986 requires that the person responsible for a pharmaceutical manufacturing site (considered to be the Senior Technical Manager in these guidelines) must be registered as a pharmacist in the United Arab Emirates. This thereby makes such persons subject to professional censure as described in Federal Law #4 and could face fines and / or license suspension upon the commencement of administrative or disciplinary procedures against him for failure to fulfill his obligations.

2.18 As stated In ministerial decree #330, 1986, the license holder and the person acting as a Senior Technical Manager, must satisfy the licensing committee that the person so acting satisfies the requirements (in respect of qualifications and experience). They will have the opportunity of

making representations to the Ministry of Health orally or in writing.

2.19 The Senior Technical Manager has a personal and professional responsibility for ensuring that the various tests and checks have been carried out. If it were found that a Senior Technical Manager had certified that this happened without taking adequate steps so to satisfy himself/herself, this failure might be a matter for consideration by the Ministry of Health who would also consider inviting the Senior Technical Manager to defend their actions to the Ministry of Health licensing committee.

2.20 The Ministry of Health has established disciplinary systems to deal with cases of possible misconduct. One of the powers is to remove the name of an individual from the pharmacists register and from the Manufacturer's License.

Personnel Hygiene

2.21 Detailed hygiene programmes should be established and adapted to the different needs within the factory. They should include procedures relating to the health, hygiene practices and clothing of personnel. These procedures should be understood and followed in a very strict way by every person whose duties take him into the production and control areas. Hygiene programmes should be promoted by management and widely discussed during training sessions.

2.22 All personnel should receive medical examination upon recruitment. It must be the manufacturer's responsibility that there are instructions ensuring that health conditions which are of relevance to the quality of products come to the manufacturer's knowledge. After the first medical examination,

examinations should be carried out when necessary for the work and personal health.

2.23 Steps should be taken to ensure as far as is practicable that no person affected by an infectious disease or having open lesions on the exposed surface of the body is engaged in the manufacture of medicinal products.

2.24 Every person entering the manufacturing areas should wear protective garments appropriate to the operations to be carried out.

2.25 Eating, drinking, chewing, smoking, or the storage of food, drink, smoking materials or personal medication in the production and storage areas should be prohibited. In general, any unhygienic practice within the manufacturing areas or in any other area where the product might be adversely affected should be forbidden.

2.26 Direct contact should be avoided between the operator's hands and the exposed product as well as with any part of the equipment that comes into contact with the products.

2.27 Personnel should be instructed to use the hand-washing facilities.

2.28 Any specific requirements for the manufacture of special groups of products, for example, sterile preparations, are covered in Annex 1

Chapter 3. Premises and Equipment

- Principles
- Premises
- Production and Packaging Area
- Storage Areas
- Quality Control Areas
- Ancillary Areas
- Equipment

3. PREMISES AND EQUIPMENT

Principles

Premises and equipment must be located, designed, constructed, adapted and maintained to suit the operations to be carried out. Their layout and design must aim to minimize the risk of errors and permit effective cleaning and maintenance in order to avoid cross-contamination, build up of dust or dirt and, in general, any adverse effect on the quality of products.

The air control and cleaning schedule are the main variables in the control of the work environment. This is a common source of confusion and detailed guidance is provided below. **Annex 1** discusses in detail the GMP of sterile products; annex 1 also explains the overlap between the European Union GMP guidelines 1992 and the US Federal standard 209C.

For ease of application the UAE guidelines have classified the different environments into 4 different zones with minimum requirements , summarised as follows:

Zone	Description	Class EU	Class US Fed.
Black	No air filtration. There is protection against dust, animals and insects entering from outside	None	None
Grey	Visually clean	None	None
Light Grey	Filtered air e.g. Fine filter EU 9 for outside air or HEPA filter EU12 for re-circulated air Monitoring for micro-organisms	D	100,000
White	Filtered air e.g. HEPA filter EU 12 Class depends upon the proximity to the manufacturing process (See Chapter 9)	Up to A	Up to 100

Premises --General

3.1 Premises should be situated in an environment which, when considered together with measures to protect the manufacture, presents minimal risk of causing contamination of materials or products.

3.2 Premises should be carefully maintained, ensuring that repair and maintenance operations do not present any hazard to the quality of products. They should be clean and where applicable, disinfected according to detailed written procedures

3.3 Lighting, temperature, humidity and ventilation should be appropriate and such that they do not adversely affect, directly or indirectly, either the medicinal products during their manufacture and storage, or the accurate functioning of equipment.

3.4 Premises should be designed and equipped so as to afford maximum protection against the entry of insects or other animals.

3.5 Steps should be taken in order to prevent the entry of unauthorized people. Personnel who do not work in them should not use production, storage and quality control areas as a right of way.

Production and Packaging Area

The environmental control of these areas will depend upon the exact nature of the production and packaging performed.

Normal production and primary packaging of oral preparations and other non-sterile products

3.6 This should be performed in a Light grey zone. The required number of air changes will depend upon the heat load but will be a minimum of 6 changes per hour. The air conditioning (a/c) system should use a 100% outside air supply. Re-circulation of air should only be performed if there is a dedicated a/c system for each production line.

Segregated production and primary packaging of special products.

3.7 In order to minimize the risk of a serious medical hazard due to cross-contamination, dedicated and self contained facilities must be available for the production of particular medicinal products, such as highly sensitizing materials (e.g. penicillins, cephalosporins or biological preparations e.g. from live microorganisms).

This should be performed in a Light grey zone. The exhausted air should be cleaned through a HEPA filter EU12. The a/c system should use 100% outside air. If re-circulated air is used it must be filtered through a HEPA filter.

The production of certain additional products, such as certain antibiotics, certain hormones, certain cytotoxics, certain highly active drugs and non-medicinal products should not be conducted in the same facilities. The manufacture of technical poisons such as pesticides and herbicides should not be allowed in premises used for the manufacture of medicinal products.

Secondary packaging.

3.8 This should be performed in a Grey zone. The required number of air changes will depend upon the heat load but will be a minimum of 4 changes per hour. Re-circulated air is acceptable and the same a/c system can be used for several rooms.

Lay-out and work-flow

3.9 Premises should preferably be laid out in a way as to allow the production to take place in areas connected in a logical order corresponding to the sequence of the operations and to the requisite cleanliness levels.

3.10 The adequacy of the working and in-process storage space should permit the orderly and logical positioning of equipment and materials so as to minimise the risk of confusion between different medicinal products or their components; so to avoid cross contamination and to minimise the risk of unintentional or wrong application of any of the manufacturing or control steps.

3.11 Where starting and primary packaging materials, intermediate or bulk products are exposed to the environment, interior surfaces (walls, floors and ceilings) should be smooth, free from cracks

and open joints, and should not shed particulate matter and should permit easy and effective cleaning and, if necessary, disinfection.

3.12 Pipework, light fittings, ventilation points and other services should be designed and sited to avoid the creation of recesses that are difficult to clean. As far as possible, for maintenance purposes, they should be accessible from outside the manufacturing areas.

3.13 Drains should be of adequate size, and have "trapped gullies". Open channels should be avoided where possible, but if necessary, they should be shallow to facilitate cleaning and disinfection.

3.14 Weighing of starting materials usually should be carried out in a separate weighing room designed for that use.

3.15 In cases where dust is generated (e.g. during sampling, weighing mixing and the flossing operations, packaging of dry products), specific provisions should be taken to avoid cross-contamination and facilitate cleaning.

3.16 Premises for the packaging or medicinal product should be specifically designed and laid out so as to avoid mix-ups or cross-contamination.

3.17 Production areas should be well lit, particularly where visual error finding controls are carried out.

3.18 In-process controls may be carried out within the production area provided they do not carry any risk for the production.

Storage Areas

3.19 These areas can be considered as Black zones. The main concerns are to ensure that the temperature, ventilation and a/c control systems are adequate for the local conditions and the requirements of the full range of materials stored. Protection against dust is particularly important in the UAE and the store must be protected from insects and animals entering from outside.

3.20 Storage areas should be of sufficient capacity to allow orderly storage of the various categories of materials and products: starting and packaging materials, intermediate, bulk and finished products, products in quarantine, released, rejected, returned or recalled.

3.21 Where special storage conditions are required (e.g. temperature, humidity), these should be provided, checked and monitored.

3.22 Receiving and dispatch bays should protect materials and products from the weather. Reception areas should be designed and equipped to allow the containers of starting materials to be cleaned where necessary before storage.

3.23 Where quarantine status is ensured by storage in separate areas, these areas must be clearly marked and their access restricted to authorized personnel. Any system replacing the physical quarantine should give equivalent security.

3.24 There should normally be a separate sampling area for starting materials. If sampling is performed in the storage area, it should be conducted in such a way as to prevent contamination or cross-contamination.

3.25 Segregated areas should be provided for the storage of rejected, recalled or returned materials or products.

3.26 Highly active materials or products should be stored in safe and secure areas.

3.27 Printed packaging materials are considered critical to the conformity of the medicinal product and special attention should be paid to the safe and secure storage at these materials.

Quality Control Areas

3.28 Normally, Quality Control laboratories should be separated from production areas. This is particularly important for the laboratories that control biologicals, microbiologicals and radioisotopes. These laboratories can be regarded as a Black zone. Where the laboratory is an in-process-control laboratory with personnel moving between production areas and the laboratory then it should be considered as a Grey zone.

3.29 Control laboratories should be designated suitable operations to be carried out in them. Sufficient space should be given to avoid mix-ups and cross- contamination. There should be adequate, suitable storage space for samples and records.

3.30 Separate rooms may be necessary to protect sensitive instruments from vibration, electrical interference, humidity, etc.

3.31 Special requirements are needed in laboratories handling particular substances, such as biological or radioactive samples.

Ancillary Areas

3.32 These areas should be considered as Black zones.

3.33 Rest and refreshment rooms should be separate from other areas.

3.34 Facilities for changing clothes and for washing and toilet purposes should be easily accessible and appropriate for the number of users. Toilets should not directly communicate with production or storage areas.

3.35 Maintenance workshops should as far as possible be separated from production areas. Whenever parts and tools are stored in the production area, they should be kept in rooms or lockers reserved for that use.

3.36 Animal houses should be well isolated from other areas, with separate entrance (animal access) and air handling facilities.

Equipment

3.37 Manufacturing equipment should be designed, located and maintained to suit it's intended purpose.

3.38 Repair and maintenance operations should not present any hazard to the quality of the products.

3.39 Manufacturing equipment should be designed so that it can be easily and thoroughly cleaned. It should be cleaned according to detailed and written procedures and stored only in clean and dry conditions.

3.40 Washing and cleaning equipment should be chosen and used in order not to be a source of contamination.

3.41 Equipment should be installed in such a way as to prevent any risk of error or of contamination.

3.42 Production equipment should not present any hazard to the products. The parts of the production equipment that come into contact with the product must not be reactive, additive or absorptive to such an extent that it will affect the quality of the product and thus present any hazard.

3.43 Balances and measuring equipment of an appropriate range and precision should be available for production and control operations.

3.44 Measuring, weighing, recording and control equipment should be calibrated and checked at defined intervals by appropriate methods. Adequate records of such tests should be maintained.

3.45 Fixed pipe work should be clearly labeled to indicate the contents and, where applicable, the direction of flow.

3.46 Distilled, deionised and, where appropriate, other water pipes should be sanitized according to written procedures that detail the action limits for microbiological contamination and the measures to be taken.

3.47 Defective equipment should, if possible, be removed from production and quality control areas or at least be clearly labeled as defective.

Chapter 4. Documentation

- Principles
- General requirements
- Documents required
- Specifications
- Formulae
- Instructions
- Records
- Procedures

4. DOCUMENTATION

Principles

Good documentation constitutes an essential part of the quality assurance system. Clearly written documentation prevents errors from spoken communication and permits tracing of batch history, specifications, manufacturing, formulas and instructions.

Procedures and records must be free from errors and available in writing. The legibility of documents is of paramount importance.

General requirements

4.1 *Specifications* describe in detail the requirement with which the products or materials used or obtained during manufacture have to conform. They serve as a basis for quality evaluation. *Manufacturing formula, processing and packaging instructions* state all the starting materials used and lay down all processing and packaging operations. *Procedures* give directions for performing certain operations, eg. Cleaning, clothing, environmental control, sampling, testing, equipment operation. *Records* provide a history of each batch of product, including its distribution, and also of all other relevant circumstances pertinent to the quality of the final product. Documents should be designed, prepared, reviewed and distributed with care. They should comply with the relevant parts of the documents submitted to the Ministry of Health for approval;

4.2 Documents should be approved, signed and dated by appropriate and authorized persons;

4.3 Documents should have unambiguous contents; title, nature and purpose should be clearly stated. They should be laid out in an orderly fashion and be easy to check. Reproduced documents should be clear and legible. The reproduction of working documents from master

documents must not allow any error to be introduced through the reproduction process;

4.4 Documents should be regularly reviewed and kept up-to-date. When a document has been revised, systems should be operated to prevent inadvertent use of superseded documents;

4.5 Documents must not be handwritten; although, where documents require the entry of data, those entries may be made in clear, legible, indelible handwriting. Sufficient space should be provided for each entry.

4.6 Any alteration made to the entry on a document should be signed and dated; the alteration should permit the reading of the original information. Where appropriate, the reason for the alteration should be recorded.

4.7 The record should be made or completed at the time each action is taken and in such a way that all significant activities concerning the manufacture of medicinal products is traceable. They should be retained for at least one year after the expiry date of the finished product.

4.8 Data may be recorded by electronic data processing systems, photographic or other reliable means, but detailed procedures relating to the system in use should be available and the accuracy of the records should be checked. If documentation is handled by electronically, only those authorised persons should be able to enter or modify data in the computer. There should be a record of changes and deletions. Access should be restricted by passwords or other means and the result of entry of critical data should be independently checked. Batch records that are stored electronically should be protected by back-up transfer on to magnetic tape, microfilm, paper or other means. It is particularly important that the data are readily available throughout the period of retention.

Documents required

The documents required can be classified into five groups which are discussed in this chapter:
Specifications, Formulae, Instructions, Records and Procedures

4.9 **Specifications**

Specifications describe in detail the requirements with which the products or materials used or obtained during manufacture have to conform. They serve as a basis for quality evaluation.

There should be appropriately authorized and dated specifications for starting and packaging materials, and finished products; where appropriate, they should also be available for intermediate or bulk products.

Specifications for starting and packaging materials

4.10 Specifications for starting and primary or printed packaging materials should include, if applicable

i. a description of the materials, including:

- the designated name and the internal code reference;
- the reference, if any, to a pharmacopoeia monograph;
- the approved suppliers and, if possible, the original producer of the products;
- a specimen of printed materials;

ii. directions for sampling and testing or reference to procedures;

iii. qualitative and quantitative requirements with acceptance limits;

iv. storage conditions and precautions;

v. the maximum period of storage before re-examination.

Specifications for intermediate and bulk products

4.11 Specifications for intermediate and bulk products should be available if these are purchased or dispatched, or if data obtained from intermediate products are used for the evaluation of the finished product. The specifications should be similar to specifications for starting materials or for finished products, as appropriate.

Specifications for finished products

4.12 Specifications for finished products should include:

I. the designated name of the product and the code reference where applicable;

II. the formula or a reference to the formula

III. a description of the pharmaceutical form and package details;

IV. directions for sampling and testing or a reference to procedures;

V. the qualitative and quantitative requirements, with the acceptance limits:

VI. the storage conditions and any special handling precautions, where applicable;

VII. the shelf-life.

Manufacturing Formula, Processing and Packaging Instructions

Manufacturing Formulae, Processing and Packaging Instructions state all the starting materials used and lay down all processing and packaging operations.

Formally authorized Manufacturing Formula and Processing Instructions should exist for each product and batch size to be manufactured. They are often combined in one document.

4.13 The Manufacturing Formula should include:

I. the name of the product, with a product reference code relating to its specification;

II. a description of the pharmaceutical form, strength of the product and batch size;

III. a list of all starting materials to be used, with the amount of each, described using the designated name and a reference which is unique to that material;

IV. mention should be made of any substance that may disappear in the course of processing;

V. a statement of the expected final yield with the acceptable limits, and of relevant intermediate yields, where applicable.

4.14 The processing instructions should include:

I. a statement of the processing location and the principal equipment to be used;

II. the methods. or reference to the methods. to be used for preparing the critical equipment (e.g. cleaning, assembling, calibrating, sterilising;

III. detailed step wise processing instructions (e.g. checks on materials, pre-treatments, sequence for adding materials, mixing times. temperatures);

IV. the instructions for any in-process controls with their limits;

V. where necessary, the requirements for bulk storage of the products including container, labeling and special storage conditions where applicable;

VI. any special precautions to be observed

4.15 The packaging instructions should include;

I. name of the product;

II. description of its pharmaceutical form, and strength where applicable;

III. the pack size expressed in terms of the number weight or volume of the product in the final container;

IV. a complete list of all the packaging materials required for a standard batch size, including quantities, sizes and types, with the code or reference number relating to the specifications of each packaging material;

V. where appropriate, an example or reproduction of the relevant printed packaging materials, and specimens indicating where to apply batch number references, and shelf life of the product;

VI. special precautions to be observed, including a careful examination of the area and equipment in order to ascertain the line clearance before operations begin;

VII. a description of the packaging operation, including any significant subsidiary operations, and equipment to be used;

VIII. details of in-process controls with instructions for sampling and acceptance limits.

Records

4.16 Records provide a history of each batch of product including its distribution. and also of all other relevant circumstances pertinent to the quality of the final product.

Batch Processing Record should be kept for each batch processed. It should be based on the relevant parts of the currently approved Manufacturing Formula and processing instructions. The method of preparation of such records should be designed to avoid transcription errors. The record should carry the number of the batch being manufactured.

Before any processing begins, there should be recorded checks that the equipment and work station are clear of previous products, documents or materials not required for the planned process, and that equipment is clean and suitable for use.

A Batch Packaging Record should be kept for each batch or part batch processed. It should be based on the relevant

parts of the Packaging instructions and the method of preparations of such records should be designed to avoid transcription errors. The record should carry the batch number and the quantity of bulk product to be packed, as well as the batch number and the planned quantity of finished product that will be obtained.

Batch Processing Records

4.17 During processing the following information should be recorded at the time each action is taken and, after completion, the record should be dated and signed in agreement by the person responsible for the processing operations:

I. the name of the product;

II. dates and times of commencement, of significant intermediate stages and of completion of production;

III. name of the person responsible for each stage of production;

IV. initials of the operator at different, significant steps of production and, where appropriate, of the person who checked each of these operations (e.g. weighing);

V. the batch number and/or analytical control number as well as the quantities of each starting material actually weighed (including the batch number and amount of any recovered or reprocessed material added);

VI. any relevant processing operation or event and major equipment used;

VII. a record of the in-process controls and the initials of the person(s) carrying them out and the results obtained;

VIII. the product yield obtained at different and pertinent stages of manufacture;

IX. notes on special problems including details, with signed authorization for any deviation from the Manufacturing Formula and Processing Instructions.

Batch Packaging Records

4.18 Before any packaging operation begins there should be recorded checks that the equipment and work station are clear of previous products, documents or materials not required for the planned packaging operations, and that equipment is clean and suitable for use. The following information should be entered at the time each action is taken and, after completion, the record should be dated and signed in agreement by the person(s) responsible for the packaging operations;

I. the name of the product;

II. the date(s) and times of the packaging operations;

III. the name of the responsible person carrying out the packaging operation;

IV. the initials of the operators of the different significant steps;

V. records of checks for- Identity and conformity with the packaging instructions including the results of in-process controls;

VI. details of the packaging operations carried out, including references to equipment and the packaging lines used;

VII. whenever possible, samples of printed packaging materials used including specimens of the batch coding, expiry dating and any additional overprinting;

VIII. notes en any special problems or unusual events including details, with signed authorisation for any

deviation from the Manufacturing formula and Processing instructions;

IX. the quantities and reference number of identification of all printed packaging materials and bulk product issued, used, destroyed or returned to stock and the quantities of obtained product, in order to provide for an adequate reconciliation.

Procedures

4.19 Procedures give directions for performing certain operations e.g. cleaning. clothing, environmental control, sampling, testing, and equipment operation.

4.20 Receipt of starting and Packaging Materials

There should be written procedures and records for the receipt of each delivery of each starting and primary and printed packaging material.

The records of the receipts should include:the name of the material on the delivery note and the containers;

I. the "in-house" name and/or code of material (if different from above);

II. date of receipt;

III. supplier's name and, if possible, manufacturer's name;

IV. manufacturer's batch or referenda number;

V. total quantity, and number of containers received;

VI. the batch number assigned after receipt;

VII. any relevant comment e.g. state of the containers

4.21 There should be written procedures for the internal labeling, quarantine and storage of starting materials, packaging materials and other materials, as appropriate.

Sampling

4.22 There should be written procedures for sampling, which include the person(s) authorized to take samples, the methods and equipment to be used, the amounts to be taken and any precautions to be observed to avoid contamination of the material or any deterioration in its quality (see Chapter- 6.5).

Testing

4.23 There should be written procedures for testing materials and products at different stages of manufacture, describing the methods and equipment to be used. The test performed should be recorded (see Chapter 6.6).

Other procedures

4.24 Written release and rejection procedures should be available for materials and products, and in particular for the release for sale of the finished product by the Senior Technical Manager(s) in accordance with the requirements of the Ministry of Health.

4.25 Records should be maintained of the distribution of each batch of a product in order to facilitate the recall of the batch if necessary (see Chapter 7).

4.26 There should be written procedures and the associated records of actions taken or conclusions reached, where appropriate for: validation equipment assembly and calibration;

- maintenance, cleaning and sanitisation;
- personnel matters including training, clothing, hygiene;
- environmental monitoring;
- pest control;
- complaints;

- recalls;
- returns

.Clear operating procedures should be available for major items of manufacturing and test equipment.

4.27 Logbooks should be kept for major or critical equipment recording, as appropriate, any validations, calibrations, maintenance, cleaning or repair operations, including the dates and identity of people who carried these operations out.

4.28 Logbooks should also record in chronological order the use of major or critical equipment and the areas where the products have been processed.

5. Production

- Principles
- General
- Prevention of Contamination
- Validation
- Starting Materials
- Processing operations: intermediate and bulk products
- Packaging materials including labels
- Finished product
- Rejected, recovered and returned materials

5. PRODUCTION

Principles

Production operations must follow clearly defined procedures; they must comply with the principles of Good Manufacturing Practice in order to obtain products of the requisite quality and be in accordance with the relevant manufacturing and marketing authorisations.

General

5.1 Production should be performed and supervised by competent people

5.2 All incoming materials should be checked to ensure that the consignment corresponds to the order.

5.3 Damage to containers and any other problem that might adversely affect the quality of a material should be investigated, recorded and reported to the Quality Control department.

5.4 Incoming materials and finished products should be physically or administratively quarantined immediately after receipt or processing, until they have been released for use or distribution

5.5 Intermediate and bulk products purchased as such should be handled on receipt as though they were starting materials.

5.6 All materials should be stored under the appropriate conditions established by the manufacturer and in an orderly fashion to permit batch segregation and stock rotation

5.7 Checks on yields and reconciliation of quantities should be carried out as necessary to ensure that there are no discrepancies outside acceptable limits.

5.8 Operations on different products should not be carried out simultaneously or consecutively in the same room unless there is no risk of mix-up or cross-contamination.

5.9 At every stage of processing, products and materials should be protected from microbial and other contamination.

5.10 When working with dry materials and products, special precautions should be taken to prevent the generation and dissemination of dust. This applies particularly to the handling of highly active or sensitizing materials.

5.11 At all times during processing, all materials, bulk containers, major items of equipment and where appropriate, rooms, should be labelled or otherwise identified with an indication of the product or material being processed, it's strength (where applicable) and batch number. Where applicable, this indication should also mention the stage of production.

5.12 Labels applied to containers, equipment or premises should be clear, unambiguous and in the company's agreed format. it is often helpful, in addition to the wording on the labels to use colours to indicate status (for example, quarantined, accepted, rejected, clean...)

5.13 Checks should be carried out to ensure that pipelines and other pieces of equipment used for the transportation of products from one area to another are connected in a correct manner.

5.14 Any deviation from instructions or procedures should avoided as far as possible. If a deviation occurs, a competent person, with the involvement of the Quality Control Department should approve it in writing.

5.15 Access to production premises should be restricted to authorized personnel.

5.16 Normally, the production of non-medicinal products should be avoided in areas and with the equipment destined for the production of medicinal products.

Prevention of Contamination during production and packaging

5.17 At all stages of processing, products and materials must be protected from contamination by microbes and other materials. This risk of accidental cross-contamination arises from the uncontrolled release of dust. gases, vapours, sprays or organisms from materials and products in process, from residues on equipment, and from operators' clothing.

5.18 Operations on different products should not be carried out simultaneously or consecutively in the same room unless there is no risk of mix-up or cross-contamination. The significance of this risk varies with the type of contaminant and of product being contaminated. Amongst the most hazardous contaminants are highly sensitizing materials, biological preparations containing living organisms, certain hormones, cytotoxics, and other highly active materials

5.19 At all times during processing, all materials, bulk containers, major items of equipment and where appropriate rooms used should be labeled or otherwise identified with an indication of the product or material being processed, its strength (where applicable) and batch number. Where applicable,

this indication should also mention the stage of production.

5.20 Cross-contamination should be avoided by appropriate technical or organizational measures, for example:

i) production in segregated areas (required for products such as penicillins, live vaccines, live bacterial preparations and some other biologicals), or by campaign (separation in time) followed by appropriate cleaning;

ii) providing appropriate air-locks and air extraction;

iii) minimizing the risk of contamination caused by recirculation or re-entry of untreated or insufficiently treated air;

iv) keeping protective clothing inside areas where products with special risk of cross-contamination are processed;

v) using cleaning and decontamination procedures of known effectiveness, as ineffective cleaning of equipment is a common source of cross-contamination;

vi) using "closed systems" of production;

vii) testing for residues and use of cleaning status labels on equipment;

viii) Measures to prevent cross-contamination and their effectiveness should be checked periodically according to set procedures.

Validation

5.21 Validation studies should reinforce Good Manufacturing Practice and be conducted in accordance with defined procedures. Results and conclusions should be recorded.

5.22 When any new manufacturing formula or method of preparation is adopted, steps should be taken to demonstrate its suitability for routine processing. The defined process, using the materials and equipment specified, should be shown to yield a product consistently of the required quality.

5.23 Significant amendments to the manufacturing process, including any change in equipment or materials, which may affect product quality and/or the reproducibility of the process should be validated.

5.24 Processes and procedures should undergo periodic critical re-validation to ensure that they remain capable of achieving the intended results.

Starting materials

Purchase and receiving

5.25 The purchase of starting materials is an important operation that should involve staff who have a particular and thorough knowledge of the suppliers.

5.26 Starting materials should only be purchased from approved suppliers named in the relevant specification and, where possible, directly from the producer. It is recommended that the specifications established by the manufacturer for the starting materials be discussed with the suppliers. It is of benefit that all aspects of the production and control of the starting material in question, including handling, labeling and packaging requirements, as

well as complaints and rejection procedures are discussed with the manufacturer and the supplier.

5.27 For each delivery, the containers should be checked for integrity of package and seal and for correspondence between the order, delivery note and the supplier's labels. Damage to containers and any other problem that might adversely affect the quality of a material should be investigated, recorded and reported to the Quality Control Department.

5.28 If one material delivery is made up of different batches, each batch must be considered as separate for sampling, testing and release.

5.29 Starting materials in the storage area should be appropriately labeled. Labels should bear at least the following information:

- the designated name of the product;
- (and the internal code reference where applicable;)
- a batch number given at receipt;
- where appropriate, the status of the contents (e.g. in quarantine, on test, released, rejected);
- where appropriate, an expiry date or a date beyond which re-testing is necessary.

When fully computerized storage systems are used, all the above information need not necessarily be in a legible form on the label.

5.30 There should be appropriate procedures or measures to assure the identity of the contents of each container of starting material. Bulk containers from which samples have been drawn should be identified (see Chapter 6.5). Incoming materials should be physically or administratively quarantined immediately after receipt or

processing, until they have been released for use or distribution.

5.31 Only starting materials which have been released by the Quality Control Department and which are within their shelf life should be used.

5.32 Only designated persons, following a written procedure, should weigh or measure starting materials. This procedure should ensure that the correct materials are accurately weighed or measured into clean and properly labeled containers.

5.33 Each dispensed material and its weight or volume should be independently checked and the check recorded.

5.34 Materials dispensed for each batch should be kept together and conspicuously labeled as such.

Processing operations: Intermediate and bulk products

Preparation

5.35 Before any processing operation is started, steps should be taken to ensure that the work area and equipment are clean and free from any starting materials, products, product residues or documents not required for the current operation.

5.36 Intermediate and bulk products purchased as such should be kept under appropriate conditions and handled on receipt as though they were starting materials.

5.37 Critical processes should be validated (see "VALIDATION" in this Chapter).

5.38 Any necessary in-process controls and environmental controls should be carried out and recorded. Checks should be carried out to ensure that pipelines and other pieces of equipment used for the

transportation of products for one area to another are connected in a correct manner.

5.39 Any significant deviation from the expected yield should be recorded and investigated.

Packaging materials including labeling

5.40 The purchase, handling and control of primary and printed packaging materials shall be accorded attention similar to that given to starting materials.

5.41 Particular attention should be paid to printed materials. They should be stored in adequately secure conditions such as to exclude unauthorized access. Cut labels and other loose printed materials should be stored and transported in separate closed containers so as to avoid mix-ups. Packaging materials should be issued for use only by authorized personnel following an approved and documented procedure.

5.42 Each delivery or batch of printed or primary packaging material should be given a specific reference number or identification mark.

5.43 Outdated or obsolete primary packaging material or printed packaging material should be destroyed and this disposal recorded.

Packaging operations

5.44 When setting up a program for the packaging operations, particular attention should be given to minimizing the risk of cross-contamination, mix-ups or substitutions. Different products should not be packaged in close proximity unless there is physical segregation.

5.45 Before packaging operations are begun, steps should be taken to ensure that the work area, packaging lines, printing machines and other equipment are clean and free from any products, materials or documents previously used, if these are not required for the current operation. The line-clearance should be performed according to an appropriate check-list.

5.46 The name and batch number of the product being handled should be displayed at each packaging station or line.

5.47 All products and packaging materials to be used should be checked on delivery to the packaging department for quantity, identity and conformity with the packaging Instructions.

5.48 Containers for filling should be clean before filling. Attention should be given to avoiding and removing any contaminants such as glass fragments and metal particles.

5.49 Normally, filling and sealing should be followed as quickly as possible by labeling. If it is not the case, appropriate procedures should be applied to ensure that no mix-ups or mislabeling could occur.

5.50 The correct performance of any printing operation (for example code numbers, expiry dates) to be done separately or in the course of the packaging should be checked and recorded. Attention should be paid to printing by hand which should be re-checked at regular interval.

5.51 Special care should be taken when using cut labels and when over-printing is carried out off-line. Roll-feed labels are normally preferable to cut-labels, in helping to avoid mix-ups.

5.52 Checks should be made to ensure that any electronic code readers, label counters or similar devices are operating correctly.

5.53 Printed and embossed information on packaging materials should be distinct and resistant to fading or erasing.

5.54 On-line control of the product during packaging should include at least checking the following:

- general appearance of the packages;
- whether the packages are complete;
- whether the correct products and packaging materials are used;
- whether any over-printing is correct;
- correct functioning of line monitors.

Samples taken away from the packaging line should not be returned.

5.55 Following an unusual event, authorized personnel should only reintroduce products into the process after special inspection, investigation and approval. Detailed record should be kept of this operation.

5.56 Any significant or unusual discrepancy observed during reconciliation of the amount of bulk product and printed packaging materials and the number of units produced should be investigated and satisfactorily accounted for before release.

5.57 Upon completion of a packaging operation, any unused batch-coded packaging materials should be destroyed and the destruction recorded. A documented procedure should be followed if uncoded printed materials are returned to stock.

5.58 Finished products should be in quarantine until their final release under conditions established by the manufacturer.

5.59 The evaluation of finished products and documentation which is necessary before release of product for sale are described in Chapter 6 (Quality Control).

5.60 After release, finished products should be stored as usable stock under conditions established by the manufacturer.

Rejected, recovered and returned materials

5.61 Rejected materials and products should be clearly marked as such and stored separately in restricted areas. They should either be returned to the suppliers or, where appropriate, reprocessed or destroyed. Whatever action is taken should be approved and recorded by authorized personnel.

5.62 The reprocessing of rejected products should be exceptional. It is only permitted if the quality of the final product is not affected, if the specifications are met and if it is done in accordance with a defined and authorized procedure after evaluation of the risks involved. Record should be kept of the reprocessing.

5.63 The recovery of all or part earlier batches, which conform to the required quality by incorporation into a batch of the same product at a defined stage of manufacture, should be authorized beforehand. This recovery should be carried out in accordance with a defined procedure after evaluation of the risks involved, including any possible effect on shelf life. The recovery should be recorded.

5.64 The Quality Control Department should consider the need for additional testing of any finished product which has been reprocessed, or into which a recovered product has been incorporated.

5.65 Products returned from the market and which have left the control of the manufacturer should be destroyed unless without doubt their quality is satisfactory. They may be considered for re-sale, relabelling or recovery in a subsequent batch only after the Quality Control Department in accordance with a written procedure has critically assessed them. The nature of the product, any special storage conditions it requires, its condition and history, and the time elapsed since it was issued should all be taken into account in this assessment. Where any doubt arises over the quality of the product, it should not be considered suitable for re-issued or re-use, although basic chemical re-processing to recover active ingredient may be possible. Any action taken should be appropriately recorded.

6. Quality Control

- Principle
- General
- Good Quality Control Laboratory Practice
- Documentation
- Sampling
- Testing

6. QUALITY CONTROL

Principles

Quality Control is concerned with sampling, specifications and testing as well as organization, documentation and release procedures which ensure that the necessary and relevant tests are carried out, and that materials are not released for use, nor products released for sale or supply, until their quality has been judged satisfactory. Quality Control is not confined to laboratory operations, but must be involved in all decisions which may concern the quality of the product. The independence of Quality Control from Production is considered fundamental to the satisfactory operation of Quality Control.

General

6.1 Each holder of a manufacturing authorization should have a Quality Control Department. This department should be independent from other departments, and under the authority of a person with appropriate qualifications and experience, who has one or several control laboratories at his disposal. Adequate resources must be available to ensure that all the Quality Control arrangements are effectively and reliably carried out.

6.2 The principal duties of the head of Quality Control are summarized in Chapter 2. The Quality Control Department as a whole will also have other duties. These will include; to establish, validate and implement all quality control procedures, keep the reference samples of materials and products, ensure the correct labeling of containers of materials and products, ensure the monitoring of the stability of the products, participate in the investigation of complaints related to the quality of the product,

etc. All these operations should be carried out in accordance with written procedures and, where necessary, recorded.

6.3 Finished product assessment should embrace all relevant factors, including production conditions, results of in-process testing, a review of manufacturing (including packaging) documentation, compliance with Finished Product Specification and examination of the final finished pack .

6.4 Quality Control personnel should have access to production areas for sampling and investigation as appropriate.

Good Quality Control Laboratory Practice

6.5 Control laboratory premises and equipment should meet the general and specific requirements for Quality Control areas given in Chapter 3.

6.6 The personnel, premises, and equipment in the laboratories should be appropriate to that imposed by the nature and the scale of the manufacturing operations. The use of outside laboratories is acceptable but this should be stated in the Quality Control records.

Documentation

6.7 Laboratory documentation should follow the principles given in Chapter 4. An important part of this documentation deals with Quality Control and the following details should be readily available to the Quality Control Department.

i) specifications;

ii) sampling procedures;

iii) testing procedure and records (including analytical worksheets and/or laboratory notebooks);

iv) analytical reports and/or certificates;

v) data from environmental monitoring, where required;

vi) validation records of test methods, where applicable;

vii) procedures for and records of the calibration of instruments and maintenance of equipment.

6.8 Any Quality Control documentation relating to a batch record should be retained as directed by the MOH.

6.9 For some kinds of data (e.g. analytical tests results, yields, environmental controls,..) It is recommended that records in a manner permitting trend evaluation be kept.

6.10 In addition to the information that is part of the batch record, other original data such as laboratory notebooks an/or records should be retained and readily available.

Sampling

6.11 The sample taking should be done in accordance with approved written procedures that describes:

i) the method of sampling;

ii) the equipment to be used;

iii) the amount of the sample to be taken;

iv) instructions for any required sub-division of the sample

v) the type and condition of the sample container to be used;

vi) the identification of containers sampled;

vii) any special precautions to be observed, especially with regard to the sampling of sterile or noxious materials;

viii) the storage conditions;

ix) instructions for the cleaning and storage of sampling equipment.

6.12 Reference samples should be representative of the batch of materials or products from which they are taken. Other samples may also be taken to monitor the most stressed part of a process (e.g. beginning or end of a process).

6.13 Sample containers should bear a label indicating the contents, with the batch number, the date of sampling and the containers from which samples have been drawn.

6.14 Reference samples from each batch of finished products should be retained till one year after the expiry date or as stated by the MOH. Finished products should usually be kept in their final packaging and stored under the recommended conditions. Samples of starting materials (other than solvents, gases and water) should be retained till one year after the product expiry or as stated by the MOH if their stability allows. This period may be shortened if their stability, as mentioned in the relevant specification, is shorter. Reference samples of materials and products should be of a size sufficient to permit at least a full re-examination.

Testing

6.15 Analytical methods should be validated. All testing operations described in the registration

file submitted to the MOH should be carried out according to the approved method.

6.16 The results obtained should be recorded and checked to make sure that they are consistent with each other. Any calculations should be critically examined.

6.17 The tests performed should be recorded and the records should include at least the following data:

A. name of the material or product and , where applicable, dosage form;

B. test results, including observations and calculations, and reference to any certificates of analysis

C. batch number and, where appropriate, the manufacturer and/or supplier;

D. dates of testing;

E. references to the relevant specifications and testing procedures;

F. initials of the persons who performed the testing;

G. initials of the persons who verified the testing and the calculations, where appropriate;

H. initials of the persons who verified the testing and the calculations, where appropriate;

I. a clear statement of release or rejection (or other status decision) and the dated signature of the designated responsible person

J. a clear statement of release or rejection (or

6.18 All the in-process controls, including those made in the production area by production personnel, should be performed according to methods

approved by Quality Control and the results recorded.

6.19 Special attention should be given to the quality of laboratory reagents, volumetric glassware and solutions, reference standards and culture media. They should be prepared in accordance with written procedures.

6.20 Laboratory reagents intended for prolonged use should be marked with the preparation date and the signature of the person who prepared them. The expiry date of unstable reagents and culture media should be indicated on the label, together with specific storage conditions. In addition, for volumetric solutions, the last date of standardization and the last current factor should be indicated.

6.21 Where necessary, the date of receipt of any substance used for testing operations e.g. reagents and reference standards) should be indicated on the container. Instructions for use and storage should be followed. In certain cases it may be necessary to carry out an identification test and/or other testing of reagent materials upon receipt or before use.

Animals used for testing components, materials or products, should, where appropriate, be quarantined before use. They should be maintained and controlled in a manner that assures their suitability for the intended use. They should be identified, and adequate records should be maintained, showing the history of their use.

7. Complaints and Product recall

- Principle
- Complaints
- Recalls

7. COMPLAINTS AND PRODUCT RECALL

Principle

All complaints and other information concerning potentially defective products must be reviewed carefully according to written procedures. In order to provide for all contingencies, a system should be designed to recall, if necessary, promptly and effectively, products known or suspected to be defective from the market.

Complaints

7.1 A person should be designated responsible for handling the complaints and deciding the measures to be taken together with sufficient supporting staff to assist him. If this person is not the Senior Technical Manager, they should be made aware or any complaint, investigation or recall.

7.2 There should be written procedures describing the action to be taken, including the need to consider a recall, in the case of a complaint concerning a possible product defect.

7.3 Any complaint concerning a product defect should be recorded with all the original details and thoroughly investigated. The person responsible for Quality Control should normally be involved in the study of such problems.

7.4 If a product defect is discovered or suspected in a batch, consideration should be given to checking other batches in order to determine whether they are also affected. In particular, other batches, which may contain reworks of the defective batch, should be investigated.

7.5 All the decisions and measures taken as a result of a complaint should be recorded and referenced to the corresponding batch records.

7.6 Complaint records should be reviewed regularly for any indication of specific or recurring problems requiring attention and possibly the recall of marketed products.

7.7 The Ministry of Health must informed if a manufacturer is considering action following possibly faulty manufacture, product deterioration, or any other serious quality problems with a product.

Recalls

7.8 A person should be designated as responsible for execution and coordination of recalls and should be supported by sufficient staff to handle all the aspects of the recalls with the appropriate degree of urgency. This responsible person should normally be independent of the sales and marketing organization. If this person is not the Senior Technical Manager, they should be made aware of any recall operation.

7.9 There should be established written procedures, regularly checked and updated when necessary, in order to organize any recall activity.

7.10 Recall operations should be capable of being initiated promptly and at any time.

7.11 The UAE Ministry of Health and all competent authorities of all countries to which products may have been distributed should be informed promptly if products are to be recalled because they are, or are suspected of being defective.

7.12 The distribution records should be readily available to the persons(s) responsible for recalls, and should contain sufficient information on wholesalers and directly supplied customers (with addresses, phone and/or fax numbers inside and outside working hours, batches and amounts delivered), including those for exported products and medical samples.

7.13 Recalled products should be identified and stored separately in a secure area while awaiting a decision on their fate.

7.14 The progress of the recall process should be recorded and a final report issued, including a reconciliation between the delivered and recovered quantities of the products.

7.15 The effectiveness of the arrangements for recalls should be evaluated from time to time.

8. Self inspection

Principle

8. SELF INSPECTION

Principle

Self-inspections should be conducted in order to monitor the implementation and compliance with Good Manufacturing Practice principles and to propose necessary corrective measures.

8.1 Personnel matters, premises, equipment, documentation, production, quality control, distribution of the medicinal products, arrangements for dealing with complaints and recalls, and self inspection, should be examined at intervals following a pre-arranged programme in order to verify their conformity with the principles of Quality Assurance.

8.2 Self-inspections should be conducted in an independent and detailed way by designated competent persons(s) from the company. Independent audits by external experts may also be useful.

8.3 All self-inspections should be recorded. Reports should contain all the observations made during the inspections and, where applicable, proposals for corrective measures. Statements on the actions subsequently taken should also be recorded.

Annex 1 Manufacture of sterile medicinal products

This annex has been completely redrafted and contains the latest European Guidelines on the GMP for Sterile Medicinal products

It replaces Section 9 of the 1997 UAE GMP Guidelines

In addition to General guidance on environmental control and standards, it contains guidance on;

- Isolator technology
- Blow/fill/seal technology
- Terminally sterilised products
- Aseptic preparation
- Personnel
- Premises
- Equipment
- Sanitation
- Processing
- Sterilisation by heat
- Sterilisation by moist heat
- Sterilisation by dry heat
- Sterilisation by radiation
- Sterilisation with ethylene oxide
- Sterilisation by filtration
- Finishing of sterile products
- Quality Control

Annex 1 Manufacture of sterile medicinal products

Principle

The manufacture of sterile preparations has special requirements in order to minimize risks of microbiological contamination, and of particulate and pyrogen contamination. Much depends on the skill, training and attitudes of the personnel involved. Quality Assurance is particularly important, and this manufacture must strictly follow carefully established and validated methods of preparation and procedure. Sole reliance for sterility or other quality aspects must not be placed on any terminal process or finished product test.

Note:

The present guidance does not lay down detailed methods for determining the microbiological and particulate cleanliness of air, surfaces etc. Reference is made to other compendia such as the CEN/ISO Standards.

General

1.1 The manufacture of sterile products should be carried out in clean areas entry to which should be through airlocks for personnel and/or for goods. Clean areas should be maintained to an appropriate standard of cleanliness and supplied with air that has passed through filters of an appropriate efficiency.

1.2 The various operations of component preparation, product preparation, filling and sterilization should be carried out in separate areas within the clean area.

1.3 Clean areas for the manufacture of sterile products are classified according to the required characteristics of the environment. Each manufacturing operation requires an appropriate environmental cleanliness level in the operational state in order to minimise the risks of particulate or microbial contamination of the product or materials being handled. In order to meet "in operation" conditions these areas should be designed to reach certain specified air-cleanliness levels in the "at rest" occupancy state. The "at-rest" state is the condition

where the installation is installed and operating, complete with production equipment but with no operating personnel present. The "in operation" state is the condition where the installation is functioning in the defined operating mode with the specified number of personnel working.

For the manufacture of sterile medicinal products there are normally 4 grades of clean areas.

Grade A : The local zone for high risk operations, e.g. filling zone, stopper bowls, open ampoules and vials, making aseptic connections. Normally such conditions are provided by a laminar air flow work station. Laminar air flow systems should provide a homogeneous air speed of 0.45 m/s 20 % (guidance value) at the working position.

Grade B : For aseptic preparation and filling, this is the background environment for grade A zone.

Grade C and D: Clean areas for carrying out less critical stages in the manufacture of sterile products.

The airborne particulate classification for these grades is given in the following table.

		Maximum permitted number of particles /m^3, equal to or above:			
		0.5 μm	**5 μm**	**0.5 μm**	**5 μm**
1 Grade		**at rest** (b)		**in operation**	
100, M 3.5, ISO 5	**A**	3 500	0	3 500	0
	B (a)	3 500	0	350 000	2 000
10 000, M 5.5, ISO 7	**C** (a)	350 000	2 000	3 500 000	20 000
100 000, M 6.5, ISO 8	**D** (a)	3 500 000	20 000	(c)	(c)

Notes

(a) In order to reach the B, C and D air grades, the number of air changes should be related to the size of the room and the equipment and personnel present in the room. The air system should be provided with appropriate filters such as HEPA for grades A, B and C.

(b) The guidance given for the maximum permitted number of particles in the "at rest" condition corresponds approximately to the US Federal Standard 209 E and the ISO classifications as follows: grades A and B correspond with class 100, M 3.5, ISO 5; grade C with class 10.000, M 5.5, ISO 7 and grade D with class 100.000, M 6.5, ISO 8.

(c) The requirement and limit for this area will depend on the nature of the operations carried out.

Examples of operations to be carried out in the various grades are given in the table below.

Class	**Examples of operations for terminally sterilized products (see 1. 11)**	**Examples of operations for aseptic preparations (see 1.12)**
A	Filling of products, when unusually at risk	Aseptic preparation and filling
C	Preparation of solutions, when unusually at risk. Filling of products	Preparation of solutions to be filtered
D	Preparation of solutions and components for subsequent filling	Handling of components after washing

The particulate conditions given in the table for the "at rest" state should be achieved in the unmanned state after a short "clean up" period of 15-20 minutes (guidance value), after completion of operations. The particulate conditions for grade A in operation given in the table should be maintained in the zone immediately surrounding the product whenever

the product or open container is exposed to the environment. It is accepted that it may not always be possible to demonstrate conformity with particulate standards at the point of fill when filling is in progress, due to the generation of particles or droplets from the product itself.

1.4 The areas should be monitored during operation, in order to control the particulate cleanliness of the various grades.

1.5 Where aseptic operations are performed monitoring should be frequent using methods such as settle plates, volumetric air and surface sampling (e.g. swabs and contact plates). Sampling methods used in operation should not interfere with zone protection. Results from monitoring should be considered when reviewing batch documentation for finished product release. Surfaces and personnel should be monitored after critical operations. Additional microbiological monitoring is also required outside production operations, e.g. after validation of systems, cleaning and sanitisation.

Recommended limits for microbiological monitoring of clean areas during operation

Recommended limits for microbial contamination (a)					
Grade		**Air sample** cfu/m^3	Settle plates **(90mm) cfu / 4 hr (b)**	**Contact plates** (55mm) cfu/plate	**Glove print** (5 fingers) cfu / glove
100, M 3.5, ISO 5	**A**	<1	<1	<1	<1
	B	10	5	5	5
10 000, M 5.5, ISO 7	**C**	100	50	25	0
100 000, M 6.5, ISO 8	**D**	200	100	50	0

Notes

(a) These are average values.
(b) Individual settle plates may be exposed for less than 4 hours.

1.6 Appropriate alert and action limits should be set for the results of particulate and microbiological monitoring. If these limits are exceeded operating procedures should prescribe corrective action.

Isolator technology

1.7 The utilisation of isolator technology to minimise human interventions in processing areas may result in a significant decrease in the risk of microbiological contamination of aseptically manufactured products from the environment. There are many possible designs of isolators and transfer devices. The isolator and the background environment should be designed so that the required air quality for the respective zones can be realised. Isolators are constructed of various materials more or less prone to puncture and leakage. Transfer devices may vary from a single door to double door designs to fully sealed systems incorporating sterilisation mechanisms. The transfer of materials into and out of the unit is one of the greatest potential sources of contamination. In general the area inside the isolator is the local zone for high risk manipulations, although it is recognised that laminar air flow may not exist in the working zone of all such devices. The air classification required for the background environment depends on the design of the isolator and its application. It should be controlled and for aseptic processing it should be at least grade D.

1.8 Isolators should be introduced only after appropriate validation. Validation should take into account all critical factors of isolator technology, for example the quality of the air inside and outside (background) the isolator, sanitisation of the isolator, the transfer process and isolator integrity.

1.9 Monitoring should be carried out routinely and should include frequent leak testing of the isolator and glove/sleeve system

Blow/fill/seal technology

1.10 Blow/fill/seal units are purpose built machines in which, in one continuous operation, containers are formed from a thermoplastic granulate, filled and then sealed, all by the one automatic machine. Blow/fill/seal equipment used for aseptic production which is fitted with an effective grade A air shower may be installed in at least a grade C environment, provided that grade A/B clothing is used. The environment should comply with the viable and non-viable limits at rest and the viable limit only when in operation. Blow/fill/seal equipment used for the production of products that are terminally sterilised should be installed in at least a grade D environment.

Because of this special technology particular attention should be paid to, at least the following: equipment design and qualification, validation and reproducibility of cleaning-in-place and sterilisation-in-place, background clean room environment in which the equipment is located, operator training and clothing, and interventions in the critical zone of the equipment including any aseptic assembly prior to the commencement of filling.

Terminally sterilised products

1.11 Preparation of components and most products should be done in at least a grade D environment in order to give low risk of microbial and particulate contamination, suitable for filtration and sterilisation. Where the product is at a high or unusual risk of microbial contamination, (for example, because the product actively supports microbial growth or must be held for a long period before sterilisation or is necessarily processed not mainly in closed vessels), then preparation should be carried out in a grade C environment. Filling of products for terminal sterilisation should be carried out in at least a grade C environment.

Where the product is at unusual risk of contamination from the environment, for example because the filling operation is slow or the containers are wide-necked or are necessarily exposed for more than a few seconds before sealing, the filling should be done in a grade A zone with at least a grade C background. Preparation and filling of ointments, creams, suspensions and emulsions should generally be carried out in a grade C environment before terminal sterilisation.

Aseptic preparation

1.12 Components after washing should be handled in at least a grade D environment. Handling of sterile starting materials and components, unless subjected to sterilisation or filtration through a micro-organism-retaining filter later in the process, should be done in a grade A environment with grade B background.

Preparation of solutions that are to be sterile filtered during the process should be done in a grade C environment; if not filtered; the preparation of materials and products should be done in a grade A environment with a grade B background. Handling and filling of aseptically prepared products should be done in a grade A environment with a grade B background.

Prior to the completion of stoppering, transfer of partially closed containers, as used in freeze drying should be done either in a grade A environment with grade B background or in sealed transfer trays in a grade B environment. Preparation and filling of sterile ointments, creams, suspensions and emulsions should be done in a grade A environment, with a grade B background, when the product is exposed and is not subsequently filtered.

Personnel

1.13 Only the minimum number of personnel required should be present in clean areas; this is particularly important during aseptic processing. Inspections and controls should be conducted outside the clean areas as far as possible.

1.14 All personnel (including those concerned with cleaning and maintenance) employed in such areas should receive regular training in disciplines relevant to the correct manufacture of sterile products. This training should include reference to hygiene and to the basic elements of microbiology. When outside staff who have not received such training (e.g. building or maintenance contractors) need to be brought in, particular care should be taken over their instruction and supervision.

1.15 Staff who have been engaged in the processing of animal tissue materials or of cultures of micro-organisms other than those used in the current manufacturing process should not enter sterile-product areas unless rigorous and clearly defined entry procedures have been followed.

1.16 High standards of personal hygiene and cleanliness are essential. Personnel involved in the manufacture of sterile preparations should be instructed to report any condition which may cause the shedding of abnormal numbers or types of contaminants; periodic health checks for such conditions are desirable. Actions to be taken about personnel who could be introducing undue microbiological hazard should be decided by a designated competent person.

1.17 Changing and washing should follow a written procedure designed to minimise contamination of clean area clothing or carry-through of contaminants to the clean areas.

1.18 Wristwatches, make-up and jewellery should not be worn in clean areas.

1.19 The clothing and its quality should be appropriate for the process and the grade of the working area. It should be worn in such a way as to protect the product from contamination.

The description of clothing required for each grade is given below:

Grade D: Hair and, where relevant, beard should be covered. A general protective suit and appropriate shoes or overshoes should be worn. Appropriate measures should be taken to avoid any contamination coming from outside the clean area.

Grade C: Hair and where relevant beard and moustache should be covered. A single or two-piece trouser suit, gathered at the wrists and with high neck and appropriate shoes or overshoes should be worn. They should shed virtually no fibres or particulate matter.

Grade A/B: Headgear should totally enclose hair and, where relevant, beard and moustache; it should be tucked into the neck of the suit; a facemask should be worn to prevent the shedding of droplets. Appropriate sterilised, non-powdered rubber or plastic gloves and sterilised or disinfected footwear should be worn. Trouser-legs should be tucked inside the footwear and garment sleeves into the gloves. The protective clothing should shed virtually no fibres or particulate matter and retain particles shed by the body.

1.20 Outdoor clothing should not be brought into changing rooms leading to grade B and C rooms. For every worker in a grade A/B area, clean sterile (sterilised or adequately sanitised) protective garments should be provided at each work session or at least once a day if monitoring results justify this. Gloves should be regularly disinfected during operations. Masks and gloves should be changed at least at every working session.

1.21 Clean area clothing should be cleaned and handled in such a way that it does not gather additional contaminants that can later be shed. These operations should follow written procedures. Separate laundry facilities for such clothing are desirable. Inappropriate treatment of clothing will damage fibres and may increase the risk of shedding of particles.

Premises

1.22 In clean areas, all exposed surfaces should be smooth, impervious and unbroken in order to minimise the shedding or accumulation of particles or micro-organisms and to permit the repeated application of cleaning agents, and disinfectants where used.

1.23 To reduce accumulation of dust and to facilitate cleaning there should be no uncleanable recesses and a minimum of projecting ledges, shelves, cupboards and equipment. Doors should be designed to avoid those uncleanable recesses; sliding doors may be undesirable for this reason.

1.24 False ceilings should be sealed to prevent contamination from the space above them.

1.25 Pipes and ducts and other utilities should be installed so that they do not create recesses, unsealed openings and surfaces that are difficult to clean.

1.26 Sinks and drains should be prohibited in grade A/B areas used for aseptic manufacture. In other areas air breaks should be fitted between the machine or sink and the drains. Floor drains in lower grade clean rooms should be fitted with traps or water seals to prevent back-flow.

1.27 Changing rooms should be designed as airlocks and used to provide physical separation of the different stages of changing and so minimise microbial and particulate contamination of protective clothing. They should be flushed effectively with filtered air. The final stage of the changing room should, in the at-rest state, be the same grade as the area into which it leads. The use of separate changing rooms for entering and leaving clean areas is sometimes desirable. In general hand-washing facilities should be provided only in the first stage of the changing rooms.

1.28 Both airlock doors should not be opened simultaneously. An interlocking system or a visual and/or audible warning system should be operated to prevent the opening of more than one door at a time.

1.29 A filtered air supply should maintain a positive pressure and an airflow relative to surrounding areas of a lower grade under all operational conditions and should flush the area effectively. Adjacent rooms of different grades should have a pressure differential of 10 - 15 pascals (guidance values). Particular attention should be paid to the protection of the zone of greatest risk, that is, the immediate environment to which a product and cleaned components that contact the product are exposed. The various recommendations regarding air supplies and pressure differentials may need to be modified where it becomes necessary to contain some materials, e.g. pathogenic, highly toxic, radioactive or live viral or bacterial materials or products. Decontamination of facilities and treatment of air leaving a clean area may be necessary for some operations.

1.30 It should be demonstrated that airflow patterns do not present a contamination risk, e.g. care should be taken to ensure that airflows do not distribute particles from a particle-generating person, operation or machine to a zone of higher product risk.

1.31 A warning system should be provided to indicate failure in the air supply. Indicators of pressure differences should be fitted between areas where these differences are important. These pressure differences should be recorded regularly or otherwise documented.

Equipment

1.32 A conveyor belt should not pass through a partition between a grade A or B area and a processing area of lower air cleanliness, unless the belt itself is continually sterilised (e.g. in a sterilising tunnel).

1.33 As far as practicable equipment, fittings and services should be designed and installed so that operations, maintenance and repairs can be carried out outside the clean area. If sterilisation is required, it should be carried out, wherever possible, after complete reassembly.

1.34 When equipment maintenance has been carried out within the clean area, the area should be cleaned, disinfected and/or sterilised where appropriate, before processing recommences if the required standards of cleanliness and/or asepsis have not been maintained during the work.

1.35 Water treatment plants and distribution systems should be designed, constructed and maintained so as to ensure a reliable source of water of an appropriate quality. They should not be operated beyond their designed capacity. Water for injections should be produced, stored and distributed in a manner, which prevents microbial growth, for example, by constant circulation at a temperature above 70°C.

1.36 All equipment such as sterilisers, air handling and filtration systems, air vent and gas filters, water treatment, generation, storage and distribution systems should be subject to validation and planned maintenance; their return to use should be approved.

Sanitation

1.37 The sanitation of clean areas is particularly important. They should be cleaned thoroughly in accordance with a written programme. Where disinfectants are used, more than one type should be employed. Monitoring should be undertaken regularly in order to detect the development of resistant strains.

1.38 Disinfectants and detergents should be monitored for microbial contamination; dilutions should be kept in previously cleaned containers and should only be stored for defined periods

unless sterilised. Disinfectants and detergents used in Grades A and B areas should be sterile prior to use.

1.39 Fumigation of clean areas may be useful for reducing microbiological contamination in inaccessible places.

Processing

1.40 Precautions to minimise contamination should be taken during all processing stages including the stages before sterilisation.

1.41 Preparations of microbiological origin should not be made or filled in areas used for the processing of other medicinal products; however, vaccines of dead organisms or of bacterial extracts may be filled, after inactivation, in the same premises as other sterile medicinal products.

1.42 Validation of aseptic processing should include simulating the process using a nutrient medium. The form of the nutrient medium used should generally be equivalent to the dosage form of the product. The process simulation test should imitate, as closely as possible the routine aseptic manufacturing process and include all the critical subsequent manufacturing steps. Process simulation should be repeated at defined intervals and after any significant modification to the equipment and process. The number of containers used for a medium fill should be sufficient to enable a valid evaluation. For small batches, the number of containers for the medium fill should at least equal the size of the product batch. The contamination rate should be less than 0.1% with 95% confidence level.

1.43 Care should be taken that any validation does not compromise the processes.

1.44 Water sources, water treatment equipment and treated water should be monitored regularly for chemical and biological contamination and, as appropriate, for endotoxins. Records should be maintained of the results of the monitoring and of any action taken.

1.45 Activities in clean areas and especially when aseptic operations are in progress should be kept to a minimum and movement of personnel should be controlled and methodical, to avoid excessive shedding of particles and organisms due to over-vigorous activity. The ambient temperature and humidity should not be uncomfortably high because of the nature of the garments worn.

1.46 Microbiological contamination of starting materials should be minimal. Specifications should include requirements for microbiological quality when monitoring has indicated the need for this.

1.47 Containers and materials liable to generate fibres should be minimised in clean areas.

1.48 Where appropriate, measures should be taken to minimise the particulate contamination of the end product.

1.49 Components, containers and equipment should be handled after the final cleaning process in such a way that they are not re-contaminated.

1.50 The interval between the washing and drying and the sterilisation of components, containers and equipment as well as between their sterilisation and use should be minimised and subject to a time-limit appropriate to the storage conditions.

1.51 The time between the start of the preparation of a solution and its sterilisation or filtration through a micro-organism-retaining filter should be minimised. There should be a set maximum permissible time for each product that takes into account its composition and the prescribed method of storage.

1.52 The bioburden should be monitored before sterilisation. There should be working limits on contamination immediately before sterilisation that are related to the efficiency of the method to be used. Where appropriate the absence of pyrogens should be monitored. All solutions, in particular large volume infusion

fluids, should be passed through a micro-organism-retaining filter, if possible sited immediately before filling.

1.53 Components, containers, equipment and any other article required in a clean area where aseptic work takes place should be sterilised and passed into the area through double-ended sterilisers sealed into the wall, or by a procedure that achieves the same objective of not introducing contamination. Non-combustible gases should be passed through microorganism retentive filters.

1.54 The efficacy of any new procedure should be validated, and the validation verified at scheduled intervals based on performance history or when any significant change is made in the process or equipment.

Sterilisation

1.55 All sterilisation processes should be validated. Particular attention should be given when the adopted sterilisation method is not described in the current edition of the European Pharmacopoeia, or when it is used for a product that is not a simple aqueous or oily solution. Where possible, heat sterilisation is the method of choice. In any case, the sterilisation process must be in accordance with the marketing and manufacturing authorisations.

1.56 Before any sterilisation process is adopted its suitability for the product and its efficacy in achieving the desired sterilising conditions in all parts of each type of load to be processed should be demonstrated by physical measurements and by biological indicators where appropriate. The validity of the process should be verified at scheduled intervals, at least annually, and whenever significant modifications have been made to the equipment. Records should be kept of the results.

1.57 For effective sterilisation the whole of the material must be subjected to the required treatment and the process should be designed to ensure that this is achieved.

1.58 Validated loading patterns should be established for all sterilisation processes .

1.59 Biological indicators should be considered as an additional method for monitoring the sterilisation. They should be stored and used according to the manufacturers instructions, and their quality checked by positive controls.
If biological indicators are used, strict precautions should be taken to avoid transferring microbial contamination from them.

1.60 There should be a clear means of differentiating products that have not been sterilised from those which have. Each basket, tray or other carrier of products or components should be clearly labelled with the material name, its batch number and an indication of whether or not it has been sterilised. Indicators such as autoclave tape may be used, where appropriate, to indicate whether or not a batch (or sub-batch) has passed through a sterilisation process, but they do not give a reliable indication that the lot is, in fact, sterile.

1.61 Sterilisation records should be available for each sterilisation run. They should be approved as part of the batch release procedure.

Sterilisation by heat

1.62 Each heat sterilisation cycle should be recorded on a time/temperature chart with a sufficiently large scale or by other appropriate equipment with suitable accuracy and precision. The position of the temperature probes used for controlling and/or recording should have been determined during the validation, and where applicable also checked against a second independent temperature probe located at the same position.

1.63 Chemical or biological indicators may also be used, but should not take the place of physical measurements.

1.64 Sufficient time must be allowed for the whole of the load to reach the required temperature before measurement of the

sterilizing time-period is commenced. This time must be determined for each type of load to be processed.

1.65 After the high temperature phase of a heat sterilization cycle, precautions should be taken against contamination of a sterilized load during cooling. Any cooling fluid or gas in contact with the product should be sterilized, unless it can be shown that any leaking container would not be approved for use.

Moist heat

1.66 Both temperature and pressure should be used to monitor the process. The temperature recorder should normally be independent of the controller, and there should be an independent temperature indicator, the reading from which is routinely checked against the chart recorder during the sterilization period. For sterilisers fitted with a drain at the bottom of the chamber, it may also be necessary to record the temperature at this position, throughout the sterilization period. There should be frequent leak tests on the chamber when a vacuum phase is part of the cycle.

1.67 The items to be sterilized other than products in sealed containers, should be wrapped in material which allows removal of air and penetration of steam but which prevents recontamination after sterilisation. All parts of the load should be in contact with water or saturated steam at the required for the required time.

1.68 Care should be taken to ensure that steam used for sterilization is of suitable quality and does not contain additives at a level which could cause contamination of product or equipment.

Dry heat

1.69 The process used should include air circulation within the chamber and the maintenance of a positive pressure to prevent the entry of non-sterile. Any air admitted should be

passed through a microorganisms-retaining filter. Where this process is also intended to remove pyrogens, challenge tests using endotoxins may be used as part of the validation.

Sterilization by radiation

1.70 Radiation sterilization is used mainly for the sterilization of heat sensitive materials and products. Many medicinal products and some packaging materials are radiation-sensitive, so this method is permissible only when the absence of deleterious effects on the product has been confirmed experimentally. Ultraviolet irradiation is not normally an acceptable method of sterilization.

1.71 During the sterilization procedure the radiation dose should be measured. For this purpose, dosimetry indicators that are independent of dose rate should be used, giving a quantitative measurement of the dose received by the product itself. Dosimeters should be inserted in the load in sufficient number, and close enough together to ensure that there is always a dosimeter in the chamber. Where plastic dosimeters are used they should be used within the time limit of their calibration. Dosimeter absorbencies should be read within a short period after exposure to radiation.

1.72 Biological indicators may only be used as an additional control. Radiation-sensitive colour disks may also be used differentiate between packages that have been subjected to irradiation and those which have not; they are not indicators of successful sterilization. The information obtained should constitute part of the batch record.

1.73 Validation procedure should ensure that the effects of variations in density of the packages are considered.

1.74 Materials handling procedures should prevent mix-up between irradiated and non-irradiated materials. Each package should carry a radiation sensitive indicator to show whether or not it has been subjected to a radiation treatment.

1.75 The total radiation dose should be administered within a predetermined time span.

Sterilization with ethylene oxide

1.76 This method should only be used when no other method is practicable. During process validation it should be shown that there is no damaging effect on the product and that the conditions and time allowed for degassing are such as to reduce any residual gas and reaction products to defined acceptable limits for the type of product or material.

1.77 Direct contact between gas and microbial cells is essential: precautions should be taken to avoid the presence of organisms likely to be enclosed in material such as crystals or dried protein. The nature and quantity of packaging materials can significantly affect the process.

1.78 Before exposure to the gas, materials should be brought into equilibrium with the humidity and temperature required by the process. The time required for this should be balanced against the opposing need to minimize the time before sterilization.

1.79 Each sterilization cycle should be monitored with suitable biological indicators, using the appropriate number of test pieces distributed throughout the load. The information so obtained should form part of the batch record.

1.80 For each sterilization cycle, records should be made of the time taken to complete the cycle, of the pressure, temperature and humidity within the chamber during the process and of the gas concentration. The pressure and temperature should be recorded throughout the cycle on a chart. The record(s) should form part of the batch record.

1.81 After sterilization, the load should be stored in a controlled manner under ventilated conditions to allow residual gas reaction products to reduce to the defined level. This process should be validated.

Filtration of medicinal products which cannot be sterilised in their final container

1.82 Filtration alone is not considered sufficient when sterilization in the final container is practicable, With regard to methods currently available, steam sterilization is to be preferred. If the product cannot be sterilized in the final container, solutions or liquids can be filtered through a sterile filter of nominal pore size of 0.22 micron (or less), or with at least equivalent micro-organism retaining properties, into a previously sterilized container. Such filters can remove bacteria and molds, but not all viruses or mycoplasmas. Consideration should be given to implementing the filtration process with some degree of heat treatment.

1.83 Due to the potential additional risks of the filtration method as compared with other sterilization processes, a second filtration via a further sterilized microorganism-retaining filter, immediately prior to filling, may be advisable. The final sterile filtration should be carried out as close as possible to the filling point.

1.84 Fibre-shedding characteristics of filters should be minimal.

1.85 The integrity of the sterilised filter should be verified before use and should be confirmed immediately after use by an appropriate method such as a bubble point, diffusive flow or pressure hold test. The time taken to filter a known volume of bulk solution and the pressure difference to be used across the filter should be determined during validation and any significant differences from this should be noted and investigated. Results of these checks should be included in the batch record. The integrity of other filters should be confirmed at appropriate intervals.

1.86 The same filter should not be used for more than one working day unless such use has been validated.

1.87 The filter should not affect the product by removal of ingredients form it or by released of substances into it.

Finishing of sterile products.

1.88 Containers should be closed by appropriately validated methods. Samples should be checked for integrity according to appropriate procedures.

1.89 Containers sealed under vacuum should be sampled and the samples tested for maintenance of that vacuum after an appropriate, pre- determined period.

1.90 Filled containers of parenteral products should be inspected individually. When inspection is done visually, it should be done under suitable and controlled conditions of illumination and background. Operators doing the inspection should pass regular eye-sight checks, with spectacles if worn, and be allowed frequent breaks from inspection. Where other methods of inspection are used, the process should be validated and the performance of the equipment checked at intervals. Results should be recorded.

Quality Control

1.91 The sterility test applied to the finished product should only be regarded as the last in a series of control measures by which sterility is assured. The test should be validated for the product(s) concerned

1.92 In those cases where parametric release has been authorised, special attention should be paid to the validation and the monitoring of the entire manufacturing process

1.93 Samples taken for sterility testing should be representative of the whole of the batch, but should in particular include samples taken from parts of the batch considered to be most at risk of contamination, e.g.

1.93.a for products which have been filled aseptically, samples should include containers filled at the beginning and end of the batch and end after any significant interruption of work;

1.93.b for products which have been heat sterilized in their final containers, consideration should be given to taking samples from the potentially coolest part of the load.