2002

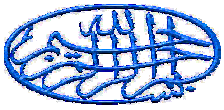
دولة الإمارات العربية المتحدة

وزارة الصحة

قطاع الصيدلة والتموين

دليل التصنيع الجيد في التحضير للمستحضرات الصيدلانية بالمستشفيات

إدارة الرقابة الدوائية



شكر تقدير

تتقدم إدارة الرقابة الدوائية بخالص الشكر وبالغ التقدير الي السادة الكرام اللذين ساهموا في اعداد هذا الدليل وبذلوا كل الجهد في سبيل اصداره وهم ..

د. عيسى بن جكه المنصوري	مدير إدارة الرقابة الدوائية
د. خالد إبراهيم نشأت	رئيس قسم الشؤون الفنية
د.مايك فـاهي	خبير في الصيدله إدارة الرقابة الدوائية

المحتويات

كلمة معالي وزير الصحة

إن رعاية ودعم صاحب السمو رئيس دولة الإمارات العربية المتحدة الوالد الشيخ زايد بن سلطان آل نهيان للخدمات الصحية التي تقوم بتقديمها وزارة الصحة قد جعلت الدولة تقف في الصف الأول بين دول العالم المتطور والتي تتميز برقي الخدمات الطبية ومن بينها الخدمات الصيدلانية التي توفر الأدوية على اختلاف أنواعها سواء تلك التي تصرف جاهزة أو التي تصنع في الوحدات المسئولة عن تركيب المستحضرات الدوائية التي تستخدم في العلاج.

إن كتابة ما تستلزمه طرق التحضير الجيدة للمستحضرات الصيدلانية ستكون خير دليل عمل لما يجب أن يتم في هذا الجانب سواء في الوحدات المتخصصة في هذا النوع من العمل الصيدلاني أو صيدليات المستشفيات التي بإمكانها توفير هذه الخدمة. نتمنى أن تكون هذه الضوابط ذات فائدة جمة في جعل العمل في هذا الجانب نموذجيا.

حمد عبد الرحمن المدفع

وزير الصـحة

كلمة مدير إدارة الرقابة الدوائية

لقد أولت القيادة الحكيمة في دولة الإمارات العربية المتحدة الاهتمام الكبير في توفير الخدمات الصحية ذات المستوى المتقدم في كافة

المستشفيات ومن ضمنها عملية صرف الأدوية وتحضيرها في حالة الحاجة إلى ذلك وهذا الجانب يدخل في صلب العمل الصيدلاني.

إن وزارة الصحة ومن خلال إدارة الرقابة الدوائية تتحمل المسئولية الفنية الرقابية على وحدات الإنتاج الصيدلاني المتواجدة في أبو ظبي والعين ودبي و قد ارتأت الإدارة بعد الاطلاع على نوعية تلك الخدمات من خلال زيارات ميدانية أن تنشر هذا الكتيب ليستعرض الطرق النموذجية المطلوب اتباعها ليس فقط في الوحدات المذكورة بل في كل صيدليات المستشفيات التي يمكن للكادر فيها أن يقوم بتحضير هذه المستحضرات.

إن تجهيز المستشفيات بحاجتها إلى بعض المستحضرات الصيدلانية ذات الاستخدام الواسع التي تتراوح ما بين مستحلبات و مراهم للاستعمال الخارجيومحاليل تستخدم في علاج بعض الأعراض المرضية مثل التطبل والإمساك، وبما أن الأحجام التي يتم تحضيرها من هذه المستحضرات هي أحجام كبيرة نسبيا يمكن أن يرقى إلى مستوى التصنيع المحدود مما يستدعي تطبيقا منظما للأسلوب الصحيح في الإنتاج وفق ضوابط مكتوبة ومتطلبات الممارسة الجيدة في التصنيع الدوائي.

الدكتور/عيس بن جكة المنصوري

مدير إدارة الرقابة الدوائية

المقـدمـة

يعتـبر الصيادلة المجموعة الوحيدة في فريق الرعاية الصحية ممن تلقوا تدريـبا فـي تقنية تحضير التراكيب الصيدلانية وعليه فان العاملين في الحقـل الطبـي والمرضـى يعتبرون الصيدلي ضليعا وخبيرا في صنع التراكيب التي يحتاجوها خصوصا في حالة عدم توفرها تجاريا.

إن المتطلـب الأساسي في التحضير الجيد للتراكيب الصيدلانية وصرفها إلى المرضى في الصيدليات هو أن تكون سياقات العمل محددة وواضحة وذلك يمتد ليشمل الكادر المناسب وموقع وطرق العمل والأجهزة والمواد المستخدمة.

يجب على الصيدلي أن لا يباشر في تحضير التراكيب الصيدلانية ما لم تكـن لديه فكرة واضحة عن المستوى الأمثل الذي يجب أن يكون عليه المنـتج الصـيدلاني ويمـتد ذلـك ليشمل توفر المستلزمات الضرورية للإنـتاج، كمـا يجب أن تدرس كل مفاصل العمل بعناية لضمان جودة النوعية في المنتج النهائي.

إن هـذه الوثيقة قد تم إعدادها على ضوء قواعد التصنيع الدوائي الجيد في دولة الإمارات العربية المتحدة وتعكس المستلزمات الأساسية لضمان جـودة التراكيـب والمستحضرات الصيدلانية. إن تطبيق هذه القواعد سـيؤدي بالتالـي إلى توفير درجة عالية من التوكيد النوعي من خلال اعـتماد طـرق التحضير التي سينتج بتطبيقها منتجات صيدلانية تمتاز بجودتها.

تطبق قواعد التصنيع الدوائي الجيد على ما يلي:

1. تحضـير التراكيـب الصـيدلانية للمرضى ذوي الاحتياجات الخاصة.

2. تحضير وجبات صغيرة الحجم من التراكيب الصيدلانية.
3. إعادة تعبئة وتغليف بعض المنتجات الصيدلانية.

فيما يخص تحضير الوجبات الصغيرة من التراكيب الصيدلانية (الفقرة الثانية أعلاه) يجب أن تؤخذ الأمور التالية بعين الاعتبار أن لا يزيد حجم الوجبة:

- **2.5** لتر من السوائل التي تؤخذ عن طريق الفم أو التي تستخدم للجلد.
- **2** كيلوجرام من الكريمات أو الدهونات أو المساحيق.
- **100** كبسولة أو تحميلة أو أي نوع آخر من الأشكال الصيدلانية الجافة.
- **50** وحدة من تلك التي أعيد تغليفها (باستخدام نفس النوع من التوثيق الذي يطبق في حالة الوجبات الصغيرة الحجم).
- من التراكيب الصيدلانية التي يكون معدل إنتاجها أكثر من مرة واحدة في الأسبوع باستثناء الحالة التي يستهلك فيها ما قد حضر أثناء الأسبوع.

إن ما تقدم لا يشمل التراكيب الصيدلانية المعقمة مثل محاليل الحقن التي تعطى عن طريق الوريد حيث أن تحضيرها يتطلب شروطا خاصة، كما أن تحضير مستحضرات ذات حجم أكبر مما جاء أعلاه يستدعي القيام بذلك

الفصل الأول

التعـــاريـف

التعـــــاريف

إن التعاريف المذكورة أدناه ستنطبق على المصطلحات التي سترد في هذه الوثيقة آخذين في الحسبان أن هذه الصيغ قد تكون مختلفة في وثائق من نوع آخر.

الشخص المخّول

هو الشخص المعتمد من قبل أصحاب القرار والذي يحمل الخلفية

العلمية والمعرفة والخبرة الفنية الأساسية.

الوجبة

وهـي الكمية المحددة من المواد الأولية ومواد التعبئة والتغليف أو المنتج بعد إجراء عملية واحدة أو سلسلة عمليات تؤدي إلى التجانس المطلوب.

رقم الوجبة

وهي عبارة عن توليفة متميزة من الأرقام و/أو الأحرف خاصة بوجبة معينة.

الكم المنتج

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

المعايرة

وهي مجموعة من العمليات التي تنشأ وتحت ظروف خاصة العلاقة بين القيم التي تم الحصول عليها باستخدام جهاز أو نظام تقييسي والقيم العائدة إلى المرجع النموذجي.

التحضير

ويمثل كل العمليات الداخلة في تحضير المستحضر الصيدلاني ابتداء من استلام المواد الأولية ومرورا بخطوات التحضير والتعبئة والتغليف انتهاءا بالمنتج النهائي.

التلوث التفاطعي

ويراد بهذا التعبير تلوث المادة الأولية أو المنتج بمادة أو منتج آخر.

غرفة التجهيز

وهي الغرفة أو المساحة المخصصة لتجهيز أو وزن أو تركيب المواد.

التجهيز الدوائي

يراد بهذا التعبير وصف عملية تهيئة المادة الدوائية وما يتطلبه ذلك من الحسابات الصيدلانية.

المنتج النهائي

ويمثل المستحضر الصيدلاني بعد مروره في كل مراحل الإنتاج وبضمنها التغليف في العبوة النهائية.

التصنيع

ويشمل عمليات شراء المواد الأولية والإنتاج والسيطرة النوعية والإطلاق والخزن وتوزيع المنتجات الصيدلانية والضوابط ذات العلاقة.

المستحضر الصيدلاني

ويستخدم لوصف أي دواء أو مادة مشابهة للدواء يتم استخدامها في الانسان.

التعبئة والتغليف

ويقصد بها كل العمليات التي تشمل التعبئة ووضع اللصقات التعريفية والتي يمر بها الكم المنتج غير المعبأ كي يصبح منتجا نهائيا.

مواد التعبئة والتغليف

وتشمل المواد المستخدمة في تعبئة وتغليف المستحضر الصيدلاني وهذه المواد لا تشمل التغليف الخارجي الذي يستخدم لأغراض النقل والشحن.

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

سياقات العمل

وهو وصف لكل العمليات والطرق المستخدمة ويشمل ذلك المحاذير وكل السبل التي يتم تطبيقها بصورة مباشرة أو غير مباشرة في عملية إنتاج المستحضر الصيدلاني.

الإنتـ ـاج

ويعني ذلك كل العمليات الداخلة في تحضير المستحضر الصيدلاني ابتداءا من استلام المواد الأولية مرورا بالخطوات التركيبية والتعبئة والتغليف انتهاءا بالمنتج المتكامل.

الرقابة النوعية

انظر الفصل الأول.

إعادة التعبئة والتغليف

ويعني ذلك نقل الدواء من عبوة إلى أخرى في حالة إنتاج وجبة تتألف من 50 عبوة.

المواصفة

أنظر الفصل الرابع.

المادة الأولية

ويقصد بهذا التعبير أية مادة تستخدم في إنتاج المستحضر الصيدلاني باستثناء مواد التعبئة والتغليف. وتسمى كذلك المواد الخام.

التقييم

ويعني ذلك الإجراء الموثق (كما هو مثبت في مبادئ التصنيع الجيد) الذي يثبت أن كل خطوات التشغيل والإنتاج والأجهزة والمواد والفعاليات والأنظمة المستخدمة تؤدي إلى النتيجة المرجوة.

المصادر :

لقد استخدمت المصادر المذكورة أدناه في إعداد هذا الدليل:

قواعـد التصـنيع الدوائي الجيد في دولة الإمارات العربية المتحدة للعام **2000** والصادر من وزارة الصحة، ادارة الرقابة الدوائية.

الدلـيل النيوزيلـندي حـول ممارسة التصنيع الجيد للمنتجات الدوائية، الجزء الثالث: كيفية تحضير وصرف المنتجات الدوائية، وزارة الصحة النيوزيلندية، قسم العلاجيات **1993**.

الجمعية الأمريكية لصيادلة المستشفيات، المنشور الخاص بالأمور الفنية فـي تحضـير المنـتجات الصيدلانية التي لا تحتاج إلي تعقيم، المجلة الأمريكية لصيادلة المستشفى **1994** العدد **51** صفحة **1441-1448.**

الفصل الثاني

إدارة النـــوعية

إدارة النوعية

يجب أن تكون عملية تحضير وصرف الدواء تحت إشراف الصيدلي بصورة دائمة.

يجب على الشخص المسئول عن تطبيق السياقات الخاصة بتحضير وصرف المستحضرات الصيدلانية أن يتأكد من الاستخدام الصحيح لها وإن استخدامها لن يعرض المريض لأي نوع من أنواع الخطر سواءا كان ذلك بسبب الاستخدام غير الأمين أو بسبب نوعية أو كفاءة الدواء.

إن الوصول إلى الهدف في إنتاج نوعية ممتازة من الدواء تعتبر مسئولية الإدارة وتتطلب مشاركة وإخلاص كل المنتسبين.

إن هدف الوصول إلى تحضير مستحضرات صيدلانية ذات نوعية عالية الجودة يتطلب تصميم وتطبيق نظام شامل للتوكيد النوعي يغطي عملية

التصنيع الجيد والرقابة النوعية. يجب توثيق هذا النظام ودراسة مدى كفاءته.
يجب تزويد جميع مفاصل العمل في النظام المذكور أعلاه بالمنتسبين الأكفاء والموقع ذو المساحة الكافية والأجهزة والوسائل الإنتاجية المناسبة.

2-1 إن المفاهيم الأساسية للتوكيد النوعي والتحضير الجيد وأسلوب تهيئة المواد لأغراض التحضير والسيطرة النوعية جميعها مرتبطة ببعضها البعض. والوصف أدناه يساعد في التركيز على هذا الارتباط وأهميته الأساسية في كل الأمور ذات العلاقة.

التوكيد النوعي

2-2 إن التوكيد النوعي مفهوم عريض يغطي كل النقاط التي يمكن أن تؤثر على نوعية المنتج. يمثل هذا المفهوم مجموع الترتيبات التي تتخذ في سبيل التأكد من أن المستحضرات الصيدلانية من النوعية المطلوبة.
نافلة القول إن التوكيد النوعي يتضمن الممارسة الجيدة لعملية تهيئة المواد الداخلة في الإنتاج وتصنيعها إضافة لبعض العوامل التي لا تدخل ضمن إطار هذه الوثيقة.
يجب أن يتضمن نظام التوكيد النوعي المناسب لإنجاز التحضير والتجهيز للمستحضرات الصيدلانية الأمور التالية :

أ. يجب أن يتم توضيح كل ما يتعلق بالتحضير والتجهيز وعمليات السيطرة النوعية آخذين في الاعتبار الممارسة الجيدة الواجب اتباعها في تنفيذ هذه الأنشطة.

ب. يجب أن يتم توضيح كل ما يتعلق بمسئوليات الإدارة.

ج. يجب أن تتخذ التدابير الصحيحة في تجهيز واستخدام ما هو مناسب من المواد الأولية ومواد التعبئة التغليف.

د. يجب إجراء كل ما هو ضروري من التقييمات.

هـ . يجب أن تجرى عملية التحويل التصنيعي لإنتاج وفحص المستحضر الصيدلاني النهائي حسب الطرق التي كان قد تم تفصيلها.

و. يجب الامتناع عن بيع أو تجهيز المنتجات ما لم يتم فحصها من قبل الشخص المخول والذي يقوم بالتأكد من أن كل ما أنتج وفحص وأطلق للبيع قد أجري حسب الضوابط المعمول بها.

ز. يجب أن تكون هناك إجراءات مناسبة قدر الإمكان للتأكد من أن عملية خزن المنتجات وتداولها تجري بطريقة تضمن الحفاظ على النوعية خلال العمر الزمني المحدد لها.

ك. يجب أن يكون هناك تفتيش ذاتي دوري و/أو تدقيق دوري على النوعية للتأكد من التأثير الإيجابي الناجم من تطبيق نظام التوكيد النوعي.

الممارسة الجيدة في تجهيز وتحضير المستحضرات الصيدلانية

2-3 يتمثل التوكيد النوعي في النهج القياسي والثابت في الممارسة الجيدة في التحضير وصرف الأدوية وذلك في تقييمها النوعي حسب المعايير المناسبة للاستخدام المطلوب.

إن الممارسـة الجـيدة فـي التحضير الصرف الدوائي يشملان الإنتاج والسيطرة النوعية.

إن المتطلبات الأساسية للممارسة الجيدة في الإنتاج تشمل :

1. وصف ومراجعة لكل عمليات التحضير والصرف الدوائي مع الأخذ بعين الاعتبار الخبرة التي تقود إلى إنتاج المستحضرات الصيدلانية ذات النوعية العالية المطابقة للمواصفات.
2. تقييم الخطوات الضرورية في عمليات التحضير والصرف الدوائ ويشمل ذلك أيضا كافة التعديلات التي تجرى على هذه العمليات.
3. تهيئة كل الوسائل الضرورية للقيام بالتصنيع الجيد التي تتضمن :
   - العاملون من أصحاب الكفاءات والمدربين تدريبا جيدا.
   - الموقع ذو المساحة الكافية.
   - الأجهزة و الخدمات المناسبة.
   - المـواد المطابقـة للمواصـفات والعـبوات واللاصقات التعريفية.
   - السياقات العملية والتوجيهات المعتمدة.
   - الخزن والنقل المناسب.
4. كـتابة التعلـيمات والسـياقات العملية بشكل توجيهات واضحة و بأسلوب سهل وقابل للتطبيق.
5. يتم تدريب العاملين على القيام بالسياقات العملية بصورة صحيحة.
6. إجـراء التوثيق الضروري الذي يبين بأن جميع الخطوات المطلوبة للقـيام بالعمل قد تم تطبيقها وبأن الكمية والنوعية المتوقع إنتاجها قد تم إنجازها فعلا.

7. يجب الحفاظ على كل الوثائق الخاصة بتحضير المنتج والتي تساعد على تتبع الخطوات التي تمت في تحضيره في حالة الحاجة لذلك آخذين في الاعتبار أن تكون هذه الوثائق واضحة في تفاصيلها.
8. يجب أن يكون هناك نظام لاعادة المنتج من الأسواق في حالة الحاجة لذلك الإجراء.
9. يجب التحقيق بإمعان في كل الشكاوى التي ترد حول أي منتج من المنتجات لمعرفة السبب أو الأسباب التي كانت قد أدت إلى العيب أو العيوب في النوعية واتخاذ الخطوات المناسبة لتجاوز تكرار ذلك.

الرقابة النوعية

2.4 تشمل الرقابةالنوعية ذلك الجزء من الممارسة الجيدة في التحضير والصرف الدوائي الذي يتعلق بتقييم الاستخدام الصحيح للمواد، وهذا يعني بأن المواد الداخلة في التحضير و المواد المنتجة لا يتم إطلاق استخدامها أو صرفها عن طريق التجهيز أو البيع ما لم يجرى الفحص النوعي لها.

تشمل المتطلبات الأساسية للقيام بالفحص النوعي :

1. الوسائل الكافية والموارد البشرية المدربة والسياقات المعتمدة للتحري وتقييم المواد الأولية الداخلة في الإنتاج ومواد التعبئة والتغليف والمنتجات، وكذلك السيطرة على الظروف البيئية الملائمة للقيام بالتصنيع الجيد.

2. تهيئة التوثيق الضروري والذي يسجل بوضوح ما قد تم إنجازه فعـلا من سياقات التحري والتقييم. يجب تسجيل الانحراف أو الانحرافات في حالة حدوثها وأن يتم التحري عن أسبابها.
3. يجـب أن تحـتوي المنـتجات النهائـية على الكمية والنوعية المطلوبة من المواد الفعالة ويجب أن تعبأ في الحاويات المناسبة وأن يتم تعليمها بشكل صحيح.
4. يجب أن لا يتم إطلاق أي منتج لأغراض البيع أو التجهيز إلا بعد مطابقته للمواصفات واعتماد ذلك من قبل شخص مخول بإجراء الفحص المطلوب.

الفصل الثالث

العـــاملون

العـــــاملون

المبـ ـدأ

يجب أن يمتلك جميع المنتسبين العاملين في تحضير وصرف المستحضرات الصيدلانية المعرفة النظرية والمهارات العملية والحس العام بأهمية النظافة الضرورية في عملهم. إن إمكانية تطبيق تحاليل السيطرة النوعية على المنتج النهائي محدودة ولهذا السبب تكون كفاءة العاملين هي العامل الحاسم في جودة النوعية للمنتج النهائي، يجب أن تعرف بوضوح كل الواجبات والمسئوليات في هذا الجانب.

المنتسبون

- يجب أن يكون هناك صيدلي مرخص لادارة وتحمل مسئولية تحضير وصرف التراكيب الصيدلانية.
- يجـب أن يكـون هناك شخص مخول يتحمل كامل المسئولية للقـيام بمهـام الإدارة النوعـية لوحـدة تحضـير المستحضرات الصيدلانية.
- وجود عدد كاف من الكوادر المؤهلة والخبيرة تستطيع أن تقوم بخدمات التحضير والصرف، و يجب أن يأخذ مدير وحدة التحضير الصيدلاني في اعتباره أن لا يكون حجم المسئولية الملقاة على كاهل أي من الكوادر العاملة كبيرا بحيث يؤثر على نوعية المنتجات التي يتم تحضيرها.
- يجـب أن يكـون هـناك دليل عمل مرجعي يهتدي به الكادر ويجب
أن تكون هناك مراجعة دورية لتحديث هذا الدليل.
- يجـب أن يكـون هناك توصيف وظيفي مكتوب لكل واحد من المنتسـبين و يجـب أن تكـون هناك مراجعة دورية لتحديث هذا التوصيف.

التدريب

- يجب أن يقوم مدير وحدة التحضير الصيدلاني بتحديد مستوى المعرفة النوعية و الكفاءة والخبرة والتجربة والتدريب للكادر ومدى حاجته إلى المتابعة في الجانب الذي يعمل أو تعمل فيه.

- يجـب أن يقـوم مديـر التحضير الصيدلاني بمتابعة الحاجة للتدريـب المناسـب لكل واحد من المنتسبين ليمكنهم ذلك من القيام بأداء واجباتهم المحددة في وحدة التحضير الصيدلانية.
- يجـب أن يكون هناك عملية تأهيل و برنامج تدريب للمنتسبين الجـدد لـتعريفهم بواجـباتهم هذا فضلا عن وجود برنامج تدريب مسـتمر يصاحبه سجل تقيد فيه كافة الأنشطة التدريبية وممارسيها من الكوادر.
- يجب تشجيع الكوادر على الانخراط في البرامج المناسبة للتعليم المستمر.
- يجـب أن تتضـمن الـبرامج الخاصة بتدريب المنتسبين مبدأ التوكيد النوعي وسبل تطوير فهمه واستيعابه وتطبيقه.
- يجب أن يكون هناك برنامج خاص لتدريب الكوادر العاملة في الإنتاج المعقم.

النظافة الشخصية

- يجب على مشرف وحدة التحضير الصيدلاني التأكد من مدى تطبيق السياقات الخاصة بالصحة والنظافة والملابس، ويجب أن يكون كل فرد من المنتسبين على بينة من هذه السياقات وتطبيقها كما ويجب إعطاء أهمية خاصة لنظافة اليدين وارتداء الزي المناسب.
- يجـب أن تتم مراقبة المنتسبين من الذين يعملون خارج وحدة التحضير الصيدلاني (كالمنظفين والموزعين) والضيوف للتأكد من عدم تأثيرهم على سياقات النظافة المعمول بها في الوحدة.

- يجـب تفـادي القـيام بأيـة فعالية يمكن أن تؤدي إلى تلوث المسـاحات المخـتلفة في وحدة التحضير الصيدلانية (وتشمل هذه مـناطق الـوزن والتحضـير والخـزن) حيث يمنع تناول الطعام والشـراب والتدخيـن أو جلب الأطعمة والشراب ووسائل التدخين والأدوية الشخصية.
- يجـب أن لا يشـترك فـي عملـيات التحضير والصرف كل المنتسـبين مـن المرضـى بمرض معد أو المصابين بجرح في المـناطق المكشـوفة من الجسم أو المصابين بحالة يمكن أن تشكل خطرا جرثوميا غير اعتيادي على المنتجات ويتجنب هؤلاء التماس المباشر مع المواد التي يتم تحضيرها حتى يتم شفاؤهم.

الفصل الرابع

مواقع العمل والأجهزه

مواقع العمل والأجهزة

المبـ ـدأ

يجـ ـب أن تكـ ـون مواقع العمل والأجهزة ملائمة في تصميمها وإنشائها الهندسـ ـي وتحويراتها وطرق إدامتها للعمليات التي ستجرى فيها. يجب أن يهـ ـدف المخطـ ـط والتصـ ـميم الخاصين بمواقع العمل والأجهزة إلى التقلـ ـيل مـ ـن احتمالات الخطأ وأن يسمح بالقيام بعملية التنظيف الفعالة والإدامـ ـة وذلك لتفادي حدوث التلوث التقاطعي وتراكم الأوساخ والغبار والحد من أية تأثيرات جانبية على نوعية المنتج.

مواقع العمل

أمور عامة

4.1 يجـ ـب أن يكـ ـون كـ ـل موقع من مواقع العمل مناسبا للفعالية التي تجرى فيه.

4.2 يجـب أن يتم الحفاظ على النظافة في كل موقع من مواقع العمل. يجب أن تكون هناك تعليمات موثقة عن كيفية تنظيف كل موقع.

4.3 يجـب أن تجهـز كل المواقع التي تجري فيها الفعاليات التصنيعية المخـتلفة بالوسـائل الفعالـة التـي تضمن التكييف والإضاءة والتهوية المناسبة.

4.4 يجب أن تكون مواقع العمل مصممة ومجهزة بالوسائل التي تضمن أقصى درجات الوقاية من دخول الحشرات والحيوانات.

4.5 يجب أن تكون مساحات المواقع كافية لتنظيم الأجهزة والمواد.

4.6 يجب الحفاظ على المنتجات والمواد الأولية ومواد التعبئة والتغليف من السرقة والتلوث والغش.

4.7 يجـب أن تتوفر الأنظمة المناسبة التي تحدد من دخول الأشخاص غير المرخصين إلى مواقع العمل.

4.8 يجـب الـتأكد من إغلاق كل النوافذ التي يمكن فتحها بعد انتهاء العمل في وحدة التحضير الصيدلانية.

4.9 يجـب مـنع العامـة مـن الدخول إلى المناطق التي تخزن فيها المستحضـرات الصـيدلانية أو المواد الأولية وإذا كان من الضروري دخـول أحدهـم إلـى تلـك المناطق فيجب أن يرافقه أحد الكوادر من العامليـن. يجب أن يؤخذ في الحسبان هذا التحديد عند تصميم المسالك الخاصـة بدخول المواد من منتجات ومواد خام وكذلك المداخل الخاصة بالمنتسبين.

منطقة التحضير

4.10 يجـب أن تشـغل مـنطقة التحضير مساحة محددة ومعلومة ولا يشترط أن تكون في بناية منفصلة.

4.11 يجـب أن تكـون المنطقة الخاصة بالتحضير مصممة لأغراض الصرف والتحضير.

4.12 يجب منع العامة من دخول منطقة التحضير إلا بإذن.

4.13 يجـب أن يكـون التصميم الخاص بمنطقة التحضير بالشكل الذي يمنع دخول المتطفلين.

4.14 لكي تكون منطقة التحضير وتهيئة المواد لأغراض التصـنيع متخصصـة يجب أن تكون هناك مساحة كافية على المناضد والأرضية. إن حجم ومخطط منطقة التحضير يجب أن توفر انسيابية في العمل وسهولة في إشراف الكادر على ما يدور من عمليات.

4.15 يجب أن تكون منطقة التحضير منظمة تنظيما جيدا و يجب أن لا تحتوي على موادا لا علاقة لها بما يدور من أنشطة إنتاجية.

4.16 يجـب أن تكـون جمـيع السـطوح التي تستخدم لإنجاز العمل والخـزانات والأرفف والأرضية مغطاة بمادة ناعمة غيرقابلة للاختراق وقابلة للتنظيف.

4.17 يجب خزن المواد التي ستدخل في الإنتاج بطريقة منظمة.

يجـب تفادي تعرض المواد لضوء الشمس المباشر في حالة وجود نوافذ في منطقة التحضير.

مناطق الخزن

4.18 يجـب أن تكون المساحات المخصصة للخزن كافية تسمح بعزل المـواد الأولية والمنتجات كل على حدة مع وضع بطاقات تعريفية لكل مادة.

4.19 يجـب عـزل المواد المخزونة حسب الظروف المطلوبة لخزنها ومقـدار الخطـر الذي يمكن أن يصيب العاملين في حالة تعرضهم لها.

يجـب خـزن المـواد القابلة للاحتراق في غرفة مناسبة أو في خزانة مصممة للوقاية من خطر الحريق أوالانفجار. يجب وضع بطاقة تعريفية وواضحة لكل من المواد الكيماوية الخطرة.

4.20 يجـب أن تـتوفر الحماية اللازمة للمواد المخزونة من التأثيرات التي يسببها الارتفاع أو الانخفاض الشديد في درجات الحرارة والضوء والرطوبة وكذلك منع تعرض تلك المواد للغبار ومياه المطر.

4.21 يجـب خـزن المـواد التي تحتاج إلى خزن مبرد بطريقة تمنع حـدوث الـتلوث التقاطعـي. يجب وضع محرار ذو النهايتين العظمى والصغرى في كل واحد من البرادات المستخدمة لأغراض خزن المواد. يجـب مـتابعة ظروف التبريد وتسجيل درجة الحرارة بصورة دورية للتأكد من ثباتها.

4.22 يجب اختيار المكان الملائم للبرادات الحاوية على الأدوية.

المناطق الأخرى

4.23 يجب عزل مناطق الراحة وتناول الأطعمة والمشروبات عن باقي المناطق.

4.24 يجب أن تتوفر دورات المياه المناسبة.

4.25 يجـب أن تـتوفر فـي كل منطقة من مناطق وسيلة غسل اليدين الخاصة بها بالإضافة إلى ما هو مشترك مع باقي المناطق. يجب أن لا تستخدم المغسلة المتواجدة في منطقة التحضير لغرض غسل اليدين.

4.26 يجب أن لا تكون دورات المياه مفتوحة على منطقة التحضير.

4.27 يجب أن لا تستخدم منطقة دورة المياه لأغراض الخزن ولا يجوز التزود منها بالماء لأغراض التحضير.

4.28 يجـب تعليق لافتة توصي بغسل اليدين بعد استخدام دورة المياه، كما يجب أن يستخدم الهواء الحار أو المحارم الورقية لتجفيف اليدين.

الأجهـزة

4.29 يجـب عـدم استخدام الأجهزة الموجودة في منطقة التحضير في غير أغراض تحضير وصرف الأدوية.

4.30 يجـب تنظيف الأجهزة والعدد تنظيفا جيدا وإدامتها وخزنها خزنا جيدا.

4.31 يجـب تصـميم وتصـنيع الأجهـزة والعدد لتناسب الغرض من اسـتخدامها، كمـا يجـب أن تكون سهلة التنظيف لوقاية المنتجات من التلوث.

4.32 يجـب أن تكـون الموازيـن والحاويات التي تستخدم لأغراض التقيـيس وكذلك الأجهزة والعدد كافية ومناسبة للقيام بعمليات التحضير في وحدة التحضير الصيدلاني.

4.33 يجـب معايرة كل الأجهزة التي تستخدم للقياس والوزن والتسجيل والسـيطرة حسب جدول زمني وبطرق مناسبة، يجب الاحتفاظ بسجلات أصولية تقيد فيها النتائج المطلوبة والخاصة باختبارات المعايرة.

الفصل الخامس

التـــواثيـــق

التواثــيق

المبـ ـدأ

إن التوثيق الجيد يعتبر أمرا أساسيا في التوكيد النوعي. الهدف من توثيق سياقات العمل هو لتفادي الأخطاء وسوء التقدير ولضمان استخدام نفس الطرق كل مرة وكذلك لضمان إدامة الوسائل والأجهزة وفقا لمقاييس معينة مع تسجيل كل الخطوات المتبعة في تصنيع المنتج.

أمـ ـور عـامة

5.1 يجـ ـب أن تكـ ـون الوثائق سلسة في التعبير وغير غامضة وسهلة القراءة.

يجب أن تحتوي كل وثيقة من الوثائق الأساسية على :

- ذكر لعنوانها وطبيعتها وهدفها.
- يجـ ـب أن تكـ ـون التوجـ ـيهات المطلوبة واضحة ودقيقة وغير غامضة.
- يجب أن يقوم بكتابتها شخص مخول يقوم أيضا بالتوقيع عليها.
- يجـ ـب مراجعة الوثيقة من قبل الشخص المسئول عن السيطرة النوعية إن كان ذلك ممكنا.

- يجـب أن تـتوفر الرقعة الكافية لكتابة المعلومات التي يتطلب إدخالهـا في الوثيقة كما يجب على الشخص المسئول الذي قام بإدخال البيانات أن يقوم بالتوقيع في الحيز المخصص لذلك.

يجـب تحديـث المعلومات المذكورة في كل الوثائق وأن تتم مراجعتها عـندما تكـون هـناك حاجة لذلك. أية تحويرات يجب أن تكون معتمدة وموقعة من قبل الشخص المخول. يجب رفع كل الوثائق التي تم تحديثها من الإضبارة حيث تنقل إلى إضبارة أخرى يتم الاحتفاظ بها كمرجع.

الوثائق المطلوبة

الوصفة الأصيلة للخلطة

5.2 فـي حالة الاستخدام المستمر للخلطة من المستحسن كتابة وصفتها الأصـيلة. يجـب اسـتخدام صورة مستنسخة من الوثيقة وذلك لتسجيل البيانات الخاصة بعمليات الإنتاج أو الخلط أو التعبئة والتغليف المحدودة في وحدات التحضير الصيدلانية.

يجب تأريخ الوصفة الأصيلة للخلطة ويجب أن تشمل تلك على:

- أسم المنتج.
- وصف الشكل الصيدلاني وقوة المنتج.
- قائمة بالمكونات مع ذكر كمية كل واحد منها.
- وصف للخطوات التي تستخدم في تحضير المنتج.
- قائمة بمواد التعبئة والتغليف.
- نمـوذج من البطاقة التعريفية التي ستلصق على عبوة المنتج وكذلـك نمـاذج من البطاقات الأخرى المستخدمة في التعريف بالمنتج والتي تلصق على الحاويات الأخرى.
- تاريخ النفاذ الذي تم تثبيته.

السجل الخاص بتوثيق التراكيب

5.3 يمكـن اسـتخدام نسـخة من وصفة التحضير الرئيسية لأغراض التوثيق. يجب تسجيل المعلومات المطلوبة أدناه.

- تاريخ التحضير.
- أسم الكادر الذي قام بإجراء التحضير.
- الكميات المستخدمة من المواد الأولية.
- المجموع الكلي لما تم تحضيره من المنتج.
- أرقام الوجبات المستخدمة من المواد الأولية.
- الاستعانة بأرقام فريدة لترميز كل وجبة من الوجبات المنتجة.
- تاريخ نفاذ مفعول المنتج النهائي.
- نموذج من البطاقة التعريفية.

يجـب توثـيق كـل التفاصـيل في حالة تحضير مستحضر صيدلاني بمواصفات خاصة وحسب طريقة عمل معينة.

المواصفات

من المناسب أن توثق كل المواصفات الخاصة بالمواد الأولية والتعبئة والتغليف والمنتجات النهائية.

مواصفات المواد الأولية ومواد التعبئة والتغليف

5.4 يجب أن تتضمن الأمور التالية :

- وصف للمادة وأسمها ومرجعها (في حالة كونها دستورية).
- المجهزون المعتمدون والمصنع الأصلي للمواد.
- نموذج من المطبوعات.

- ظروف الخزن.
- الفـترة الزمنية القصوى للخزن قبل النفاذ أو قبل الحاجة لاعادة الاختبار.

مواصفات المنتجات النهائية

5.5 وتتضمن كل الإجراءات الاختبارية التي تبين تطابق المنتج مع مواصفاته المثبتة قبل إطلاقه وهي :

- الاعـتماد علـى مرجع أصولي مناسب (إن توفر) في وصف المنتج النهائي.
- تاريخ نفاذ مناسب.

طرق العمل النموذجية

5.6 يجب أن يخضع التعامل مع المستحضرات الصيدلانية إلى طرق عمل نموذجية. أدناه بعض الأمثلة عن بعض الفعاليات المهمة التي تحتاج إلى طرق عمل نموذجية :

- سـياقات التنظيف الخاصة بالمناطق المستخدمة في تهيئة المواد وتحضير التراكيب.
- الطرق الخاصة بتنظيف وإدامة الأجهزة.
- طرق تشغيل الأجهزة.

التحضير الصيدلاني

المبـــدأ

يجـب القـيام بتحضـير المستحضرات الصيدلانية بدقة وتنظيم لضمان سلامة العملية. إن الهدف من ذلك هو إنجاز منتجات سليمة وذات نوعية مقبولة وثابتة.

أمـور عـامة

6.1 يجب كتابة الطرق المستعملة عادة في التحضير بشكل وثائق نموذجية.كما يجب توثيق التراكيب التي يتم وصفها بصورة مستمرة بشكل تراكيب مرجعية.

6.2 يجب التحري عن ما إذا كانت المواد التي تدخل في الإنتاج هي من نفـس النوعـية التي تم طلب شراؤها. يجب تنظيف الحاويات في حالة الحاجة.

6.3 يجب أن يقوم الصيدلي بدراسة أي عيب أو تلوث حاصل في المواد قبل اتخاذ الإجراء المناسب.

6.4 إن استخدام المواد التي تدخل الإنتاج مرهون بمطابقتها للمواصفات التي تم الاتفاق عليها.

6.5 تطلـق المنـتجات النهائية من وحدات التحضير الصيدلانية عندما تكون مطابقة للمواصفات المتفق عليها.

6.6 يجب خزن جميع المواد الأولية والمنتجات في ظروف خزن مناسبة مع تنسيقها داخل المخزن بشكل منظم.

6.7 يجب تركيز الانتباه لتفادي حدوث اشتباه أو خطأ في الحالات التي يتم فيها تحضير التراكيب الصيدلانية ذات المواصفات الخاصة على أن يتم اتخاذ التدابير لمنع حدوث ذلك. كما يجب أن لا يتم تحضير المنتجات

المختلفة في نفس الوقت أو بالتتابع في نفس الموقع إلا بعد التأكد من عدم حدوث خلط أو تلوث تقاطعي.

6.8 يجب أن تستخدم التقنيات التي تضمن عدم حدوث تلوث جرثومي كان أو أي نوع آخر من أنواع التلوث أثناء القيام بأي مرحلة من مراحل التحضير.

6.9 يجب اتخاذ الخطوات الضرورية في منع إثارة أو انتشار الغبار أثناء القيام بالأعمال التركيبية للمنتجات الجافة والتي تستخدم فيها المساحيق من المواد الأولية، كما إن هذا الاحتراز يصبح أكثر أهمية في حالة استخدام مواد شديدة الفعالية أو المواد التي تسبب الحساسية.

6.10 يجب أن يذكر تاريخ نفاذ المفعول على كل المنتجات وخصوصا على البطاقة التعريفية التي تلصق على عبواتها (انظر الفقرة **6-17**).

6.11 يجب اتخاذ الاحتياطات الضرورية للتأكد من عدم حدوث أخطاء أثناء لصق البطاقات التعريفية.

6.12 يجب تحديد الدخول إلى منطقة التحضير أثناء العمل لأسباب تتعلق بنظافتها.

6.13 التأكيد على عدم القيام بتحضير المنتجات غير الصيدلانية في المنطقة الخاصة بتحضير المستحضرات الصيدلانية.

6.14 يجب عدم استخدام الأجهزة والعدد التي تستخدم في الإنتاج غير الصيدلاني في تحضير المستحضرات الصيدلانية.

التلوث التقاطعي

إن أهمية التعرض إلى التلوث يرتبط بنوع التلوث ونوع المنتج الذي يتم تصنيعه. وتشمل الملوثات الخطرة أنواعا كالمواد التي تسبب الحساسية وبعض المستحضرات ذات المنشأ الحيوي التي تحتوي على عوامل حية وبعض الهرمونات وموادا أخرى شديدة التفاعل. إن المنتجات ذات

التلوث العالي تكون أكثر تأثيرا إذا أعطيت بجرع عالية و/أو تم استخدامها لفترة طويلة من الزمن.

6.15 يجب اتخاذ الاحتياطات الكافية لمنع التلوث أو التلوث التقاطعي أو الخلط في المنتج في كل مراحل التحضير، وتشمل الاحتياطات الآتي :

- استخدام مناطق منعزلة لغرض تحضير المضادات الحيوية لأغراض الصرف الصيدلاني أو التأكد من عدم حدوث التلوث أثناء القيام بذلك على أن يتبع ذلك عملية التنظيف المناسبة.
- يجب استخدام التنظيف الفعال، إن عملية التنظيف غير الفعالة للأجهزة تؤدي إلى التلوث التقاطعي.
- يجب ترك الملابس الواقية داخل المناطق التي يتم فيها تحضير المنتجات التي هي أكثر عرضة من غيرها لخطر التلوث التقاطعي.

التقـييم

6.16 يجب اتخاذ الخطوات المناسبة لإنجاز النتيجة المرجوة عند اتباع طريقة جديدة في التحضير.

تواريخ نفاذ المفعول

6.17 إن تواريخ نفاذ المفعول للمستحضرات التي يتم تحضيرها سيكون في معظم الحالات تقريبيا وذلك لعدم توفر بيانات عن الثباتية الفيزيائية أو الكيماوية لها. إن مسئولية تقدير ذلك ستلقى على عاتق الصيدلي كي يقوم بتقدير تاريخ نفاذ المفعول وظروف الخزن. هناك بعض القواعد العامة التي يمكن تطبيقها في هذه الحالة (انظر الملحق **2**).

المواد الأولية

6.18 تكون المواد الأولية ذات نوعية مناسبة للاستخدام في إنتاج المواد العلاجية التي تستخدم في الأنسان.

6.19 يجب شراء المواد الأولية من مجهزين يكونون على علم بالمصدر المصنع لها كما يجب أن يكون المجهزون معتمدين والشاهد على ذلك هو التواريخ التي تم فيه توريد المواد المطابقة للمواصفات المطلوبة.

6.20 يجب التأكد من سلامة الحاويات التي تحمل في داخلها المواد الأولية وعدم تضررها والتأكد من كونها تحمل البطاقة التعريفية التي تشير بوضوح إلى ما تحتويه من المادة أو المواد وإلى تطابق إيصال التسليم مع البطاقات التعريفية.

6.21 يجب وضع نظام للتأكد من أن كل المواد مطابقة لما هو مطلوب من مواصفات عند استلامها وخلال استخدامها.

6.22 يجب أن تكون هناك سياقات للتأكد من هوية المواد الموجودة في كل حاوية من حاويات المواد الأولية.

6.23 يجب خزن المواد الأولية في الظروف المناسبة.

6.24 يجب حصر استخدام المواد الأولية لغرض الإنتاج بتلك التي قد تم التأكد والتثبت من مطابقتها للمواصفات إضافة لوجوب أن تكون ضمن السقف الزمني المحدد لفعاليتها.

6.25 في الحالة التي تستخدم فيها مستحضرات صيدلانية تجارية كالأقراص والكبسولات والحقن كمواد أولية يجب التأكد من أنها قد جهزت بصورة مباشرة من قبل صيدلية يديرها صيدلي مرخص وذلك للتثبت من هويتها وأنها قد خزنت في ظروف ملائمة.

<u>المـ ـاء</u>

6.26 يجب أن يكون الماء المستخدم في الإنتاج ذو نوعية مناسبة ويجب أن يتم استخدامه حسب نفس الضوابط التي تطبق على باقي المواد الأولية.

مواد التعبئة والتغليف

6.27 يجب أن يتم اختيار مواد التعبئة والتغليف المناسبة للمنتج الذي ستحتويه.

6.28 يجب إعطاء الأهمية لعملية الشراء والسياق الخاص بتداول مواد التعبئة والتغليف على غرار ما يتم بالنسبة للمواد الأولية.

سياقات التعبئة والتغليف

6.29 يجب أن تكون المنطقة التي تجرى عمليات التعبئة والتغليف فيها مخصصة لهذه الغاية فقط.

6.30 يجب أن تكون الحاويات نظيفة قبل البدء بملئها. يجب أن يتم تقييم طريقة تنظيف الحاويات إذا كانت عملية غسلها ستجرى في نفس الموقع.

6.31 يفضل استخدام البطاقات التعريفية بالمنتج المستخرجة بالحاسوب الآلي إن توفر ذلك.

6.32 يجب أن يتم طبع البطاقات التعريفية التي ستلصق على حاوياته قبل البدء بتعبئتها.

6.33 يجب أن تكون هناك رقابة نوعية مناسبة على البطاقات التعريفية مع سياق لتسوية الكميات التي استخدمت على أن تجرى بعد الانتهاء من تصنيع الوجبة الإنتاجية.

المنتج النهائي

6.34 يجب أن تجرى عملية فحص المنتج النهائي وتأكيد مطابقته أو غير مطابقته للمواصفات المثبتة قبل الموافقة على إطلاقه أو رفضه.

6.35 يجب أن يكون القرار المطلوب اتخاذه في الفقرة السابقة مناطا بالكادر المسئول عن توكيد النوعية.

المواد المرفوضة والمعادة

6.36 يجب خزن المواد المرفوضة والمعادة بشكل منفصل. يجب أن تعاد هذه المواد إلى المجهز أو يتم إتلافها.

6.37 يجب إتلاف المنتجات التي يعيدها المريض أو ردهة المستشفى.

الرقـابة النوعية

المبـدأ

تشمل مهمات الرقابة النوعية أخذ العينات وتحديد المواصفات والاختبارات والتوثيق واتباع الطرق النموذجية في العمل المختبري الذي يمكن الكوادر العاملين في الرقابة النوعية من التأكد بأن لا يتم التصرف بالمواد الأولية في الإنتاج أو المنتجات النهائية في البيع أو التجهيز ما لم يكون قد تم التثبت من سلامة تلك المواد في الاستعمال وأنها ذات نوعية مقبولة. إن الرقابة النوعية تتضمن كل القرارات المتعلقة بجودة المنتج.
من الأمور الأساسية أن يكون نشاط الرقابة النوعية بمعزل عن نشاط الإنتاج. ومع إن ما تقدم يعتبر الحالة المثالية ولكن تطبيق ذلك عند إجراء التحضير يصبح غير ممكنا وذلك لأن الصيادلة المسئولين عن

الرقابة النوعية يعملون أيضا في الإنتاج. في هذه الحالة يكون من المهم جدا أن لا تتم التضحية بمبدأ النوعية على حساب أمور أخرى.

الفعاليات

7.1 يجب أن يتم زج الصيدلي الذي يعمل في الرقابة النوعية في الأمور التالية:

- قبول أو رفض المواد الأولية ومواد التعبئة والتغليف والمنتجات النهائية.
- تقييم التوثـيق.
- التأكد من أن جميع الطرق الاختبارية المناسبة قد نفذت.
- اعتماد المواصفات والطرق الاختبارية وما يتعلق بها من سياقات العمل في الرقابة النوعية.
- التأكد من أن كل التقييمات المناسبة قد نفذت.
- معايرة أجهزة القياس والموازين وغيرها من الوسائل الإنتاجية من المكائن.

مختبرات الرقابة النوعية

7.2 يمكن استشارة مختبرات رقابة جودة الادوية في حالة الحاجة لذلك.

التوثيـــق

7.4 يجب توفير التفاصيل التالية للكادر الذي يعمل في الرقابة النوعية :

- المواصفات
- الطرق المختبرية والسجلات.

- الشهادات والتقارير الخاصة بالتحاليل.
- البيانات الخاصة بالرقابة على البيئة.
- الطرق والسجلات الخاصة بمعايرة الأجهزة وإدامة المكائن.
- السجلات الخاصة بطرق التحضير.
- يجب الاحتفاظ ولمدة سنة واحدة بعد تاريخ النفاذ بكل الوثائق الخاصة بالمنتج الذي تم تحضيره حسب وصفة تركيبية خاصة.

الملحـــــــــــق 1

الأجهزة الخاصة بالوزن والقياس

أجهزة الوزن

1.1 يجب أن يتوفر في وحدة التحضير ميزانين على الأقل.

- ميزان ميكانيكي
- ميزان إلكتروني يتمتع بخاصية وزن **300** غرام على الأقل مع قدرة تحسس لمليغرام واحد أقل أو أكثر مع استخدام مجموعة من الأوزان للتأكد من دقة عمل الميزان وشملت الأوزان المستخدمة **1** ملغم و**100** ملغم و**1** غرام و**100** غرام.

1.2 يجب وضع الموازين في موقع يتصف برطوبة نسبية منخفضة كما يجب وضعه على سطح مستوي مقاوم للارتجاج وبعيدا عن التيارات الهوائية.

1.3 يجب متابعة أداء الموازين مع توثيق ذلك كما يجب أن يجرى التدقيق على ذلك على الأقل لمرة واحدة أثناء السنة.

1.4 يجب حفظ الأوزان في صناديق محكمة يمكن غلقها كما يجب استعمال الملقط أثناء استخدامها ويجب تفادي استخدام الأصابع وذلك تفاديا للتلف الذي يمكن أن يصيبها أو تراكم الأوساخ عليها.

1.5 يجب تحديد أقل الأوزان التي يمكن قياسها في الميزان المتوفر لأغراض التحضير. تنحصر دقة أكثر موازين الصنف الثالث ما بين أكثر أو أقل من **5** ملغم أو **10** ملغم، وعليه يجب أن لا توزن الكميات التي وزنها أقل من **120** ملغم.

معدات القياس

على الصيدلي أن يستعين بتقديره المهني للأمور عند استخدامه لمعدات القياس.

1.6 يجب اختيار عدة القياس التي تكون سعتها مساوية أو أكبر حجما من الكمية المراد قياسها إذا كانت الدقة المتناهية هي الهدف. يجب عدم القيام بالقياس إذا كانت الكمية المراد قياسها اقل بمقدار **20%** من حجم العدة المستخدمة في القياس.

1.7 يفضل استعمال الحقن المعيرة عند قياس أحجام السوائل اللزجة مثل الجليسرين أو الزيت.

مثال على ما تقدم هو في استخدام حقنة ذات سعة **3** ملليلتر لقياس سائل حجمه **1,5** ملليلتر بدلا من استخدام عدة قياس سعتها **10** ملليلتر.

1.8 يفضل القياس الوزني بدلا من القياس الحجمي بالنسبة لبعض السوائل الكيماوية التي تتسم بقوام كثيف أو لون داكن.

1.9 يوصى باستخدام الماصات التي تستخدم في قياس الأحجام التي هي أقل من **1** ملليلتر على أن توفر تشكيلة منها لتغطية عدد من هذه الأحجام الصغيرة والتي تبدأ من **50** مايكرولتر حتى **1** ملليلتر.

1.10 تستخدم الدوارق الحجمية والمخروطية الشكل في خلط السوائل ولكن الخطأ في قياس حجم السوائل يزداد عند الحدود العليا للمخروط، لهذا السبب ولغرض الدقة المطلوبة في القياس يفضل استخدام المكاييل الأسطوانية. يجب عدم استخدام الدوارق الحجمية والمخروطية الشكل والتي سعتها أقل من **25** ملليلتر في تحضير الأدوية التي يوصي بتركيبها الأطباء وذلك لعدم دقتها.

الملحـــــق 2

الثباتية وتاريخ نهاية المفعول

إن تاريخ نهاية المفعول يكون تقريبيا بالنسبة للمستحضرات الصيدلانية التي يتم تركيبها وذلك لعدم توفر بيانات الثباتية الفيزيائية والكيماوية. إن مسئولية تحديد تاريخ نفاذ المفعول وتحديد ظروف الخزن تقع على عاتق الصيدلي. هناك بعض الأسس العامة التي يمكن الاستعانة بها لمواجهة هذه المشكلة.

2.1 إن قائمة الأدوية المتداولة في الولايات المتحدة الأمريكية و المنشورة ضمن دستور الأدوية الأمريكي قد عرفت الثباتية بكونها المدى الذي يحتفظ في حدوده الشكل الصيدلاني للتركيبة بنفس الخواص و المواصفات التي كان قد اكتسبها عند تحضيره لأول مرة.

2.2 يمكن مناقشة الثباتية بخمس طرق مختلفة كالتالي :

- الكيماوية

- الفيزيائية
- المايكروبيولوجية
- العلاجية
- السمية

2.3 إن العوامل التي تؤثر على الثباتية تشمل خواص كل من المكونات سواء كانت فعالة علاجيا أم غير فعالة وتؤثر العوامل البيئية مثل درجة الحرارة والإشعاع والضوء والرطوبة والهواء على ثباتية المستحضر.

هناك أيضا التأثير الذي تسببه عوامل أخرى مثل الحجم الجزيئي والدالة الحامضية ومواصفات الماء أو أي نوع من السوائل التي تستخدم في الإذابة والمادة المستخدمة في تصنيع العبوة الحاوية على الدواء ومدى تفاعلها مع المحتويات وكذلك هناك التأثير الذي يسببه التلوث الحاصل نتيجة وجود مواد أخرى عالقة ويمكن أن تكون هذه المواد قد جاءت من المزج المتعمد لعدة منتجات.

2.4 في حالة تثبيت "تاريخ انتهاء المفعول" لمستحضرات صيدلانية كان قد تم تحضيرها يجب الالتزام بعدم استخدام هذه المستحضرات بعد ذلك التاريخ.

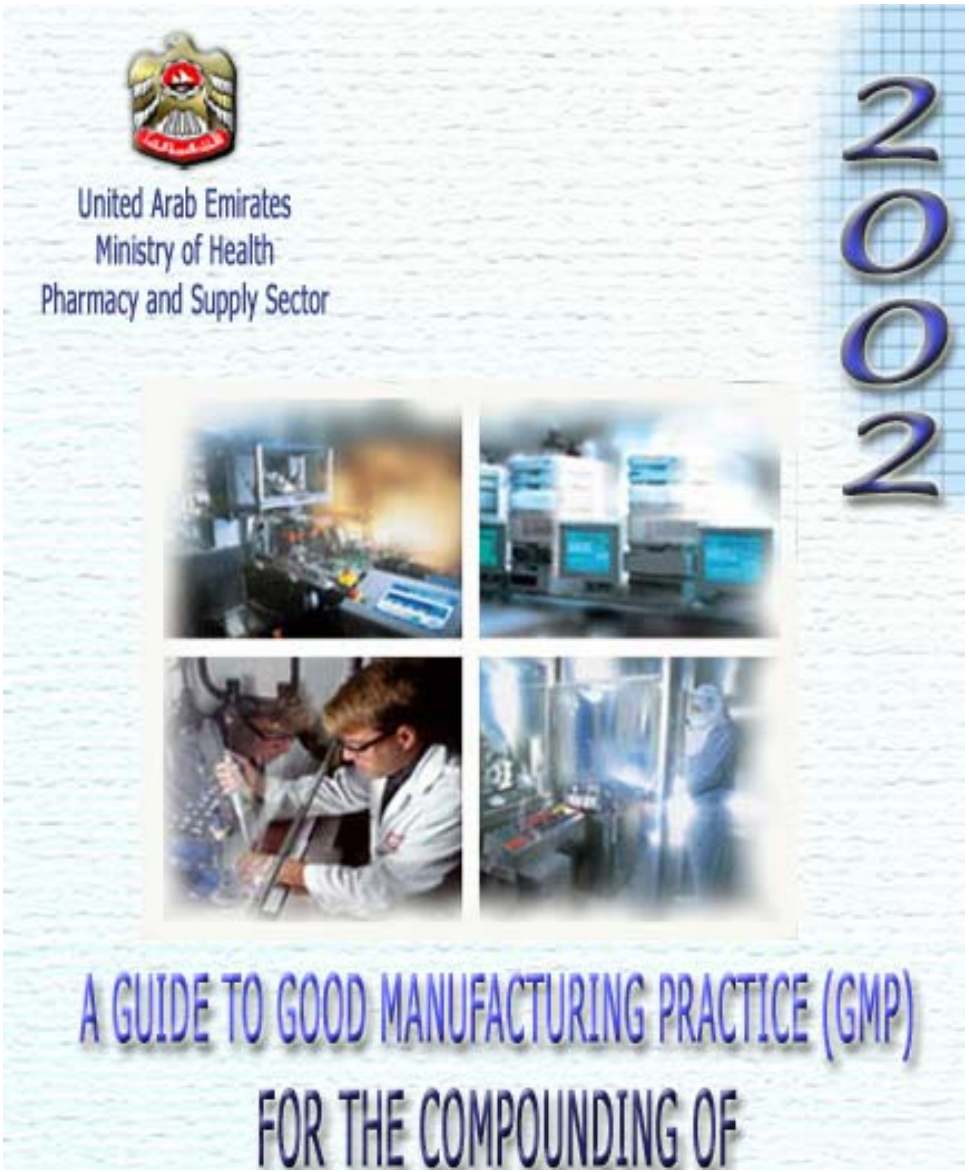
2-5 تكتسب ثباتية المستحضر الصيدلاني عند تحضيره أهمية خاصة عندما تكون المواد الفعالة المحتواة في التركيبة ذات تأثير دوائي يقع ضمن حد كمي ضيق على سبيل المثال الأدوية الخاصة بعلاج مرض الصرع أو عندما يكون تقدير كمية الجرعة ذو أهمية قصوى في حالات التجريع الدوائي الخاصة بحديثي الولادة والأطفال.

2-6 في حالة استخدام منتج دوائي تجاري كمادة أولية في تحضير تركيبة المستحضر الصيدلاني يؤخذ في الاعتبار تاريخ نفاذ مفعول المادة

الأولية من المنتج الدوائي المذكور كأساس عند تثبيت تاريخ نفاذ المستحضر الصيدلاني الذي تم تركيبه.

2.7 في حالات أخرى يتم الاعتماد على التقدير المهني وفي ما يلي بعض الإرشادات العامة والمفيدة :

- في حالة استخدام منتج دوائي كمصدر للمادة الفعالة يتم تثبيت تاريخ نفاذ المفعول للتركيبة الصيدلانية التي تم تحضيرها على أساس أن لا يتجاوز **25%** مما تبقى من فترة عمر مصدر المادة الفعالة أو ستة أشهر أو أيهما أقل.
- في حالة عدم استخدام منتج مصنع نهائي كمصدر للمادة الفعالة أي في حالة استخدام مادة أولية يثبت تاريخ نفاذ المفعول على أساس ستة أشهر فقط.
- في كل الحالات الاخرى يكون تاريخ نفاذ المفعول محددا بتاريخ الاستخدام العلاجي أو ان لايتجاوز ثلاثين يوماً أو ايهما أقل.



This book "Guide to Good Manufacturing Practice (GMP) for The Compounding of Pharmaceutical Preparations in Hospitals "result of much hard work For this 2002 edition. We gratefully acknowledge the contributions of...

Dr. Easa Bin Jakka Al Mansoori	Director of Drug Control Department
Dr. Khalid Ibrahim Nashat	Head of Technical Affairs Section
Dr.Micheal Fahey	Pharmacy advisor-Drug Control Department

Contents

In the Name of God The Merciful

Introduction by His Excellency The Minister of Health

The support of his highness the President of the United Arab Emirates the Father Shaikh Zayed Bin Sultan Al Nehyan (God Bless Him) to the health services, that are provided by the Ministry of Health, have put this country among the countries of the developed world where the medical services to people constitute a priority. That, involved the pharmaceutical services to supply medicine including both ready made and freshly formulated pharmaceutical preparations.

The documentation of Good Manufacturing Practice (GMP) for preparing fresh pharmaceutical preparations will provide the work guide to manufacturers to produce the best quality products.

We hope that this book will be useful for all preparation units and hospital pharmacies and will help in standardizing this practice.

Hamed Abdul Rahman Al Midfa
Minister of Health

Introduction by the Directorate of Drug Control Department

The wise leadership in the United Arab Emirates has devoted its utmost interest in providing high standards of medical services in all hospitals in the country and that included dispensing and sometimes compounding of medicine if the latter was required.

The Ministry of Health through the Directorate of Drug Control supervises the technical aspects of the activities of preparation units located in Abu Dhabi, Dubai and Al Ain. The decision of publishing this book was taken after field visits to these units. This guide describes the standard applications that should be employed not only in these preparation units but also in all hospital pharmacies where the staff of pharmacists is able to compound these preparations.

Types of pharmaceutical preparations distributed to hospitals range include lotions and ointments for topical use and mixtures for internal use in the treatment of clinical symptoms such as flatulence and constipation.

Due to the fairly large volumes of these preparations involved, it can be considered as a limited industrial production and therefore, it is necessary to employ the correct procedures in that production and according to written criteria and Good Manufacturing Practice (GMP) methodologies.

Dr. Easa Ahmed Bin Jakka Al Mansoori
Director of Drug Control Department

INTRODUCTION

Pharmacists are the only health care providers formally trained in the art and science of compounded medications. Therefore, the medical community and patients expect pharmacists, to possess the knowledge and skills necessary to compound preparations that are required by patients but for which there is not a commercial alternative.

The basic requirement for good compounding and dispensing practice in pharmacies is that all procedures should be clearly defined and be capable of achieving the specified requirements. It is necessary that appropriate personnel, premises, procedures, equipment and materials are utilised according to the requirements for the individual preparation.

In real terms this means that a pharmacist should not contemplate compounding a medicine unless she/he has a clear idea of what standard the finished medicine has to meet and can ensure that the appropriate facilities are available in which to compound such a product.

Each and every aspect of compounding and dispensing should be carefully considered and developed to ensure that appropriate standards are being achieved.

This document is based upon the UAE Guidelines for Good Manufacturing Practice and provides the basic requirements necessary to safeguard the quality of compounded and dispensed medicines. If these principles are put into practice they will provide a high degree of assurance that the procedures used will result in products of suitable quality.

These guidelines for GMP apply to the:

- preparation of a medicine for an individual person.

- small scale batch preparation of a medicine.
- repackaging of a medicine.

In these guidelines considering compounding to involve small-scale batch manufacturing where the batch does not exceed:

- 2.5 litres of an oral or topical liquid;
- 2 kilograms of a cream, ointment or powder;
- 100 capsules, suppositories or other single solid dose forms;
- 50 repackaged units (Repackaging requires the same documentation as small scale compounding).
- A frequency of preparation more than once a week, unless the previous batch has been used in that period.

Compounding on a scale greater than this should be prepared in a unit able to fulfil the entire GMP guidelines.

These guidelines are not intended to cover compounding of medicine that is required to be sterile preparation of small scale aseptic manufacturing e.g. parenteral nutrition and IV additives is subject to special guidelines.

Chapter One

DEFINITIONS

GLOSSARY

Definitions given below apply to the words as used in this guide. They may have different meanings in other contexts.

AUTHORISED PERSON
Person recognised by the authority as having the necessary basic scientific and technical background and experience.

BATCH
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.

BATCH 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.

COMPOUNDING
All operations involved in the preparation of a pharmaceutical product, from receipt of materials, through processing and packaging to its completion as a finished dose form.

CROSS-CONTAMINATION
Contamination of a starting material or of a product with another material or product.

DISPENSARY

A room, rooms or area where dispensing and/or compounding is undertaken.

DISPENSING
The count and pour operation required to fulfil an order for a medicine.

FINISHED PRODUCT
A pharmaceutical product which has undergone all stages of production, including packaging in a final container.

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

PHARMACEUTICAL PRODUCT
Any medicine or similar product intended for human use.

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

PACKAGING MATERIAL
Any material employed in the packaging of a pharmaceutical 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 pharmaceutical product.

PRODUCTION
All operations involved in the preparation of a pharmaceutical product, from receipt of materials, through processing and packaging, to its completion as a finished product.

QUALITY CONTROL See Chapter 2.

RECORD See Chapter 5.

REPACKING
The transfer of a medicine from one container to another as a batch operation limited to 50 containers per batch.

SPECIFICATION See Chapter 5.

STARTING MATERIAL
Any substance used in the production of a pharmaceutical product, but excluding packaging materials. Also known as raw materials.

VALIDATION
Action of proving, in accordance with the principles of Good Manufacturing Practice, that any procedure, process, equipment, material, activity or system actually leads to the expected results.

Chapter Two

QUALITY MANAGEMENT

QUALITY MANAGEMENT

Principle

The compounding and dispensing of medicines must always be done under the supervision of a pharmacist.

The person responsible for the compounding and dispensing of pharmaceutical products must carry out these procedures so as to ensure that the products are fit for their intended use and do not place patients at risk due to inadequate safety, quality or efficacy. The attainment of this quality objective is the responsibility of management and requires the participation and commitment by all staff involved.

To achieve the quality objective reliably there must be a comprehensively designed and correctly implemented system of quality assurance incorporating good compounding and dispensing practice and quality control. It should be documented and its effectiveness monitored.

All parts of the quality assurance systems should be adequately resourced with competent personnel, and suitable and sufficient premises, equipment and facilities.

2.1 The basic concepts of quality assurance, good compounding and dispensing practice and quality control are interrelated. They are described here in order to emphasise their relationships and their fundamental importance to the compounding and dispensing and control of pharmaceutical products.

Quality Assurance

2.2 Quality assurance is a wide-ranging concept that covers all those points that individually or collectively influence the quality of a product. It is the sum total of the organised arrangements made with the object of ensuring that pharmaceutical products are of the quality required for their intended use. Quality assurance therefore incorporates good compounding and dispensing practice plus other factors outside the scope of this Guide.

The system of quality assurance appropriate for the compounding and dispensing of pharmaceutical products should ensure that:

a) compounding and dispensing, and control operations are clearly specified and good compounding and dispensing practice adopted;

b) managerial responsibilities are clearly specified;

c) arrangements are made for the supply and use of the correct starting and packaging materials;

d) all necessary validations are carried out;

e) the finished product is correctly processed and checked, according to the defined procedures;

f) products are not sold or supplied

before an authorised person has checked that each product has been produced and controlled in accordance with any regulations relevant to the production, control and release of pharmaceutical products;

g) satisfactory arrangements exist to ensure, as far as possible, that the pharmaceutical products are stored and handled so that quality is maintained throughout their shelf life;

h) there is a procedure for self-inspection and/or quality audit which regularly appraises the effectiveness and applicability of the quality assurance system.

Good Compounding and Dispensing Practice for Pharmaceutical Products

2.3 Good compounding and dispensing practice is that pan of quality assurance which ensures that products are consistently produced and controlled to the quality standards appropriate to their intended use.

Good compounding and dispensing practice is concerned with both production and quality control. The basic requirements of GMP are that:

a all compounding and dispensing processes are clearly defined, reviewed in the light of experience and shown to be capable of consistently producing pharmaceutical products of the

required quality and complying with their specifications;

b critical steps of compounding and dispensing processes and significant changes to the processes are validated;

c all necessary facilities for GMP are provided including;

i) appropriately qualified and trained personnel;

ii) adequate premises and space,

iii) suitable equipment and services;

iv) correct materials, containers and labels;

v) approved procedures and instructions;

vi) suitable storage and transport.

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

e staff are trained to carry out procedures correctly;

f records are made, which demonstrate that all the steps required were in fact taken and that the quantity and quality of the

product was as expected;

g records of compounding which enable the history of a finished product be traced, are retained in a comprehensible and accessible form;

h a system is available to recall any product;

i complaints about products are examined, the causes of quality defects investigated and appropriate measures taken in respect of the defective products and to prevent re-occurrence.

Quality Control

2.4 Quality control is that part of good compounding and dispensing practice which is concerned with assessment for use of materials. These 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:

a adequate facilities, trained personnel and approved procedures are available for inspecting and assessing for use starting materials, packaging materials and finished products, and where appropriate for monitoring environmental

conditions for GMP purposes;

b records are made which demonstrate that all the required inspecting and assessing procedures w-ere actually carried out. Any deviations are fully recorded and investigated;

c the finished products contain active ingredients of a quantity and quality required, and are enclosed within their proper container and correctly labelled;

d no product is released for sale or supply prior to checking by an authorised person that it is in accordance with the requirements.

Chapter Three

PERSONNEL

PERSONNEL

Principle

Staff involved in compounding and dispensing must have theoretical pharmaceutical training, acquired practical skills and an appreciation of the importance of hygiene. The possibility of analytical control of the finished product is limited. The competence of the staff is therefore of crucial importance for the quality of the end product. Tasks and areas of responsibility should be clearly defined.

Staff

3.1 A registered pharmacist must have overall responsibility for the dispensing and compounding of medicines.

3.2 An authorised person should have overall responsibility for the quality management of the pharmaceutical preparation unit.

3.3 An adequate number of qualified and experienced personnel are required to maintain a satisfactory compounding and dispensing service. The pharmaceutical preparation unit manager should ensure that responsibilities placed on any staff member should not be so extensive as to compromise the quality of the preparation unit's products.

3.4 A staff handbook/manual should be available. It should be regularly reviewed and updated.

3.5 A written job description should be available for each staff member. The job description should be regularly reviewed and updated.

Training

3.6 The pharmaceutical preparation unit manager should define the level of qualification, competence, experience, training and supervision required by a staff member to work in a particular area.

3.7 The pharmaceutical preparation unit manager should ensure that appropriate training is provided for all staff to enable them to be competent in performing their particular jobs within the pharmaceutical preparation unit.

3.8 An introductory staff orientation and training programme should be available for all new staff members. Continuing training should also be given and training records kept.

3.9 Participation by staff in appropriate continuing education programmes should be encouraged.

3.10 The concept of quality assurance and ways of improving its understanding and implementation should be included in staff training and review sessions.

3.11 Staff involved in aseptic/sterile work require special training.

Personal Hygiene

3.12 The pharmaceutical preparation unit

manager should ensure that procedures related to health, hygiene practices and clothing are established. These procedures should be understood and practised by each staff member. Special attention should be accorded to hand hygiene and to the wearing of appropriate clothing.

3.13 External staff who are working in the pharmaceutical preparation unit (e.g., deliverymen, cleaners) or visitors to the pharmaceutical preparation unit should be carefully supervised to ensure they do not compromise the hygiene procedures of the pharmaceutical preparation unit.

3.14 In general, any unhygienic practice (including; eating, drinking, chewing and smoking or the storage of food, drink, smoking materials and personal medication) should not occur in the dispensing, compounding and pharmaceutical storage areas of the pharmaceutical preparation unit.

3.15 Staff members with an infectious disease, open skin lesions on exposed surfaces of the body or a condition that would present abnormal microbiological hazards to products should not be involved in compounding and dispensing or have direct contact with pharmaceuticals until the condition is corrected.

Chapter Four

PREMISES AND EQUIPMENT

PREMISES & EQUIPMENT

Principle

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 minimise 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 the product.

Premises

General

4.1 Each part of the premises should be suitable for its particular function.

4.2 Each part of the premises should be maintained in a good and hygienic condition. There should be written cleaning schedules for all parts of the premises.

4.3 All parts of the premises should have appropriate and effective means of air conditioning, lighting and ventilation.

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

4.5 The premises should provide adequate space for the orderly placement of materials and equipment.

4.6 Products and starting and packaging materials should be protected from theft, adulteration and contamination.

4.7 Suitable systems should be in place to deter and detect unauthorised access to the premises. If windows are capable of being opened they must be securely locked when the pharmaceutical preparation unit is closed.

4.8 Other than in a supervised area, the public should not have access to areas where drugs, medicines and raw materials are stored. If it is necessary to allow someone through the medicine storage area a staff member must

escort him or her. This restriction should be considered when designing access routes for goods delivery or public access.

Compounding area

4.9 The compounding area should be a distinct identifiable area but does not have to be in a separate facility.

4.10 The compounding area should be designed and used only for dispensing and compounding.

4.11 Public access must be prohibited unless by special invitation. The design should discourage uninvited visitors.

4.12 The compounding area should be large enough to have adequate bench space and floor space as a dedicated dispensing and compounding area. Size and layout of the compounding area should allow efficient flow of work and direct staff supervision.

4.13 The compounding area should be uncluttered and should not contain anything that is not required for dispensing.

4.14 All working surfaces, cupboards and shelves should be finished with smooth, impervious and washable materials. Floors should be finished with a material that is impervious and washable.

4.15 Compounding stock is stored in a logical and orderly manner. If there are

windows in the compounding area, direct sunlight should not shine upon stock items.

Storage areas

4.16 Storage areas should be sufficient to permit the effective separation and identification of the various stored materials and products.

4.17 Separation of stock should be according to storage conditions and the hazard the present to employees. Inflammable products should be stored in suitable room or cabinet designed to protect against fire or explosion. Hazardous chemicals must be clearly labelled.

4.18 Materials should be protected from the adverse effects of temperature extremes, light, humidity or ingress of dust and rain.

4.19 Pharmaceutical preparations requiring refrigerated storage should be stored in a way that prevents cross-contamination. A suitable maximum / minimum thermometer should be kept in each such refrigerator. The temperature should be monitored and recorded to ensure maintenance of correct temperature.

4.20 The medicines refrigerator should be sited in a suitable area.

Other areas

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

4.22 Adequate toilet facilities should be provided.

4.23 All compounding areas should have their own hand washing facilities in addition to any shared facility. The sink in the compounding area should not be used for hand washing.

4.24 Toilets must not open directly into the compounding area.

4.25 Toilet areas should not be used storage nor as a source of water for compounding.

4.26 There should be a notice recommending hand washing after using the toilet. Disposable towels or hot air dryers should be used for drying hands.

Equipment

4.27 Compounding area equipment should normally not be used for any other purpose than the preparation and dispensing of medicines.

4.28 Equipment and utensils should be thoroughly cleaned and maintained and adequately stored.

4.29 Equipment and utensils should be designed and constructed so that they are suitable for their purpose and easy to clean, in order to prevent contamination of products.

4.30 Balances, measuring and other equipment and utensils should be appropriate and adequate to carry out

the operations of the pharmaceutical preparation unit.

4.31 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. (See Annex 1).

Chapter Five

DOCUMENTATION

DOCUMENTATION

Principle

Good documentation is an essential part of quality assurance. The purpose of written procedures is to prevent errors and misinterpretation, to ensure the processes are carried out in the same way each time, to ensure that facilities and equipment are maintained to appropriate standards and to record the processing of each product.

General

5.1 Documentation should be simple, unambiguous and easy to read. Each master document should:

A. State the title, nature and purpose of the document and identify the pharmaceutical preparation unit;

B. Have instructions that are clear, precise and unambiguous;

C. Be prepared by an authorised person who signs the document;

D. Be checked by a second authorised quality control person, if available;

E. When requiring the entry of data, provide sufficient space for the data and for the signature (initials) of the person confirming the entry.

All documents should be kept up to date and be revised as necessary. Any amendments should be formally authorised and signed. Outdated or superseded documents should be removed from active use and the master retained for reference.

Documents Required

Master Formula

Where a standard formula is used frequently it is advisable to have a master formula. A photocopy or reprint of the master formula should be used to make the record for the small-scale manufacturing, compounding or repackaging.

5.2 The master formula should be dated and include:

a) The name of the product;

b) The description of the pharmaceutical form and strength of the product;

c) A list of the ingredients together with the amount of each used;

d) A step by step description of the compounding procedure;

e) A list of the packaging material to be used;

f) A sample of the label and any advisory/auxiliary labels;

g) The assigned expiry date.

Record of compounding

5.3 A copy of the master formula should be used to make the record. The following information should be recorded:

a) The date of the preparation;

b) The name of the person compounding;

c) Quantities of ingredients used;

d) Total quantity prepared;

e) Batch numbers of ingredients used;

f) A unique identifying batch number;

g) Expiry date of the finished product;

h) Label sample.

In the case of individual compounding to a novel formula, all the same information should be recorded.

Specifications

Where appropriate there should be specifications for starting and packaging materials, and the finished products.

Specifications for starting and packaging materials

5.4 Specifications for starting materials and packaging material should include:

a) A description of the material and the name and reference, if any, to a pharmacopoeial monograph;

b) The approved suppliers, and if possible, the original producer of the material;

c) A specimen of printed materials;

d) Storage conditions;

e) The maximum period of storage before expiry or the need for re-examination.

Specifications for finished products

5.5 Specifications for finished products should include all the checks the product has to conform with before release and should include:

a) A description of the product with reference to an official compendium if appropriate;

b) A suitable expiry date.

Standard Operating Procedures (SOP's)

5.6 Handling of pharmaceuticals should follow standard operating procedures.

Some examples of especially important activities that require standard operating procedures are:

a) Cleaning procedures for compounding and dispensing areas;

b) Cleaning and maintenance of equipment;

c) Operation of equipment.

Chapter Six

COMPOUNDING

COMPOUNDING

Principle

Compounding should be carried out in accordance with systematic and precise routines, which support security in the operation. The aim of systematic routines is to achieve products that are safe, of an acceptable and consistent quality.

General

6.1 Frequently used methods of preparation should be written down as SOPs. Frequently prescribed formulas should be written down as master formulas.

6.2 All incoming materials should be checked to ensure that they correspond to the order. Containers should be cleaned where necessary.

6.3 A pharmacist must study any damage or contamination before taking the appropriate action.

6.4 Incoming materials should only be used if they meet predetermined specifications.

6.5 Finished products should only leave the pharmaceutical preparation unit when the products meet predetermined specifications.

6.6 All materials and products should be stored under appropriate conditions and in an orderly fashion.

6.7 In extemporaneous compounding the risk of a mix-up is of particular concern and steps should be taken to minimise this. Products should not be prepared simultaneously or consecutively in the same area unless there is no risk of mix-up or cross-contamination.

6.8 At every stage of compounding, preparation techniques should be used which protect the starting materials and finished products from microbial and other contamination.

6.9 When working with dry materials and products, precautions should be taken to prevent the generation and spreading of dust. This *is* particularly important when handling highly active or sensitising materials.

6.10 All products should have an expiry date assigned to them and this should be stated on the label (see 6.17)

6.11 Precautions must be taken to ensure that mistakes do not occur during labelling.

6.12 Access to the compounding area during compounding should be restricted, for hygienic reasons.

6.13 Normally the preparation of non-pharmaceutical products should not take place in areas intended for the preparation of pharmaceutical products.

6.14 Equipment used in the preparation of

non-pharmaceutical products should normally not be used in the preparation of pharmaceutical products.

Cross-contamination

The significance of the risk of contamination varies with the type of contaminant and the product being made. Amongst the most hazardous contaminants are highly sensitising materials, biological preparations containing living organisms, certain hormones, and other highly active materials. Products in which contamination is likely to be most significant are those given in large doses and/or over a long time.

6.15 Adequate precautions should be taken to prevent contamination, cross-contamination and product mix-up in all stages of preparation e.g. by:

a) Using segregated areas for reconstitution of antibiotics or making sure nothing else is at risk of being contaminated at the time, followed by appropriate cleaning;

b) Using effective cleaning. Ineffective cleaning of equipment is a common source of cross contamination;

c) Keeping protective clothing inside areas where products with special risk of cross contamination are processed.

Validation

6.16 When a new method of preparation is adopted, steps should be taken to demonstrate that it achieves the expected result.

Expiry dates

6.17 The expiry dates of compounded preparations will, in most cases, be arbitrary, as no physical and chemical stability data will be available. The responsibility lies with the pharmacist to assess the time to expiry and the storage conditions. There are some general principles that can be applied to the problem. (See Annex 2)).

Starting Materials

6.18 Starting materials should be of a quality suitable for use in products intended for therapeutic use in humans.

6.19 Starting materials should be purchased from suppliers who know the origin of the material and who are recognised as reliable, based upon a history of deliveries which meet specifications.

6.20 At the point of receipt, the containers should be checked for integrity of package and seal, legibility of labelling and for correlation between the delivery note and the suppliers labels.

6.21 A system should be set up to ensure that all materials meet the required specifications at the time of receiving and throughout their use.

6.22 There should be appropriate procedures to assure the identity of the contents of each container of starting material.

6.23 The starting materials should be stored under appropriate conditions.

6.24 Only starting materials which meet required specifications, have been identified and are within their shelf-life should be used.

6.25 When using commercially available products e.g. tablets, capsule, injections as the starting material, it must be supplied directly from a pharmacy under the supervision of a pharmacist to ensure identity and correct storage.

Water

6.26 Water to be used as a starting material should be of a quality appropriate for the finished product and be handled as other starting materials.

Packaging materials

6.27 Packaging materials should be selected with regard to its suitability for the product it will contain.

6.28 The purchase and handling of packaging material should be accorded attention similar to that given to a starting material.

Packaging Procedures

6.29 The packing area should only contain materials associated with the process being carried out.

6.30 Containers should be clean before filling. If the containers are washed on site, the washing procedure has to be validated.

6.31 Cut labels should be avoided in favour of computer generated roll labels.

6.32 Labels should be printed so that containers can be labelled as soon as filled.

6.33 There should be good control of labels with full reconciliation at the end of a batch.

Finished Product

6.34 There must be a defined step where the finished product is compared with its specifications and released or rejected.

6.35 This decision must be made by the person taking responsibility for quality and must be recorded.

Rejected and Returned Materials

6.36 Rejected materials and products should be stored separately. They should either be returned to the supplier or destroyed.

6.37 Products returned from patients or wards should be destroyed.

Chapter Seven

QUALITY CONTROL

QUALITY CONTROL

Principle

Quality Control (QC) involves sampling, specifications and testing and also documentation and procedures that ensure that starting materials are not used and finished products not sold or supplied unless they are safe and of an acceptable quality: Quality Control involves all decisions which relate to the quality of a product.

It is considered fundamental when manufacturing medicines that the Quality Control function is independent from production. While this is desirable also when compounding and dispensing in reality this is often not possible. The pharmacists responsible for qualify control are usually also involved in compounding. In this situation it is of utmost importance that other matters do not outweigh the quality aspects of compounding.

Functions

7.1 A Quality Control pharmacist should be involved in:

i) approval or rejection of starting and packaging materials, and finished products;
ii) evaluation of documentation
iii) ensuring all appropriate testing is carried out;
iv) approval of specifications, test methods and other QC procedures;
v) ensuring that appropriate validation is carried out;
vi) calibration of instruments, scales and other equipment.

Quality Control Laboratories

7.2 Quality Control advice can be obtained from the MOH Drug Control Laboratory.

Documentation

7.3 The following details should be available to the QC person:

i) specifications;

ii) testing procedures and records;

iii) certificates of analysis and other analytical reports;

iv) data from environmental monitoring;

v) procedures for and records of the calibration of instruments and maintenance of equipment;

vi) compounding records;

vii) any documentation relating to an extemporaneously compounded product should be kept for one year after the expiry date.

Annex 1.

Weighing and measuring equipment

Weighing equipment

A 1.1. A compounding unit will need at least two balances

1. A torsion balance.
2. A top loading electronic balance with a capacity of at least 300g, a sensitivity of ±1mg and 1mg, 100mg, 1g and 100g weights for checking.

A 1.2. Balances should be maintained in areas of low humidity and should be stored on flat, non-vibrating surfaces away from drafts.

A 1.3. The performance of each balance should be documented and checked at least annually according to the manufacturer guidelines.

A 1.4. Weights should be stored in rigid, compartmentalised boxes and handled using forceps, not fingers, to avoid scratching or soiling.

A 1.5. The minimum weighable quantity should be determined for any balance used in compounding. Most class III balances are only accurate to ±5 or 10mg. Therefore, to avoid a 5% error, quantities less than 120mg should not be weighed.

Measuring Equipment

The pharmacist must use their judgement when selecting measuring equipment.

A 1.6. For maximum accuracy in measuring liquids, select a measure with a capacity equal to or slightly larger than the volume to be measured. Do not measure less than 20% the capacity of the measure.

A 1.7. Calibrated syringes are preferred when measuring volumes of viscous liquids e.g. glycerin or oil.

- E.g. if measuring 1.5mL of a liquid, it is better to use a 3mL syringe than to use a 10mL measure.

A 1.8. If an opaque, viscous chemical, such as Coal Tar must be measured, it is more accurate to weigh the substance than to try to read a meniscus on a graduated cylinder or a fill line on a syringe.

A 1.9. For volumes smaller than 1mL, micropipettes are recommended, in sizes to cover the range of volumes measured. This way one can cover the range of 50μL to 1mL with a range of variable pipettes.

A 1.10. Conical measures are convenient for mixing liquids but the error in reading the bottom of the meniscus increases as the sides flare toward the top. Therefore, for accurate measurements, measuring cylinders are preferred. A conical measure with a capacity of less than 25mL is not accurate enough for use in the compounding of prescription medicines.

Annex 2.

Stability and Expiry dates

The expiry dates of compounded preparations will, in most cases, be arbitrary, as no physical and chemical stability data will be available. The responsibility lies with the pharmacist to assess the time to expiry and the storage conditions. There are some general principles that can be applied to the problem

A 2.1. The *USP-NF* defines stability as the extent to which a dosage form retains, within specified limits, the same properties and characteristics that it possessed at the time of its preparation

A 2.2. Stability can be discussed in five different ways:

1. Chemical
2. Physical
3. Microbiological
4. Therapeutic
5. Toxicological

A 2.3. Factors affecting stability include the properties of each ingredient, whether therapeutically active or inactive. Environmental factors such as temperature, radiation, light, humidity and air can also affect stability. Similarly, such factors as particle size, pH, the properties of water of other solvents employed, the nature of the container, and the presence of other substances resulting from contamination or from the intentional mixing of products can also affect stability.

A 2.4. The term expiry date, when used for compounded products, means the date after which a dispensed product should no longer be used.

A 2.5. The stability of a compounded product is especially critical when compounding preparations containing drugs with a narrow therapeutic range, e.g. anticonvulsant drugs, or where dosing is critical, e.g. for neonates and children.

A 2.6. When a commercial drug product is used as a starting material for a compounded product, its expiry date can be used as a basis for determining the expiry date of the compounded product.

A 2.7. In other cases, professional judgement is required. The following are useful general guidelines:

- When a manufactured final-dose form is used as a source of active ingredient, make the expiry date should be **not more than 25% of the manufacturers remaining expiration date or 6 months, whichever is less.**
- When a compendia specified chemical (not from a manufactured final-dose form) is used, the expiry should be **not more than 6 months.**
- In all other cases, the expiry date should be the **intended period of**

therapy or no more than 30 days, whichever is less.