

..... الاسم:

..... السنة:

..... العنوان:

..... رقم الهاتف:

..... البريد الإلكتروني:

مع تمنياتنا لكم بالتوفيق

VOCATIONAL TRAINING CORPORATION (VTC)

**TECHNICAL OPERATIONS IN THE PHARMACEUTICAL  
PRODUCTION UNITS  
(LEVEL 3)**

A COMPETENCY BASED APPROACH

**current Good  
Manufacturing Practices  
(cGMP)**

**(P101)**

**LEARNER GUIDE**



مؤسسة التدريب المهني (VTC)

شهادة فني تشغيل وحدات انتاج الادوية  
من إطار مؤهلات التدريب المهني الوطنية  
(المستوى ٣)

# ممارسات التصنيع الجيد الحالية

(P101)

## دليل الطالب



## Acknowledgment

This publication has been made possible with the invaluable contribution by many stakeholders including competitive inputs and leadership by the pharmaceutical industry in Jordan, instructors, and consultants.

The Ministry of Labour and ETVET Council through Vocational Training Corporation (VTC) and the European Union with technical assistance from GOPA Worldwide Consultants have partnered with the following industry experts, the Jordanian Association for Pharmaceutical Manufacturers (JAPM) to develop the curriculum framework and the resulting learning materials.

The VTC would like to thank particularly the following Consultants and Members of the Curriculum Development Panel for their works in research, developing the content, review and finalising these materials.

Dr. Hanan Sboul	JAPM
Mr. Rami Dari	Ram Pharma
Eng. Sana' Abbas	JPM
Dr. Ayyad Rumman	Ayyad Rumman Pharma Consulting Centre
Mrs. Suzanne Grigoleit	VTC
Dr. Judy Saleh	PCOE - VTC
Eng. Hussain Zuhairi	PCOE - VTC
George Kolath	Lead ISTE, GOPA

No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical photocopy and recording or otherwise, without the written permission of Vocational Training Corporation.

The publishers have made every effort, where required, to acknowledge copyright holders, but if any have been overlooked, the necessary arrangements will be made at the first opportunity. We welcome any information that will enable us to correct, in subsequent edition, any inaccurate or omitted credit.

No liability is assumed with respect to the information contained in.

### **Published by**

Vocational Training Corporation  
Amman - Jordan

With financial and technical assistance by the European Union and GOPA Worldwide Consultants respectively.

© Vocational Training Corporation  
2014

All rights reserved.



This Project is Funded by the European Union

## شكر وتقدير

يتقدم المؤلفون بخالص الشكر والتقدير للإسهامات الهامة التي قام بها العديد من أصحاب المصلحة لإجّاح هذه النشرة بما في ذلك المدخلات التنافسية، والقيادة التي تضطلع بها الصناعة الدوائية في الأردن، والمدرّين، والمستشارين.

وقد اشترك كل من وزارة العمل، ومجلس التشغيل والتعليم والتدريب المهني والتقني ETVET من خلال مؤسسة التدريب المهني (VTC)، والاتحاد الأوروبي بمساعدة فنية من قبل جوبا للاستشارات مع خبراء الصناعة التالي ذكرهم: الاتحاد الأردني لمنتجات الأدوية (JAPM) لوضع إطار المنهج الدراسي وما نتج عن ذلك من المواد التدريبية.

تود مؤسسة التدريب المهني أن تتقدم بجزيل الشكر بصفة خاصة لكلا من المستشارين والأعضاء التالي ذكرهم، ضمن فريق تطوير المناهج الدراسية للجهود التي بذلوها في مجال البحث، وتطوير المحتوى، ومراجعة هذه المواد واستكمالها:

د. حنان السبول

الاتحاد الأردني لمنتجات الأدوية (JAPM)

السيد رامي الداري

رام الدوائية

م. سناء عباس

الأردنية لإنتاج الأدوية

د. عياد رمان

مركز عياد رمان للاستشارات الصيدلانية

السيدة سوزان جريجوليت

مؤسسة التدريب المهني

د. جودي صالح

مركز التميز للصناعات الدوائية / مؤسسة التدريب المهني

م. حسين الزهيري

مركز التميز للصناعات الدوائية / مؤسسة التدريب المهني

السيد جورج كولاث

جوبا للإستشارات، Lead ISTE

لا يجوز استنساخ أي جزء من هذه النشرة، أو تخزينها في نظام استرجاعي، أو تحويلها إلى أي شكل أو بأي وسيلة سواء كانت إلكترونية، أو تصوير ميكانيكي، أو تسجيلها، أو بأي صورة أخرى دون الحصول على إذن خطي من مؤسسة التدريب المهني.

لقد بذل الناشرون كل جهد ممكن. عندما اقتضت الحاجة، للاعتراف بأصحاب حقوق الطبع والإشارة إليهم، ولكن في حال تم إغفال أي منهم، سيتم إجراء الترتيبات اللازمة في أول فرصة ممكنة. نرحب بأي معلومات من شأنها أن تمكننا من تصحيح - في طبعة لاحقة - أي حقوق ملكية غير دقيقة أو محذوفة.

يفترض عدم حمل أي مسؤولية فيما يتعلق بالمعلومات الواردة هنا.

تم النشر من قبل:

مؤسسة التدريب المهني

بمساعدة مالية وتقنية من قبل الاتحاد الأوروبي ومؤسسة جوبا للاستشارات على التوالي.

© مؤسسة التدريب المهني 2014

جميع الحقوق محفوظة.

هذا المشروع بتمويل من الإتحاد الأوروبي



# Contents

- 10** **Overview of the Module**
- 14** **Pharmacy, Drug and Pharmaceuticals**
- 22** **The Structure and the Purpose of the Pharmaceutical Industry**
- 30** **Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms**
- 40** **Current Good Manufacturing Practices (cGMP) for Pharmaceutical Products**
- 74** **Documentation and Records Under cGMP**
- 92** **Batch Manufacturing Records**
- 97** **References**
- 98** **Annex One Glossary & Abbreviations**

# جدول المحتويات

نظرة عامة على الحقبة التدريبية	11
علم الصيدلة، الأدوية والمستحضرات الدوائية	15
هيكل وغاية صناعة المستحضرات الصيدلانية	23
مقدمة حول الأشكال الصيدلانية	31
ممارسات التصنيع الجيد الحالية (cGMP) للمنتجات الصيدلانية	41
الوثائق والسجلات المطلوبة وفقاً لممارسات التصنيع الجيد	75
سجلات التشغيل	93
المراجع	96
الملحق 1: قائمة المصطلحات والاختصارات	99

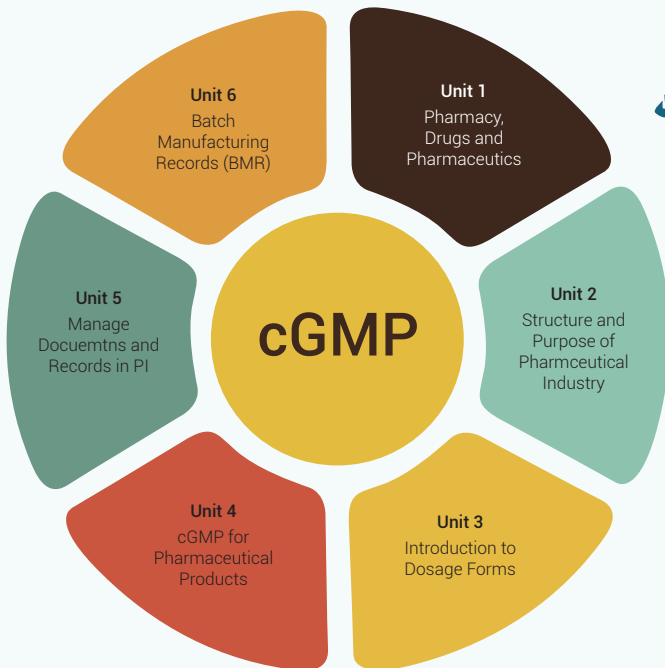
# Overview of the Module

## Introduction to pharmaceutical manufacturing and cGMP

You are beginning an exciting journey to engage yourself in the pharmaceutical world of drug manufacturing. This Module, Introduction to Pharmaceutical Manufacturing and cGMP in the Pharmaceutical Industry (PI), is the very first module of 12 Modules that will qualify and certify your competencies in the area of compliance in various stages of drug production and packaging processes.

These Units, when complete, will provide you with a foundation to be GMP compliant for quality processes and products in the pharmaceutical industry. Once employed in the industry, you will be directly responsible for the implementation of several cGMP regulations at your work place including documentation and implementation of Standard Operating Procedures (SOPs).

By the end of this Module, you will be able to demonstrate reasonable competencies (also called 'Learning Outcomes') through a combination of contact classes, supervised practical sessions, exposure visits and self-learning.



### Learning outcomes

When you complete the module, you will:

- Apply knowledge of drugs, the pharmaceutical industry, and master concepts and principles of current Good Manufacturing Practices (cGMP) related to the pharmaceutical manufacturing industry.
- Demonstrate your understanding how cGMP are implemented in the industry.
- Be able to interpret, complete, use and store different documents and records used by a machine operator in the pharmaceutical production process including batch manufacturing records, SOPs, process and production orders.



# نظرة عامة على الحقبة التدريبية

## مقدمة في الصناعة الدوائية وأسس التصنيع الجيد

بعد الإنتهاء من دراسة تلك الوحدات. ستزودك هذه الوحدات بالأسس اللازمة لإدراك ضرورة الإلتزام بأسس التصنيع الجيد وذلك لضمان جودة العمليات والمنتجات في الصناعة الدوائية. وحال توظيفك في عملية التصنيع. ستكون مسؤولاً بشكل مباشر عن تنفيذ العديد من التشريعات في مكان العمل بحيث يشمل ذلك عملية توثيق وتنفيذ إجراءات العمل القياسية (SOPs).

وبعد الإنتهاء من هذه الحقبة التدريبية. سوف تكون قادراً على استعراض الكفايات التالية (والتي تُدعى أيضاً بـ «المخرجات التعليمية») من خلال مزيج من حصص الإتصالات. والدورات العملية التي يتم الإشراف عليها. والزيارات الاستطلاعية. وأنشطة التعلم الذاتي.

سوف تبدأ رحلة ممتعة للخوض في العالم الصيدلاني لصناعة الأدوية. إن هذه الحقبة التدريبية، مقدمة في الصناعة الدوائية وأسس التصنيع الجيد في الصناعة الدوائية، هي الحقبة التدريبية الأولى من بين 12 حقبة تدريبية والتي تهدف إلى تأهيل الكفايات التي لديك والمصادقة عليها في مجال الإمتثال من خلال مجموعة من المراحل المختلفة لعمليات إنتاج الأدوية والرقابة عليها.

تتكون هذه الحقبة التدريبية من الوحدات الستة التالية:

## المخرجات التعليمية



بعد الإنتهاء من هذه الوحدة. ستكون قادراً على:

- تطبيق المعارف المرتبطة بالأدوية. والصناعة الدوائية. والمبادئ والمفاهيم الرئيسية كأسس التصنيع الجيد التي ترتبط بصناعة الأدوية.
- استعراض وفهم كيفية تطبيق اسس التصنيع الجيد في الصناعة.
- التمكن من تفسير واستكمال واستخدام وحفظ الوثائق والسجلات المختلفة التي يستخدمها مشغل الآلات في عملية إنتاج المستحضرات الصيدلانية بما في ذلك سجلات تصنيع التشغيل. وإجراءات العمل القياسية (SOPs). وأوامر الإنتاج.



## Credit value

The credit value of this Module is 4 credits which equals to 80 hours of nominal learning time. This includes theory lesson (face-to-face), supervised and self-directed practice sessions, and continuous and summative assessment (learning controls).

## Assessment

At the end of every Unit there are learning and self-assessment activities. The learning and assessment activities provide you the opportunity to apply knowledge and skills you have acquired. You should successfully complete all the learning and assessment activities as evidence that you achieved the skills and knowledge in this Module.

Your instructor too will carry out a formal assessment as evidence of your certification. The mode of assessment will be both continuous (formative assessment) and summative (external assessment).

In this Module, your continuous assessment, both theoretical and practicals consisting of 30% of all Units, will be included for the final grading.

The final assessment of the entire Module will be an examination of both theory (30%) and demonstration or practicals (40%), which will be carried forward for the purpose of certification.

## الساعات المعتمدة

إن الساعات المعتمدة لهذه الوحدة هي ٤ ساعات معتمدة والتي تعادل ٨٠ ساعة من وقت التعلم الاسمي. ويتضمن ذلك الدروس النظرية (التي يتم إعطائها وجهاً لوجه). والدورات العملية التي يتم الإشراف عليها والتي يتم توجيهها ذاتياً. والتقييم المستمر والختامي (ضوابط التعلم).

## التقييم

في نهاية كل وحدة، يوجد هناك أنشطة للتعلم والتقييم الذاتي. يفترض أن تمنحك أنشطة التقييم والتعلم الفرصة اللازمة لتطبيق المعارف والمهارات التي إكتسبتها. يجب أن تنجح في إستكمال أنشطة التعلم والتقييم لتكون بمثابة دليل على حصولك على المعارف والمهارات اللازمة من خلال هذه الحقبة التدريبية.

سيقوم مرشدك أيضاً بإجراء تقييم رسمي كدليل على إستحقاقك لهذه الشهادة. وسيكون أسلوب التقييم مستمراً (تقييم تكويني) وختامي (تقييم خارجي).

في هذه المرحلة سوف يُحتسب تقييمك المستمر النظري والعملية، والذي يشكل ٣٠٪ من جميع الوحدات. خلال عملية منح الدرجات النهائية. وسيكون التقييم النهائي

للوحدة كاملة عبارة عن إختبار للجانب النظري (٣٠٪) واستعراض للمهارات العملية (٤٠٪) والتي سيتم تنفيذها في وقت لاحق لأغراض منح هذه الشهادة.

## Unit 1

# Pharmacy, Drug and Pharmaceutics



### Learning outcomes

When you complete this unit, you will be able to demonstrate the following competencies:

1. Critically explain the concepts of Pharmacy, drugs and Pharmaceutics
2. Effectively describe the difference between pharmacy and pharmaceutics

### 1.1 Introduction

Do you remember the nearest 'pharmacy' close to your home? How many times have you gone there to buy any medicine?

Have you ever thought how they are produced, packaged and dispensed?

At the end of this unit, you are going to understand what a drug is; the differences between pharmacy and pharmaceutics; and recognise the concepts and processes how quality standards are applied in the processes of various stages of pharmaceutical manufacturing.

### 1.2 What is pharmacy and drug?

The term pharmacy originated from the Greek word *pharmakon* which means 'medicine' or 'drug'.

If so, pharmacy can be defined as the art and science of preparing and dispensing medicines and providing drug related information to the public.

People, as in our own experiences in Jordan, have always an intense urge for treating both physical and mental diseases. The present approach of professional health practice is known as "pharmaceutical care".

Drugs play an important role in our health management. They have made our lives better and longer. Medications such as antibiotics, chemotherapeutic agents, vaccines and insulin to name a few, have saved millions of lives and kept people alive from fatal diseases.

*Humans have been practising medicine using drugs in one way or another for over thousands of years.*

*Historically, medical practitioners and lay people have resorted to a wide variety of measures to combat illness, from drugs and surgery to magic and exercise.*

*The choice of treatment may depend on what substances and techniques are available, and on the practitioner's experience.*

*Many herbal remedies, for instance, were used because the plants were known to have curative powers, although practitioners could not always explain why the plant had a positive effect on the patient.*

*Evidence collected from archaeological sites in Iraq suggests that yarrow were used about 60,000 years ago to treat wounds cuts and abrasions and for cleaning the gut respectively.*

# الصيدلة، والأدوية وعلم الصيدلانيات

## الوحدة الأولى

### المخرجات التعليمية



عندما لإنهاء من هذه الوحدة، سوف تكون قادراً على استعراض الكفايات التالية:

رغبة شديدة في علاج الأمراض (العضوية والتصرفية) على حد سواء. وتعرف المنهجية الحالية المتبعة لممارسة الصحة المهنية بمصطلح «الرعاية الصيدلانية».

وتلعب الأدوية دوراً هاماً في مجال إدارتنا الصحية. فقد جعلت حياتنا أفضل وأطول. وأنقذت العديد من الأدوية مثل

أن تشرح بشكلٍ دقيق مفاهيم الصيدلة، والأدوية، وعلم الصيدلانيات.

أن تصف بشكلٍ فعال الفرق بين الصيدلة وعلم الصيدلانيات.

المضادات الحيوية. وعقاقير العلاج الكيميائي، واللقاحات، والأنسولين - على سبيل المثال لا الحصر - الملايين من الأرواح وساهمت في إبقاء الناس على قيد الحياة ونجاتهم من أمراض قاتلة.

### 1,1 مقدمة

هل تذكر اسم أقرب «صيدلية» لمنزلك؟ ما هو عدد المرات التي ذهبت فيها إلى هناك لشراء أي دواء؟

هل فكرت يوماً كيف يتم تصنيعها، وتغليفها، وصرفها؟

مارس البشر الطب باستخدام الأدوية بطريقةٍ أو بأخرى لآلاف السنين.

تاريخياً، اتبع الأطباء الممارسين وعامة الناس مجموعة متنوعة من التدابير لمكافحة الأمراض من استخدام الأدوية، إلى الجراحة، وحتى ممارسة السحر.

وكان اختيار طريقة العلاج يعتمد على المواد والتقنيات المتاحة. وعلى خبرة الممارس.

في نهاية هذه الوحدة، ستتمكن من فهم معنى الدواء؛ وستدرك الاختلافات بين مفهومي الصيدلة وعلم الصيدلانيات؛ وستتعرف على المفاهيم والعمليات المتعلقة بتطبيق معايير الجودة في العمليات المعتادة في مختلف مراحل الصناعة الدوائية.

### 1,2 ماذا يعني مفهومي الصيدلة والأدوية؟

يعود مصطلح الصيدلة في الأصل إلى الكلمة اليونانية (فارماكون) pharmakon والتي تعني «العقار الطبي»

أو «الدواء».

وقد تم استخدام العديد من العلاجات المُستخلصة من الأعشاب، على سبيل المثال، حيث كانت النباتات معروفة بقدراتها العلاجية. على الرغم من عدم تمكن الممارسين في كثيرٍ من الأحيان من تفسير التأثير الإيجابي للنبات على المريض.

وإذا كان الأمر كذلك، يمكن تعريف الصيدلة بأنها فن وعلم مختص بتحضير وصرف العقاقير الطبية وتوفير المعلومات المتعلقة بالأدوية لعامة الناس.

وتشير الأدلة التي تم جمعها من المواقع الأثرية في العراق إلى أنه تم استخدام نبتة الياور (أم ألف ورقة) قبل نحو 60000 عام لعلاج الجروح، والحدوش، ولتنظيف القناة الهضمية على التوالي.

ومن خلال تجربتنا الخاصة في الأردن. لاحظنا أنه يوجد لدى الناس

A **drug** is defined as “an agent intended for use in the diagnosis, mitigation, treatment, cure, or prevention of a disease in human or in other animals (Food, Drug, and Cosmetic Act. 1938).

*They are obtained from two sources:*

- a. natural (such as vegetable, animal or minerals); and,
- b. synthetic (substances that are produced entirely from chemical reactions in a laboratory)



*Methylene Blue was the world's first fully synthetic drug developed by Paul Ehrlich in 1891 as a means to cure malaria*

### 1.3 Classification of drugs

World Health Organisation (WHO) recommends that drugs can be classified in different ways according to:

- Their mode of action
- Their indications
- Their chemical structure

Each classification system will have its advantages and limitations and its usefulness will depend on the purpose, the setting used and the user's knowledge of the methodology.

**Of the various classification systems proposed over the years only two have survived to attain a dominant position in drug utilisation research worldwide. These are the Anatomical Therapeutic**



#### Box 1.1 What is a drug?

The word drug is probably of Arabic origin and appeared in Old German as drög, which referred to a powder and, indeed, the first pharmaceuticals were obtained from the vegetable kingdom as the dried parts of plants, herbs and shrubs. Basically, drug means any articles intended for use in the diagnosis, cure, mitigation, treatment or prevention of disease in human or other animals.

(AT) classification developed by the European Pharmaceutical Market Research Association (EPHRA) and the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification developed by Norwegian researchers.

The drug may also be classified on the basis of their origin:

1. Natural origin: Herbal or plant or mineral origin, some drug substances are of marine origin.
2. Chemical as well as natural origin: Derived from partial herbal and partial chemical synthesis, for example, steroidal drugs.
3. Chemical synthesis.
4. Animal origin: For example, hormones, and enzymes.
5. Microbial origin: Antibiotics.
6. Biotechnology genetic-engineering.
7. Radioactive substances.



## الصندوق ١.١ ماهو الدواء؟

كلمة drug (دواء) هي على الأغلب من أصل عربي، وقد ظهرت في الألمانية القديمة على هيئة كلمة drög. والتي تعني مسحوق وبالفعل تم الحصول على الأدوية الأولى من المملكة النباتية كأجزاء مجففة من النباتات، والأعشاب، والشجيرات. في الأساس، تعني كلمة دواء أي مواد مُعدة للاستخدام في تشخيص الأمراض، أو التخفيف من حداثها، أو علاجها، أو شفاؤها أو الوقاية منها سواء في الإنسان أو في الحيوانات الأخرى.

يعرف **الدواء** بأنه «عامل مُعدل لاستخدام في تشخيص الأمراض، أو التخفيف من حداثها، أو علاجها، أو شفاؤها، أو الوقاية منها في الإنسان أو في الحيوانات الأخرى (قانون الأغذية والأدوية ومستحضرات التجميل الأمريكي 1938).

يتم الحصول على الأدوية من مصدرين:

أ. طبيعي (مثل النباتات، أو الحيوانات، أو المعادن).

ب. اصطناعي (المواد التي يتم إنتاجها بشكل كامل من التفاعلات الكيميائية التي يتم إجراؤها في المختبر).



الميثيلين الأزرق هو أول دواء في العالم تم تصنيعه بالكامل. وقد قام بذلك باول إيرليك في عام 1891 كوسيلة لعلاج الملاريا.

## ١.٣ تصنيف الأدوية

توصي منظمة الصحة العالمية (WHO) بإمكانية تصنيف الأدوية بطرق مختلفة وفقاً:

• طريقة عملها

• دواعي استخدامها

• تركيبها الكيميائي

وسيكون لكل نظام تصنيف مزايا وقيود، حيث تتوقف الفائدة المرجوة منها على الهدف الذي تُستخدم لأجله، والإعدادات المستخدمة، ومدى معرفة المستخدم بطريقة العمل.

من بين جميع أنظمة التصنيف المختلفة التي تم

اقتراحها على مر السنين، يمكن نظامان فقط من الوصول

الى مركز ريادي في الأبحاث المتعلقة باستخدام الأدوية

في جميع أنحاء العالم. وهذان النظامان هما التصنيف

**التشريح العلاجي (AT) الذي قام بوضعها لاتحاد الأوروبي**  
**لبحوث التسويق الصيدلاني (EPHRA) ، والتصنيف**  
**التشريح العلاجي الكيميائي (ATC) الذي وضعه باحثون**  
**من النرويج.**

يمكن أيضاً أن تصنف الأدوية على أساس أصلها:

1. أدوية من أصل طبيعي: وهي الأدوية التي يعود أصلها إلى الأعشاب، أو النباتات، أو المعادن، وبعض الأدوية هي من أصل بحري.
2. أدوية ناتجة عن تركيب كيميائي بالإضافة إلى كونها من أصل طبيعي: مشتقة جزئياً من الأعشاب، وجزئياً من تركيب كيميائي. كالأدوية الستيرويدية.
3. أدوية يتم استحداثها باستخدام التركيب الكيميائي.
4. أدوية من أصل حيواني: كالهرمونات، والإنزيمات.
5. أدوية من أصل ميكروبي (بكتيري): المضادات الحيوية.
6. أدوية منتجة باستخدام الهندسة الوراثية للتقنيات الحيوية.
7. مواد مشعة.

We have already seen that drugs and medicines are used to treat various diseases. What is understood by 'disease'?

### What is disease?

A disease is a particular abnormal, pathological condition that affects part or all of an organism.

It is often understood as a medical condition associated with specific symptoms and signs.

Commonly, the term disease is used to refer specifically to infectious diseases, which are clinically evident diseases that result from the presence of **pathogenic microbial agents**, including viruses, bacteria, fungi, protozoa, multicellular organisms, and aberrant proteins known as prions.



*During the Middle Ages and renaissance obesity was considered to be a sign of wealth and prosperity. In 2013 American Medical Association classified obesity as a disease.*

## 1.4 What is pharmaceuticals?

Pharmaceutics is a branch of pharmaceutical sciences that deals with the process of designing and manufacturing new medicines.

The many subject areas of the art and science of manufacturing drugs from the stages that follow the discovery or synthesis of the drug, its isolation and purification, and testing for advantageous and toxicological problems is known as 'pharmaceutics'.

In simple terms pharmaceutics changes a drug into a medicine.

Pharmaceutics, as we have seen above, covers the scientific and technological aspects and the design and manufacture of dosage forms which we will study in various Modules.

At the end of this course, you will have achieved competency in the area of operational assistance in the manufacture of various drugs/medicines. And, this involves your involvement in both the primary and secondary processing in the field of manufacturing processes.



### Point for reflection

Discuss the term "**disease**".

## 1.5 Pharmaceutical manufacturing

The manufacturing process within the pharmaceuticals can be divided into two major stages:

- **Primary processing** involving the production of the active ingredient or drug.
- **Secondary processing** including the conversion of the active drugs into active forms.

The **primary processing** can be further sub-divided based on the method of manufacturing of active ingredients:

- **Chemical Synthesis** - the synthesis of actives by chemical reaction.
- **Fermentation**- the production of medicinal substances from microorganisms.
- **Extractions**- the manufacture of herbal based products by the extraction of active components from vegetables or animal sources.



لقد رأينا بالفعل أنه استخدام العقاقير والأدوية لعلاج الأمراض المختلفة، فما هو مفهوم «المرض»؟

## ما هو المرض؟

المرض هو حالة غير طبيعية معينة تؤثر على جزء من الكائن الحي أو عليه بشكل كلي. وغالباً ما تفهم على أنها حالة طبية ترتبط بأعراض وعلامات محددة.

عادةً يتم استخدام مصطلح المرض للإشارة خديداً إلى الأمراض الالتهابية، والتي هي أمراض واضحة سريرياً تنتج من وجود العوامل الميكروبية المسببة للأمراض. بما في ذلك الفيروسات، والبكتيريا، والفطريات، والطفيليات، والكائنات عديدة الخلايا، والبروتينات الشاذة المعروفة باسم البريونات.

خلال العصور الوسطى وعصر النهضة كانت السمنة تعتبر علامة على الثروة والرخاء. وفي عام 2013 صنف اتحاد الاطباء الامريكى البدانة كمرض.



## نقطة للتفكير

ناقش معنى مصطلح «المرض».



## 1.5 تصنيع الأدوية

يمكن تقسيم عملية التصنيع في علم الصيدلانيات إلى مرحلتين رئيسيتين:

- **المعالجة الأولية** التي تتضمن إنتاج المادة الفعالة أو الدواء.

- **المعالجة الثانوية** بما في ذلك تحويل الأدوية الفعالة إلى الأشكال الفعالة.

ويمكن تقسيم **المعالجة الأولية** أيضاً تبعاً لطريقة تصنيع المكونات الفعالة:

- **التركيب الكيميائي** - تركيب المواد الفعالة باستخدام التفاعلات الكيميائية.

- **التخمير** - إنتاج المواد الطبية من الكائنات الحية الدقيقة.

- **الاستخلاص** - تصنيع منتجات الأعشاب من خلال استخلاص المكونات الفعالة من مصادر نباتية أو حيوانية.

## 1.4 ما هو علم الصيدلانيات؟

علم الصيدلانيات هو فرع من فروع العلوم الصيدلانية التي تتعامل مع عملية تصميم وتصنيع أدوية جديدة.

وتعرف المواضيع العديدة المرتبطة بـ علم تصنيع الأدوية، بدءاً من المراحل التي تتبع اكتشاف أو تركيب الأدوية، وعزلها، وتنقيتها، واختبار فوائدها والمشاكل السمية المرتبطة بها باسم «علم الصيدلانيات». وبالأفاظ بسيطة، فإن علم الصيدلانيات هو العلم الذي يبحث في تحويل الدواء إلى عقار طبي.

ويغطي علم الصيدلانيات، كما رأينا فيما سبق، الجوانب العلمية والتقنية، وتصميم وتصنيع أشكال المستحضرات الصيدلانية للدواء والتي سوف ندرسها في مختلف الحقائق التدريبية.

في نهاية هذه الحقبة التدريبية، سوف تتشكل لديك الكفايات اللازمة في مجال المساعدة التشغيلية في صناعة مختلف أنواع الأدوية / العقاقير الطبية. ويتضمن هذا مشاركتك في المعالجة الأولية والثانوية في مجال عملية التصنيع.

The secondary processing comprises formulation, development and packaging. It means making of active ingredients into various dosage forms such as solid dosage forms (tablets, capsules), liquids (solutions, suspensions, emulsions or injectables), semi-solid preparations (creams, gels, ointments) and aerosols.



*It is important to point out, at this stage, that the pharmaceutical production often consists of a series of unit operations, each intended to modulate certain preparation of the materials being processed. Every separate manufacturing step, within the pharmaceutical industry, is called Unit Operation. An example to this unit operation is preparation of tablets by wet granulation.*

*Wet granulation is a unit process which involves various unit operations such as weighing, sieving, mixing/blending, drying and tableting.*

*You will learn each of the unit operations in the manufacturing processes such as Mixing, Drying, Heat Flow, Fluid Flow and similar unit operations as we progress with various Modules during the course of this programme.*



### Learning activities

1. In consultation with your Instructor, organise a site-visit to your nearest pharmaceutical manufacturing plant. Further to your visit to the plant, carry out a group presentation on the various manufacturing processes.
2. Carry out further reading on the Jordanian Pharmaceutical Industry and present a one- paragraph on its contribution to national development.
3. Bring any paper work (newspapers, pamphlets, scientific articles) to the classroom for discussion on the important role of the pharmaceutical industry in Jordan



### Test yourself

1. What is a drug and its use in our lives?
2. Differentiate between pharmacy and pharmaceuticals
3. What is pharmaceutical manufacturing and explain various types of processing?



تشمل المعالجة الثانوية تطوير الصيغة والتغليف. أي أنها تعني تحويل المكونات الفعالة إلى أشكال المستحضرات الصيدلانية المختلفة مثل أشكال المستحضرات الصيدلانية الصلبة (الأقراص، أو الكبسولات)، والسائلة (المحاليل، أو المعلقات، أو المستحلبات، أو الحقن الوريدية). وأشكال المستحضرات الصيدلانية شبه الصلبة (الكريمات، والمواد الهلامية، والمراهم)، والبخاخات.

من المهم أن نشير في هذه المرحلة، إلى أن إنتاج المستحضرات الصيدلانية غالباً ما يتكون من سلسلة من وحدات العمليات. بحيث تهدف كل منها إلى تعديل إعدادات معينة من المواد التي تجري معالجتها. وتسمى كل خطوة منفصلة من خطوات التصنيع. في صناعة الأدوية، وحدة عملية. ومن الأمثلة على وحدات العمليات إعداد الأقراص من التحثير الرطب.

إن عملية التحثير الرطب هي وحدة عملية تشمل عدداً مختلفاً من عمليات الوحدة مثل التوزين، والتنخيل، والخلط / المزج، و التحثير، والتجفيف، والطحن.

وسوف نتعلم كل عملية من وحدات العمليات في عمليات التصنيع مثل الخلط، والتجفيف، وتدفق الحرارة، وتدفق الموائع، ووحدات العمليات المماثلة من خلال تقدمنا في مختلف الوحدات في هذا البرنامج.

## الأنشطة التعليمية



١. بعد استشارة مرشدك، قم بتنظيم زيارة إلى أقرب موقع مصنع للمستحضرات الصيدلانية. وبعد ذلك قم من خلال العمل ضمن مجموعات بإعداد عرض يتناول مختلف عمليات التصنيع.
٢. قم بإجراء المزيد من القراءات حول الصناعة الدوائية في الأردن وقم بتقديم فقرة واحدة عن مساهمتها في التنمية الوطنية.
٣. أحضر أي عمل ورقي (مثل الصحف، أو النشرات، أو المقالات العلمية) إلى الصف لمناقشة الدور الهام للصناعة الدوائية في الأردن.

## اختبر نفسك



١. ما هي الأدوية وما هي مجالات استخدامها في حياتنا؟
٢. فرق في المعنى بين الصيدلة وعلم الصيدلانيات.
٣. ما المقصود بصناعة الأدوية. اشرح الأنواع المختلفة للعمليات؟

## Unit 2

# The Structure and the Purpose of the Pharmaceutical Industry



### Learning outcomes

You will:

1. Explain the structure and purpose of pharmaceutical industry
2. Describe what *Pharmacopoeia* is.

### 2.1 The structure and the purpose of the pharmaceutical industry

The pharmaceutical industry has an exceptional record of innovative performance in the past 50 years at the least. The **Research and Development** (R&D) has become more knowledge-based and a market for innovation has emerged between research start-ups, developmental stage firms and the larger multinational companies such as Johnson&Johnson, Pfizer, Roche and GlaxoSmithKline to name a few.

The pharmaceutical industry has become progressively research-oriented in the immediate period after the Second World War. Many of the firms trace their origin to chemical manufacturing firms in Europe and United States of America.

The industry structures in the 1960s are very different from that of our times. In the 60s, the companies focused on relatively small number of biological targets. Their research style was based on chemical synthesis of molecules and then testing a large number of compounds under lengthy trial and error method to see if there was any biological response of these chemicals on them. Nevertheless, the first few decades after the World War II saw an



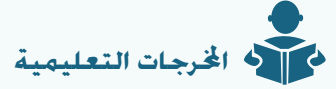
Alexandar Fleming is credited with discovering penicillin in 1928.

#### Box 2.1 Pharma industry in Jordan

**In Jordan, pharmaceutical industry is a major pillar of economic development. The Jordanian Pharmaceutical Industry is of high repute both regionally and globally. In 2012, its export share went up by 20% which shows how competitive and quality focussed the industry is.**

**The pharmaceutical industry in Jordan contributes largely to the GDP and thousands of jobs.**

**The first Jordanian Pharmaceutical Company, Arab Pharmaceutical Manufacturing Company Ltd.APM , was established in 1962 in Salt, and today, there are 20 such companies (2012) in Jordan.**



المخرجات التعليمية

سوف تقوم بـ:

1. شرح هيكل الصناعة الدوائية والغرض منها.
2. وصف دستور الأدوية (الفارماكوبيا).

### 2.1 هيكل الصناعة الدوائية والغرض منها

تتمتع الصناعة الدوائية بسجل إستثنائي للأداء المبتكر خلال السنوات الـ 50 الماضية على الأقل. فقد أصبح البحث والتطوير (R & D) أكثر اعتماداً على المعرفة، وسوقاً رائجاً للابتكار بين شركات البحث المبتدئة، والشركات في مرحلة التطوير، والشركات الكبيرة متعددة الجنسيات مثل شركة جونسون آند جونسون، وشركة فايزر، وشركة روش، وشركة جلاك سو سميث كلاين على سبيل المثال لا الحصر.

وقد أصبحت الصناعة الدوائية تدريجياً ذات توجه بحثي مباشرة في الفترة التي تلت الحرب العالمية الثانية. وترجع العديد من الشركات في أصلها إلى شركات تصنيع المواد الكيميائية في أوروبا والولايات المتحدة الأمريكية.

وتختلف هيكل الصناعة في الستينات بشكل كبير عن تلك الموجودة في عصرنا. ففي الستينات، ركزت الشركات على عدد قليل نسبياً من الأهداف البيولوجية. واستند أسلوب أبحاثهم على التركيب الكيميائي للجزيئات، ثم اختبار عدد كبير من المركبات بطريقة مطولة للتجربة والخطأ لمعرفة فيما إذا كان هناك أي استجابة بيولوجية لهذه المواد الكيميائية. مع ذلك، شهدت العقود القليلة الأولى بعد الحرب العالمية الثانية



ألكساندر فليمنغ له الفضل في اكتشاف عقار البنسيلين في عام 1928.

### الصدوق 2.1 الصناعات الدوائية في الأردن

نشأت صناعة الدواء في الأردن في مطلع ستينيات القرن العشرين وهي بذلك من الصناعات الدوائية العربية المبكرة بعد مصر والمغرب وحقت طوال هذه الفترة إنجازات وقفزات إيجابية مميزة

ولهذه الصناعة دور رائد وفعال على صعيد الاقتصاد الكلي للأردن، حيث تقود الصناعة الدوائية القطاعات الدوائية القطاعات التصديرية وتمثل صادرات المنتجات الصيدلانية ما يعادل 7.8% من إجمالي الصادرات الأردنية، مساهمة ويشكل ملحوظ في خفض عجز ميزان التجارة الخارجية

ونظراً لعلاقة وتأثير صناعة الدواء بأحد أهم الاحتياجات البشرية وهي صحة الإنسان، فإن توفر الكوادر والقوى العاملة الكافية والمؤهلة تأتي في مقدمة المستلزمات الأساسية لقيام صناعة الدواء الأردنية نجاحاً متميزاً

introduction of numerous new products. Particularly notable was the introduction of the broad spectrum antibiotics like synthetic penicillin, streptomycin, tetracycline and numerous vaccines to take care of childhood diseases.

The prevailing organizational structure that dominated the pharmaceutical industry till 1980s was the vertically integrated multinational companies that encompassed R&D laboratories, production facilities and marketing divisions.

The 1980s saw tremendous changes in the pharmaceutical industry all over the world. Legislations were enacted by governments across the world to encourage innovation and

availability of products. In terms of R&D processes, scientific advances have led to more knowledge based approach towards drug discovery and has encouraged entry of hundreds of research oriented start-up companies founded by entrepreneurial scientists.

### Drug discovery

Drug discovery as the process whereby a drug candidate or lead compound is identified and partially validated for the treatment of a specific disease.

### Generic drug

A generic drug is a pharmaceutical product, usually intended to be interchangeable with an innovator product that is manufactured without a license from the innovator company and marketed after the expiry date of the patent or other exclusive rights.

## 2.2 Pharmacopoeia- The legal book on medicines

As the drug trade advanced, necessity of legal standards too were recognized and thus the origin of Pharmacopoeia.

The **pharmacopoeia** is an official collection of approved pharmaceutical standards. In addressing anyone who produces, distributes or controls medicinal products it comprises requirements on the quality of medicinal products and of the substances used to manufacture them. Moreover, it provides quality control methods. It is therefore an important component of the drug safety system and thus an instrument for consumer protection.

### Box 2.2

#### Pharmacopoeia

(Greek pharmakon a 'drug' or 'medicine' and poiein 'to make') is a book that provides drug standards of pharmaceutical products with their formulas and methods of preparation.

Many countries have now developed their National Pharmacopoeias. Some of the most recognized Pharmacopoeias are from the British Pharmacopoeia (BP) and Pharmacopoeia of the United States (USP) and the International Pharmacopoeia (IP) published by the World Health Organisation (WHO).

R & D فقد أدت التطورات العلمية إلى إرساء نهج يستند بشكل أكبر إلى المعرفة في اكتشاف الأدوية، مما شجع دخول مئات شركات البحوث المبتدئة والتي قام بتأسيسها علماء رائدون.

تقديم العديد من المنتجات الجديدة. وكان الأمر اللافت بشكل خاص تقديم مضادات حيوية واسعة الطيف مثل البنسلين الاصطناعي، والستربتومايسين، والتتراسيكلين، والعديد من اللقاحات الخاصة بأمراض الأطفال.

وكان الهيكل التنظيمي السائد الذي هيمن على الصناعة الدوائية حتى الثمانينات هو الشركات متعددة الجنسيات المتكاملة عمودياً والتي تضمنت مختبرات للبحث والتطوير R & D ومرافق للإنتاج، وأقسام للتسويق.

شهدت فترة الثمانينات حدوث تغييرات هائلة في الصناعة الدوائية في جميع أنحاء العالم. وقد تم سن التشريعات من قبل الحكومات في جميع أنحاء العالم لتشجيع الابتكار وتوفير المنتجات. وأما فيما يتعلق بعمليات البحث والتطوير

## الأدوية الجينية

الأدوية الجينية هي منتجات صيدلانية. ويكمن الهدف من هذه الأدوية عادةً في إمكانية استبدالها مع المنتج المبتكر الذي يتم تصنيعه بدون أخذ ترخيص من قبل الشركة المبتكرة وتسويقه بعد تاريخ انتهاء صلاحية براءات الاختراع أو الحقوق الحصرية الأخرى.

## اكتشاف الأدوية

اكتشاف الأدوية هي عملية تعريف دواء مرشح أو مركب رائد والتحقق من صلاحيته جزئياً لعلاج مرض معين.

## 2.2 الصندوق

### دستور الأدوية (الفارماكوبيا)

مشتقة من الكلمة اللاتينية pharmakon والتي تعني «دواء» أو «عقار طبي». كلمة poiein والتي تعني «صنع» هو كتاب يتضمن المعايير الدوائية المطلوبة في المستحضرات الصيدلانية

وقد قامت العديد من الدول بوضع دساتير الأدوية الخاصة بها. ومن أهم دساتير الأدوية هو دستور الأدوية البريطاني (BP)، ودستور الأدوية الأمريكي (USP)، ودستور الأدوية الدولي (IP) والذي تم نشره من قبل منظمة الصحة العالمية (WHO).

## 2.2 دستور الأدوية (الفارماكوبيا) -

### الكتاب القانوني للأدوية

معتقد متجارة الأدوية. بات من الضروري أيضاً وضع المعايير القانونية وبالتالي تم استحداث دستور الأدوية (الفارماكوبيا).

إن دستور الأدوية (الفارماكوبيا) هو عبارة عن الجمع الرسمي لمعايير المستحضرات الصيدلانية المعتمدة. فعند التعامل مع أي شخص ينتج، أو يوزع، أو يضيف منتجات العقاقير الطبية، نجد أن دستور الأدوية (الفارماكوبيا) يتضمن المتطلبات الخاصة بنوعية المنتجات الطبية والمواد المستخدمة في صنعها. علاوةً على ذلك، فإنه يوفر أساليب ضبط الجودة. لذلك يعتبر دستور الأدوية (الفارماكوبيا) عنصراً هاماً في نظام سلامة الأدوية، وبالتالي فهو أداة لحماية المستهلك.

## 2.3 Classification of drug manufacturing companies

The International Trade and Administration defines the pharmaceutical industry as “companies engaged in researching, developing, manufacturing and marketing drugs and biological for human or veterinary use”.

These include all medicines as part of the pharmaceutical industry including the products developed through the use of biotechnology. Based on these characteristics, the drug manufacturing companies are classified as:

- Pharmaceutical and Medicine Manufacturing
- Medicinals and Botanicals
- Pharmaceutical Preparations
- In Vitro Diagnostics
- Biologicals
- Research and Development in Biotechnology

In addition to improving the health of people, the pharmaceutical industry provides millions of jobs, considerable incomes to the economy, continue with research and development (thus advancing technology and innovations).

Some of the largest pharmaceutical companies in the world are given in Table 2.1.A

IMS Health Report 2013 forecasts that volume of medicinal by 2017 will be over 1 Trillion USD

Table 2.1. Top 10 Pharmaceutical Companies, World 2009

	Company	Revenues (\$ in Billion)	Headquarters / Country
1	Pfizer	57.0	U.S
2	Merck	39.0	U.S
3	Novartis	38.5	Switzerland
4	Sanofi-Aventis	35.5	France
5	GlaxoSmithKline	35.0	UK
6	AstraZeneca	34.4	UK
7	Roche	32.8	Switzerland
8	Johnson and Johnson	26.8	U.S
9	Eli Lilly	20.3	U.S
10	Bristol-Myers Squibb	18.8	U.S

Source: IMS Health. Annual Reports 2010

## 2.4 Intellectual property (IP) rights in the pharmaceutical industry

Intellectual property is an asset just like your home, your car, or your bank account. Like thieves may steal your property, others can steal your ideas too!

The pharmaceutical industry, as you may be aware, invests significantly to carry out research and development of a drug or any other medicine.

In order to protect the rights of these innovations, pharmaceutical companies ensure that they have patents and copyrights to their products and researches.

Box 2.3 gives you various IP related terminologies. Visit the following website and further familiarise yourself on IP. [http://inventors.about.com/od/firststeps/a/lesson\\_money.htm](http://inventors.about.com/od/firststeps/a/lesson_money.htm).



### ٢,٣ تصنيف شركات تصنيع الأدوية

البلد	اسم الشركة	العائدات (بالمليار دولار)	المركز الرئيسي / البلد
١	فايزر	٥٧,٠	الولايات المتحدة الأمريكية
٢	ميرك	٣٩,٠	الولايات المتحدة الأمريكية
٣	نوفارتيس	٣٨,٥	سويسرا
٤	سمانوفي - أفانتيس	٣٥,٥	فرنسا
٥	غلاكسو سميث كلاين	٣٥,٠	المملكة المتحدة
٦	أسترازينيكا	٣٤,٤	المملكة المتحدة
٧	رونش	٣٢,٨	سويسرا
٨	جونسون أند جونسون	٢٦,٨	الولايات المتحدة الأمريكية
٩	إيلي ليلي	٢٠,٣	الولايات المتحدة الأمريكية
١٠	بريستول - مايرز سكويب	١٨,٨	الولايات المتحدة الأمريكية

المصدر: نظام الرصد الدولي - قطاع الصحة IMS HEALTH. التقارير السنوية لعام ٢٠١٠

تعرف إدارة التجارة الدولية للصناعة الدوائية بأنها «الشركات العاملة في مجال البحث والتطوير، وتصنيع، وتسويق الأدوية والمنتجات البيولوجية المعدة للاستخدام البشري أو البيطري».

ويشمل ذلك جميع العقاقير الطبية كجزء من الصناعة الدوائية بما في ذلك المنتجات المطورة من خلال التكنولوجيا الحيوية. واستناداً إلى هذه الخصائص، تُصنف شركات تصنيع الأدوية على النحو التالي:

- تصنيع المستحضرات الصيدلانية والعقاقير الطبية.
- المواد الدوائية والمركبات النباتية.
- التحضيرات الصيدلانية.
- المواد المستخدمة في المختبرات للتشخيص.
- المواد البيولوجية.
- البحث والتطوير في مجال التكنولوجيا الحيوية.

### ٢,٤ حقوق الملكية الفكرية (IP) في الصناعة الدوائية

إن الملكية الفكرية هي بمثابة أي ملكية أخرى كمنزلك، أو سيارتك، أو حسابك المصرفي. وكما يمكن للصوم أن يقوموا بسرقة ممتلكاتك، يمكن للآخرين سرقة أفكارك أيضاً!

تستثمر الصناعة الدوائية - كما تعلم -

بشكل كبير في إجراء بحوث وتطوير الأدوية أو أي عقاقير طبية أخرى. ودون وجود حقوق الملكية الفكرية، يمكن أن يقوم المنافسون ببساطة بتقليد ونسخ الابتكارات الصيدلانية البيولوجية بمجرد أن تثبت أنها آمنة وفعالة، فيقوموا بتقديم الإصدارات الخاصة بهم دون استثمار الوقت والمال لتطوير العقاقير الطبية.

وبالإضافة إلى تحسين صحة الناس، توفر الصناعة الدوائية الملايين من فرص العمل، وتشكل مصدراً كبيراً للدخل للاقتصاد، مع استمرار البحث والتطوير (مما يدفع عجلة التكنولوجيا والابتكارات).  
ويبين الجدول ٢,١ بعضاً من أكبر شركات الأدوية في العالم.

وفي سبيل حماية حقوق هذه الابتكارات، خرص شركات الأدوية على أن تمتلك براءات الاختراع وحقوق التأليف والنشر لمنتجاتها وبحوثها. يبين الصندوق ٢,٣ مختلف المصطلحات المتعلقة بالملكية الفكرية، يمكنك زيارة الموقع التالي للتعرف على المزيد من المصطلحات المتعلقة بالملكية الفكرية:

[http://inventors.about.com/od/firststeps/a/lesson\\_money.htm](http://inventors.about.com/od/firststeps/a/lesson_money.htm)

يتنبأ تقرير نظام الرصد الدولي - قطاع الصحة IMS - HEALTH لعام ٢٠١٣ أن إجمالي حجم العائدات الدوائية سيصل في عام ٢٠١٧ إلى أكثر من ١ تريليون دولار أمريكي

### Box 2.3.

#### IP related terminologies

**Patent gives an inventor the right to exclude all others from making, using, importing, selling or offering to sell his/her invention for up to 20 years without the inventor's permission. This gives the inventor the opportunity to produce and market his/her idea, or license others to do so, and to make a profit.**

**Trademarks protect words, names, symbols, sounds, or colours that distinguish goods and services. Trademarks, unlike patents, can be renewed forever as long as they are being used in business.**

**Copyrights protect works of authorship, such as writings, music, and works of art that have been tangibly expressed.**

**Trade secrets are information that companies keep secret to give them an advantage over their competitors. The formula for Coca-Cola is the most famous trade secret.**

**Source: <http://inventors.about.com/>**

## 2.5 Counterfeiting in pharmaceutical industry

According to the WHO definition, a medical product is counterfeit "when there is a false representation in relation to its identity (e.g. any misleading statement with respect to name, composition, strength, or other elements), its history or source (e.g. any misleading statement with respect to manufacturer, country of manufacturing, country of origin, marketing authorisation holder)."

Therefore, counterfeit products may include:

- products with the correct active ingredient(s), in the correct proportions;
- products with the correct active ingredient(s), but with the wrong dosage;
- products without active ingredient(s); and,
- products with impurities or toxic ingredients.



### Learning activities

1. Identify of the difference between drug and medication
2. With the assistance of internet, carry out a Case Study on ancient civilization treatments and medicines including drug discoveries and Patents
3. Make a group presentation (in Groups of 5) on any prominent pharmacopoeias of the world (USP, JP, BP, Ph.Eur, IP etc.) with a special reference to Pharmacopoeia used in Jordan.



### Test yourself

1. Elaborate on the pharmaceutical industry structure post World War II.
2. "Wherever the art of medicine is loved, there is also a love for humanity". Explain with reference to the evolution of drugs/ medicine/treatment in human history.

- المنتجات دون احتوائها على العناصر الفعالة.
- المنتجات مع احتوائها على شوائب أو مكونات سامة.

### الأنشطة التعليمية المقترحة



تحديد الفرق بين الدواء والعقار الطبي.  
تصنيف الأمراض. بمساعدة الإنترنت. قم بإجراء دراسة حالة للعلاجات والعقاقير المستخدمة في الحضارات القديمة بما في ذلك اكتشافات الأدوية وبراءات الاختراع.  
قم من خلال مجموعات (تتكون كل مجموعة من 5 أفراد) بإعداد عرض عن أي دستور من دساتير الأدوية الأبرز في العالم (دستور الأدوية الأمريكي USP، أو دستور الأدوية الياباني JP، أو دستور الأدوية البريطاني BP، أو دستور الأدوية الأوروبي Ph.Eur، أو دستور الأدوية الدولي IP، الخ) مع الإشارة بوجه خاص إلى الأدوية المستخدمة في الأردن.

### اختبر نفسك



1. صف هيكل الصناعة الدوائية بعد الحرب العالمية الثانية.
2. أينما تواجد الحب لفن الطب، تواجد أيضا "الحب للبشرية". اشرح هذه المقولة مع الإشارة إلى تطور الأدوية / الطب / العلاج في تاريخ البشرية.

### الصندوق ٢,٣.

#### المصطلحات المتعلقة بالملكية الفكرية (IP)

براءة الاختراع تعطي المخترع الحق في منع أي شخص آخر من أن يقوم بصنع، أو استخدام، أو استيراد، أو بيع، أو عرض بيع اختراعه لمدة تصل إلى ٢٠ عاماً، دون إذن المخترع. وهذا يعطي المخترع الفرصة لإنتاج وتسويق فكرته، أو الترخيص للآخرين بالقيام بذلك، وإلى تحقيق الربح.

العلامات التجارية حماية الكلمات، أو الأسماء، أو الرموز، أو الأصوات، أو الألوان التي تميز السلع والخدمات. والعلامات التجارية، بعكس براءات الاختراع، يمكن جديدها للأبد طالما أنها تستخدم في مجال الأعمال التجارية.

حقوق التأليف والنشر حماية أعمال التأليف، مثل المؤلفات، والموسيقى، والأعمال الفنية التي تم التعبير عنها بشكل ملموس.

الأسرار التجارية المعلومات التي تحافظ الشركات على سريتها لإعطائها الأفضلية أمام منافسيها، وتعتبر

تركيبة كوكاكولا السر التجاري الأكثر شهرة.

المصدر: <http://inventors.about.com>

### ٢,٥ التزوير في صناعة الأدوية

وفقا لتعريف منظمة الصحة العالمية، تكون المنتجات الطبية مزيفة «عندما يكون هناك تمثيل كاذب فيما يتعلق بهويتها (كأي تصريح مضلل فيما يتعلق باسمها، أو تكوينها، أو قوتها، أو عناصرها الأخرى). أو تاريخها أو مصدرها (كأي تصريح مضلل فيما يتعلق بالشركة المصنعة، أو بلد التصنيع، أو بلد المنشأ، أو حامل ترخيص التسويق).

لذلك، قد تتضمن المنتجات المزيفة:

- المنتجات التي تحتوي على العناصر الفعالة بالشكل الصحيح، وبالنسب الصحيحة.
- المنتجات التي تحتوي على العناصر الفعالة بالشكل الصحيح، ولكن بجرعات خاطئة.

## Unit 3

# Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms



### Learning outcomes

When you complete this unit, you will:

1. Define and explain various dosage forms.
2. Describe human routes of dosage administration.
3. Be able to demonstrate various classifications of dosage forms.

### 3.1. Introduction to dosage forms

From our experiences we have learnt that drugs are seldom administered directly as pure chemical substances, rather they are administered as a part of a formulation in combination with some other nonmedical agent in various colours and forms. In the pharmaceutical industry, this is known as “dosage forms”.

Every dosage form is a combination of the drug and other non-drug components known as the excipients.

Dosage forms contain both active and inactive ingredients (excipients or additives). Selective use of these nonmedical ingredients or excipients

### Box 3.2

#### Active Pharmaceutical Ingredient (API)

*A substance used in a finished pharmaceutical product (FPP), intended to furnish pharmacological activity or to otherwise have direct effect in the diagnosis, cure, mitigation, treatment or prevention of disease, or to have direct effect in restoring, correcting or modifying physiological functions in human beings.*

produce dosage forms of various forms (such as tablets, capsules or solutions). Each type of dosage form is unique in its physical and pharmaceutical characteristics.

The proper design and formulation of a dosage require consideration of the **physical, chemical** and **biological** characteristics of all active drugs and excipients to be used in formulating (developing) the product. The drug and the excipients must be compatible to one another to produce a product that is stable, efficacious, easy to administer and safe. The manufacturing process should also be compatible enough to produce desired products under strict quality control provisions with appropriate packaging to keep the dosage stable (which we shall discuss later in Unit 4, as the Good Manufacturing Practices -GMP).

The active drug used in any formulation is called the Active Pharmaceutical Ingredient (API).

### Box 3.1

*Dosage in pharmacology is defined as the administration of a drug or an agent in prescribed amount and at prescribed intervals.*

*The excipients solubilize, suspend, thicken, dilute, emulsify, stabilize preserves, flavour, colour and fashions medicinal agents into effective and appealing dosage forms.*

## مقدمة في أشكال المستحضرات الصيدلانية



### المخرجات التعليمية

عند استكمال هذه الوحدة، سوف تتمكن من:

1. تحديد وشرح مختلف أشكال المستحضرات الصيدلانية.
2. وصف مسالك الدواء في جسم الإنسان.
3. عرض التصنيفات المختلفة لأشكال المستحضرات الصيدلانية.

### 1.3 مقدمة في أشكال المستحضرات الصيدلانية

تعلمنا من تجاربنا السابقة أنه يندر إعطاء الأدوية (المادة الفعالة) بشكل مباشر كمواد كيميائية نقية. وبدلاً من ذلك يتم إعطاؤها كجزء من تركيبة معينة مع بعض المواد غير الدوائية الأخرى بألوان وأشكال مختلفة. وفي الصناعة الدوائية، يعرف هذا بـ «أشكال المستحضرات الصيدلانية».

وكل شكل من أشكال المستحضرات الصيدلانية هو عبارة عن مزيج من الأدوية (المادة الفعالة) وغيرها من المكونات غير الدوائية المعروفة باسم السواغ. وتحتوي أشكال المستحضرات الصيدلانية على جميع المكونات الفعالة وغير الفعالة (السواغات أو المضافات). ويؤدي الاستخدام الانتقائي لهذه المكونات غير الطبية أو السواغات إلى

### الصندوق 3.1

**الجرعة:** تعرف في الصيدلة بأنها إعطاء الدواء أو المادة بالمقدار المحدد في الوصفة وعلى الفترات المقررة. وتعمل السواغات على إذابة، وتعليق، وتخزين، وتخفيف، واستحلاب، وحفظ، وتثبيت، وإعطاء نكهة ولون وهيئة للعقاقير الطبية لتكون أشكالاً فعالة وجذابة من المستحضرات الصيدلانية.

### الصندوق 3.2

#### المكون الدوائي الفعال (المادة الفعالة) (API)

هي مادة تستخدم في المنتجات الصيدلانية النهائية (FPP) تهدف إلى إعطاء الفعالية الدوائية أو إعطاء أثر مباشر في تشخيص الأمراض، أو علاجها، أو التخفيف من حدتها، أو معالجتها، أو الوقاية منها. وإعطاء أثر مباشر، أو تصحيح، أو تعديل الوظائف الفسيولوجية في الإنسان.

إنتاج أشكال مستحضرات صيدلانية مختلفة (مثل الأقراص، أو الكبسولات، أو المحاليل). ويتفرد كل شكل من أشكال المستحضرات الصيدلانية بخصائص فيزيائية وصيدلانية مميزة له.

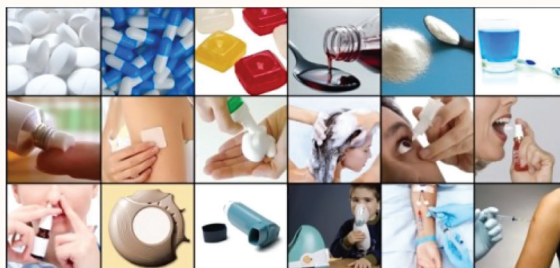
ويتطلب التصميم والتوليف الصحيح للجرعة النظر في الخصائص الفيزيائية، والكيميائية، والبيولوجية لجميع الأدوية الفعالة والسواغات ليتم استخدامها في صناعة (تطوير) المنتج. يجب أن يكون هناك توافق بين الدواء والسواغ ليتم تصنيع منتج ثابت، وفعال، وسهل الإعطاء، وأمن. كما ينبغي أن تكون عملية التصنيع متوافقة بما فيه الكفاية لتصنيع المنتجات المطلوبة وفقاً لأحكام صارمة لضبط الجودة مع اختيار التغليف المناسب للحفاظ على ثبات الجرعة (وهو الأمر الذي سنناقشه لاحقاً في الوحدة 4، وهي وحدة أسس التصنيع الجيد).

يسمى الدواء الفعال (المادة الفعالة) المستخدم في أي توليفة المكون الصيدلاني الفعال (API).

## 3.2 Why is a drug converted into a dosage form?

A drug is converted into various dosage forms for the following reasons:

1. To protect the drug(API) from oxidation, hydrolysis, reduction and other environmental factors.
2. To provide a safe and convenient delivery of accurate dosage.
3. To mask the bitter, salty, or intolerable taste or odour of drug substance.
4. To administer the drug into one of the body cavities (for eg., inhalation aerosols and inhalants).
5. To deliver maximum drug action from topical administration (for eg., Creams, and ointments).
6. To provide liquid dosage form of the drugs in a solution.



## 3.3 Classification of dosage forms

Dosage forms are classified into **four types** on the basis of the following aspects:

### 1. Physical State

- a. Solid
- b. Liquid
- c. Semi-solid
- d. Gas

### 2. Route of Administration

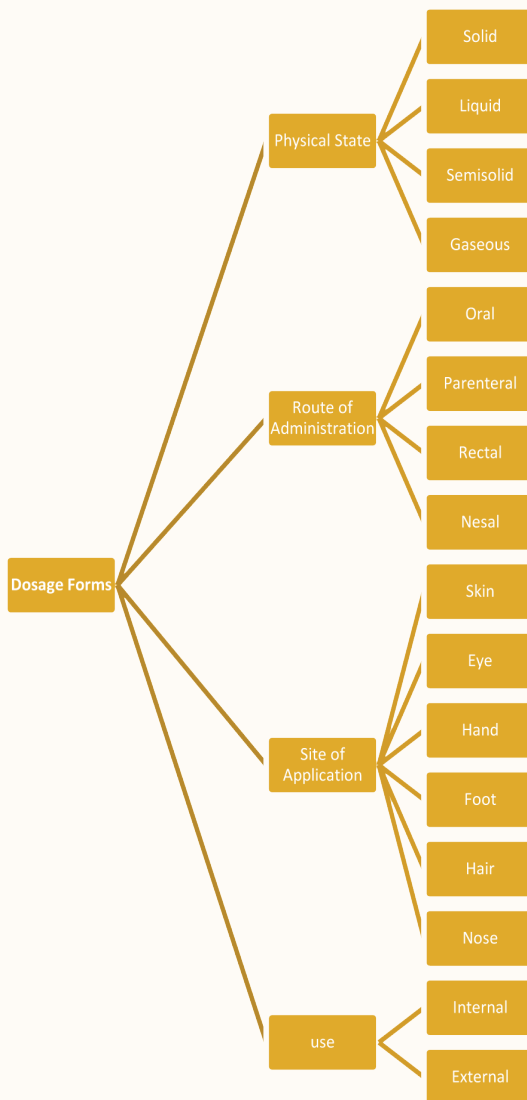
- a. Oral
- b. Parenteral (injection or Intrusion)
- c. Rectal
- d. Nasal

### 3. Site of Application

- a. Skin
- b. Eye
- c. Tooth
- d. Hand
- e. Foot
- f. Hair
- g. Nose
- h. Buccal

### 4. Use

- a. Internal
- b. External

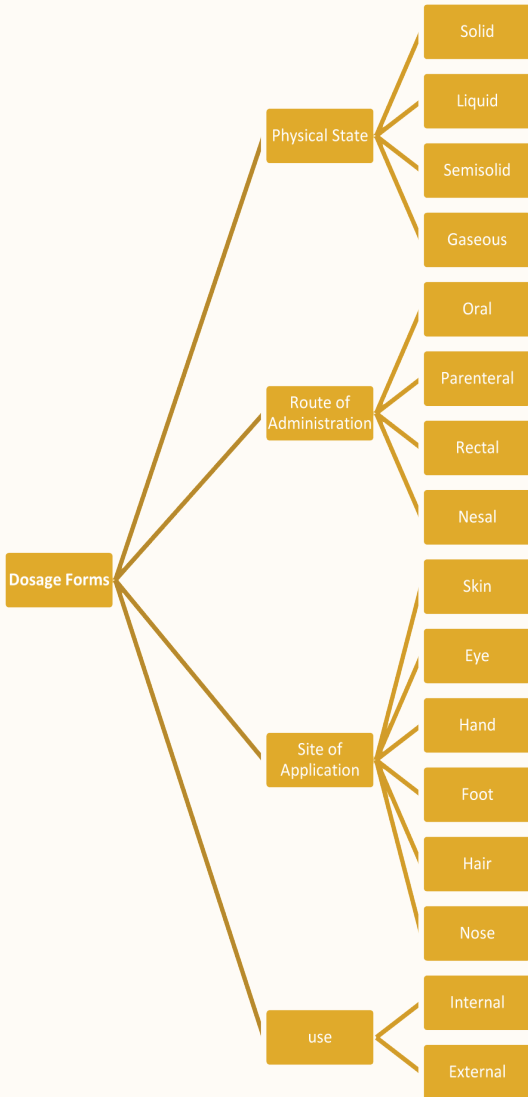




### ٢.٣ - لماذا يتم تحويل الدواء إلى أحد أشكال المستحضرات الصيدلانية؟

يتم تحويل الدواء إلى مختلف أشكال المستحضرات الصيدلانية للأسباب التالية:

- ١ - لحماية الدواء (المادة الفعالة) من الأكسدة، أو التحلل، أو الاختزال، أو أي عامل من العوامل البيئية الأخرى.
- ٢ - لتوفير إيصال آمن ومريح للجرعات الدقيقة.
- ٣ - لإخفاء الطعم المر أو المالح، أو الطعم أو الرائحة لمكونات الدواء.
- ٤ - لإيصال الدواء إلى أحد تجاويف الجسم (مثل بخاخات الاستنشاق، والمواد المستنشقة).
- ٥ - لتحقيق الحد الأقصى من امتصاص الدواء عند إعطائه موضعياً (مثل الكريمات، والمراهم).
- ٦ - لإعطاء شكل المستحضر الصيدلاني السائل (المادة الفعالة) في المحلول.



### ٣.٣ تصنيف أشكال المستحضرات الصيدلانية

تصنف أشكال المستحضرات الصيدلانية إلى أربعة أنواع اعتماداً على الجوانب التالية:

١. الحالة الفيزيائية
  - أ. صلبة
  - ب. سائلة
  - ج. شبه صلبة
  - د. غازية
٢. طريقة إعطاء الدواء
  - أ. عن طريق الفم
  - ب. لاعموي (الحقن او التسريب).
  - ج. عن طريق الشرج
  - د. عن طريق الأنف
٣. موضع إعطاء الجرعة
  - أ. الجلد
  - ب. العين
  - ج. الأسنان
  - د. اليد
  - هـ. القدم
  - و. الشعر
  - ز. الأنف
  - ح. تجويف الفم
٤. الاستخدام
  - أ. داخلي
  - ب. خارجي

### 3.4 How to decide on what dosage form?

Before moving forward into formulating a drug into dosage form, it is important to determine the product type in so far as possible so as to have a framework for product development. Based on the framework developed, initial formulations are prepared and examined for desired features like, stability, drug release pattern, clinical effectiveness etc.

The best formulation suited for the product type desired is selected and is called the **Master Formula**. The Master Formula is then taken up for scale-up production. Each batch subsequently produced must meet all the specifications of the master formula.

There are many different forms into which a drug may be placed for the convenient and efficacious treatment of disease. Most commonly, a manufacturer prepares a drug substance into different dosage forms and strengths.

Before a drug is formulated into one or more dosage forms, among the factors considered are such therapeutic matters as the nature of the illness, the manner in which it is treated (locally or through systemic action), and the age and anticipated condition of the patient.

If the medication is intended for systemic use and oral administration is desired, tablets and/or capsules are usually prepared because they are easily handled by the patient and are most convenient in the self-administration of medication.

If a drug substance has application in an emergency in which the patient may be comatose (exhausted or dragging) or unable to take oral medication, an injectable form of the medication may also be prepared.

Many other examples of therapeutic situations affecting dosage form design could be named, including motion sickness, nausea, and vomiting, for which tablets and skin patches are used for prevention and suppositories and injections for treatment.



### ٣.٤ كيف يتم اتخاذ قرار بشأن شكل المستحضر الصيدلاني؟

قبل المضي قدماً في توليف الأدوية وتحويلها للأشكال الصيدلانية. من المهم تحديد نوع المنتج قدر الإمكان وذلك لإيجاد إطار لتطوير المنتجات. ووفقاً للإطار الذي تم تطويره. يتم إعداد التوليفات الأولية، وفحص السمات المرغوبة مثل الثباتية، ونمط تحرر الدواء، والفعالية السريرية... الخ.

ويتم اختيار أفضل طريقة تركيب مناسبة لنوع المنتج المطلوب وتسمى التوليفة الرئيسية. ثم يتم أخذ **الصيغة الرئيسية** واتباعها لإنتاج كميات كبيرة من المنتج. بعد ذلك، يجب أن تستوفي كامل التشغيلية المنتجة جميع مواصفات الصيغة الرئيسية.

يوجد هناك العديد من الأشكال الصيدلانية المختلفة التي يمكن أن يتم استحداثها ليكون الدواء علاجاً مريحاً وفعالاً للمرض. ويتمثل الوضع الأكثر شيوعاً، في أن تقوم الشركة المصنعة بتجهيز مادة العقار بأشكال صيدلانية وقوى مختلفة.

من العوامل التي يتم النظر فيها قبل تحويل الدواء إلى شكل واحد أو أكثر من أشكال المستحضرات الصيدلانية. الأمور العلاجية، وطبيعة المرض. والطريقة التي يتم التعامل بها مع المرض (من خلال العلاج الموضعي أو العلاج الذي يصل إلى جميع أنحاء الجسم). والعمر، والحالة المتوقعة للمريض.

وإذا كان الهدف من الدواء استخدامه ليصل إلى جميع أنحاء الجسم وكان يفضل أن يتم تناوله عن طريق الفم، فإن الأقراص و/ أو الكبسولات عادةً ما تكون مجهزة لذلك، حيث يكون تعامل المريض معها أسهل، كما أنها الأكثر ملاءمة للإعطاء الذاتي للدواء.

وفي حال كان يمكن أن يتم استعمال مادة الدواء في حالات الطوارئ التي قد يكون فيها المريض في حالة غيبوبة (مستنقداً قواه أو خائراً القوى) أو غير قادر على تناول الدواء عن طريق الفم. يمكن تحضير الشكل المسحضر الصيدلاني المعد للحقن أيضاً.

وهناك أمثلة أخرى كثيرة من الحالات العلاجية التي تؤثر في تصميم شكل المستحضر الصيدلاني. بما في ذلك دوار الحركة، والغثيان، والقيء، والتي يتم فيها استخدام الأقراص واللصقات الجلدية للوقاية، في حين يتم استخدام التحاميل والحقن للعلاج.

### 3.5 Classification according to physical states

The dosage forms can be classified also according to the physical states of these products. Table 3.1 gives examples of these dosage forms.

Table 3.1 Dosage Forms

SOLID	SEMISOLID	LIQUID	GAS	MISCELLANEOUS
<ul style="list-style-type: none"><li>• Sachets</li><li>• Capsules</li><li>• Powders</li><li>• Insufflations</li><li>• Dentrifices</li><li>• Effervescent granules</li><li>• Lozenges</li><li>• Pessaries (vaginal)</li><li>• Tablets</li><li>• Suppositories (rectal)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Creams</li><li>• gels</li><li>• Ointments</li><li>• Pastes</li><li>• Suspension</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Aromatic water</li><li>• Collodion</li><li>• Draught</li><li>• Ear drops</li><li>• eye drops</li><li>• Nasal drops</li><li>• Elixirs</li><li>• Mixtures</li><li>• Suspensions</li><li>• Enemas</li><li>• Gargles</li><li>• injections</li><li>• Linctuses</li><li>• Liniments</li><li>• Mouthwashes</li><li>• Syrups</li><li>• Tinctures</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Aerosols</li><li>• Inhalers</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Transdermal drug delivery systems</li><li>• Sustained release drug delivery system</li><li>• Ophthalmic drug delivery systems</li><li>• Implants</li></ul>

### 3.6 Human body routes of drug administration

We have seen in the preceding sections that there are several dosage forms into which a drug substance can be integrated for suitable and efficacious treatment of a disease. This is known as **administration routes**.

For instance, as we have already seen earlier, drugs can be taken orally or injected as well as being applied or inhaled.

### ٣,٥ التصنيف حسب الطبيعة الفيزيائية

يمكن تصنيف أشكال المستحضرات الصيدلانية أيضاً وفقاً للطبيعة الفيزيائية لهذه المنتجات. ويبين الجدول ٣,١ أمثلة على أشكال المستحضرات الصيدلانية.

الجدول ٣,١ أشكال المستحضرات الصيدلانية

الصلبة	شبه الصلبة	السائلة	الغازية	المتفرقات
• الاكياس	• الكرمات	• المياه العطرية	• المغلغات	• نظم إعطاء الأدوية
• الكبسولات	• المواد الهلامية	• السوائل الدبقة	• بخاخات	• عبرالجلد
• المساحيق	• المراهم	• كولوويدون	• الاستنشاق	• نظام التحرر المطرد
• النفخات	• المعاجين	• قطرات الأذن		• للأدوية
• الحثيرات الفوارة	• المعلقات	• قطرات العين		• نظم إعطاء الأدوية
• اقراص الاستحلاب		• قطرات الأنف		• في العين
• التحاميل		• الإلكسير		
• المهبلية		• المخاليط		
• الأقراص		• المعلقات		
• التحاميل		• الحقن الشرجية		
• الشرجية		• الفرغرة		
		• الحقن		
		• اللعوقات		
		• اللبخات		
		• غسول الفم		
		• الشرابيات		
		• الصبغات		

### ٣,٦ طرق إعطاء ادواء

رأينا في الأقسام السابقة أن هناك عدة أشكال للمستحضرات الصيدلانية يمكن من خلالها إعطاء الدواء. بحيث تكامل معاً لتوفير علاج مناسب وفعال للمرض. ويطلق على ذلك مصطلح **طرق إعطاء الدواء**. على سبيل المثال، كما رأينا في وقت سابق، يمكن أن تعطى الأدوية عن طريق الفم، أو بالحقن كما يمكن أن يتم إعطاؤها موضعياً، أو يمكن استنشاقها.

يبين الجدول ٣,٢ أذناه، قائمة نطاقات أشكال المستحضرات الصيدلانية والمسالك المختلفة لإعطائها:

Table 3.2 Dosage forms available for different administration routes

Administration Route	Dosage Forms
Oral	Solutions, Syrups, suspensions, emulsions, gels, powders, granules, capsules, tablets
Rectal	Suppositories, ointments, creams powders solutions, creams
Topical	Ointments, creams pastes, lotions, gels, solutions, topical aerosols, transdermal patches
Parenteral	Injections (solutions, suspension, emulsion forms), implants, irrigation and dialysis solutions
Respiratory	Aerosols (Solution, suspension, emulsion, powder forms) inhalations, sprays, gases
Nasal	Solutions, inhalations, gels
Eye	Solutions, ointments, creams
Ear	Solutions, suspensions, ointments, creams

In brief, drugs are administered into the human body through following routes:

- Taken by mouth (orally).
- Given by injection into a vein (intravenously), into a muscle (intramuscularly), into the space around the spinal cord (intrathecally), or beneath the skin (subcutaneously).
- Placed under the tongue (sublingually).
- Inserted in the rectum (rectally) or vagina (vaginally).
- Placed in the eye (by the ocular route).
- Sprayed into the nose and absorbed through the nasal membranes (nasally).
- Breathed into the lungs, usually through the mouth (by inhalation).
- Applied to the skin (cutaneously) for a local (topical) or bodywide (systemic) effect.
- Delivered through the skin by a patch (transdermally) for a systemic effect.



### Learning activities

1. Develop a flowchart on the available dosage forms in your area.
2. In groups of four, assemble and demonstrate, at least one example each for solid, semi-solid, liquid and



### Test yourself

1. Define a dosage form and explain why dosage forms are needed.
2. Classify and illustrate the pharmaceutical dosage forms with examples.

## الجدول ٣.٢ أشكال الجرعات الدوائية المتاحة لطرق الإعطاء المختلفة

المسلك	أشكال الجرعة
عن طريق الفم	المحاليل، والشربيات، والمعلقات، والمستحلبات، والمواد الهلامية، والمساحيق، والحثيرات، والكبسولات، والأقراص.
عن طريق الشرج	التحاميل، والمراهم، والكريمات، والمساحيق والسوائل .
موضعي	المراهم، والمعاجين، والكريمات، والغسولات، والمواد الهلامية، والمحاليل، والبخاخات الموضعية، واللصقات الجلدية.
لا معوي	الحقن (المحاليل، المعلقات، المستحلبات)، والطعومات، والغسل، ومحاليل الديليزة.
عبر الجهاز التنفسي	المغلفات (المحاليل، المعلقات، المستحلبات، المساحيق)، ومعدات الاستنشاق، والبخاخات، والغازات.
الأنف	المحاليل، ومعدات الاستنشاق، والمواد الهلامية.
العين	المحاليل، والمراهم، والكريمات.
الأذن	المحاليل، والمعلقات، والمراهم، والكريمات.

باختصار، يمكن إعطاء الأدوية إلى جسم الإنسان من خلال الطرق التالية:

- عن طريق الفم (فمويًا).
- عن طريق الحقن في الوريد (intravenously). أو في العضل (intramuscularly).
- أو حول النخاع الشوكي (intrathecally).
- أو تحت الجلد (subcutaneously).
- عن طريق جوف الفم بالوضع تحت اللسان.
- عن طريق الشرج (شرجي) أو المهبل (مهبلي).
- عن طريق العين (بالوضع في العين).
- بالرش في الأنف والامتصاص من خلال الأغشية الأنفية (عن طريق الأنف).
- بالتنفس عبر الرئتين. وعادةً ما يكون ذلك عن طريق الفم (عن طريق الاستنشاق).
- بالوضع على الجلد (جلدية)، لإحداث تأثير مكاني (موضعي) أو في سائر الجسم (جهازي).
- من خلال الجلد عن طريق لصقة (عبر الجلد) للحصول على تأثير جهازي (في جميع أنحاء الجسم).

### الأنشطة التعليمية المقترحة



١. قم بوضع مخطط لأشكال المستحضرات الصيدلانية المتاحة في منطقتك.
٢. في مجموعات يتكون كل منها من أربعة أفراد، قم بإيجاد عرض مثال واحد على الأقل لكل من الأشكال الصلبة وشبه الصلبة والسائلة.

### اختبر نفسك



١. عرف أشكال المستحضرات الصيدلانية وشرح لماذا نحتاج إلى استحداث أشكال مستحضرات صيدلانية مختلفة.
٢. قم بتصنيف وتوضيح أشكال المستحضرات الصيدلانية مع إعطاء أمثلة.

## Unit 4

# Current Good Manufacturing Practices (cGMP) for Pharmaceutical Products



### Learning outcomes

You will:

1. Apply concepts and terms used in the current Good Manufacturing Practices (cGMP) for finished pharmaceuticals.
2. Describe and identify various personnel responsibilities by cGMP.
3. Understand the importance of various Standard Operating Procedures (SOPs) in the pharmaceutical manufacturing industry.

### 4.1 Current good manufacturing practices (cGMP)

Medicinal products manufactured in Jordan or worldwide under strict quality standards

You have covered already three Units in this Module. In Unit 4, you begin discussions on one of the most critical subjects in the pharmaceutical manufacturing processes- cGMP. At work, from the floor level to the senior management, cGMP is a valid point of reference.

And so, you are encouraged not to limit your understanding of cGMP to this guide or to various tasks given by your instructor. In groups and as individuals, you should read and grasp various cGMP regulations and you should also be well versed with the AUPAM published cGMP for the region.

In every other Module, you will be dealing with cGMP in form or another related to Equipment, or Cleaning, or Tableting etc.

#### Box 4.1

##### What is GMP?

*'GMP is that part of quality assurance which ensures that products are consistently manufactured and controlled to the quality standards appropriate to their intended use and as required by the marketing authorisation'. (WHO/EU)*

The World Health Organisation (WHO) guidelines are the basic minimum standards to be attained by any country that is locally manufacturing pharmaceuticals. This is also the case for Jordan, our country.

In Jordan, as we have already seen earlier, we follow the cGMP guidelines/regulations by the AUPAM.

It is mandatory for any country wishing to export to EU or the US that they be certified by cGMP of either the EU or US respectively.

The WHO Guidelines (GMPs) are published in three parts.

**Part one** covers the general approach to quality assurance and the main elements of a GMP system.

**Part two** reviews the separate responsibilities for personnel within production and Quality Control in order to comply with the requirements in GMP.

**Part three** contains the annexes or supplementary guidelines (such as production of sterile pharmaceutical products and the active

# الوحدة الرابعة ممارسات التصنيع الجيد الحالية للمستحضرات الصيدلانية (CGMP)

## المخرجات التعليمية



سوف تقوم بما يلي:

- 1 - تطبيق المفاهيم والمصطلحات المستخدمة في أسس ممارسة التصنيع الجيد الحالية للمستحضرات الصيدلانية.
- 3 - وصف وتحديد مسؤوليات الأفراد المختلفة عن طريق أسس التصنيع الجيد الحالية.
- 4 - فهم أهمية مختلف إجراءات العمل القياسية (SOPs) في قطاع الصناعة الدوائية.

## ٤.١ ممارسات أسس التصنيع الجيد الحالية

المنتجات الطبية المصنعة في الاردن وفي أي مكان في العالم تحت معايير وجودة صارمة

لقد قمت حتى الآن بتغطية ثلاث وحدات فرعية من هذه الحقبة التدريبية. وفي الوحدة ٤، تبدأ المناقشات حول أحد المواضيع الأكثر أهمية في عمليات الصناعة الدوائية - وهو ممارسة التصنيع الجيد الحالية في العمل. تعتبر أسس التصنيع الجيد المرجع لجميع بدءاً بالمستوى الأدنى وانتهاءً بالإدارة العليا.

وهكذا، فإنه لا يجب ان تحصر فهمك ممارسة التصنيع الجيد الحالية على هذا الدليل وعلى المهام التي قدمها لك مدرك. ويجب أن تقوم بقراءة و فهم التشريعات المتعلقة بأسس التصنيع الجيد ويجب أيضاً أن تكون ضليعاً بمدونة الاتحاد العربي لمنتجات الأدوية AUPAM المتعلقة بالموضوع.

في جميع الحقائق التدريبية الأخرى، سوف يتم التعامل مع أسس ممارسات التصنيع الجيد الحالية بشكلٍ أو بآخر فيما يتعلق بالمعدات ذات الصلة، أو التنظيف، أو تصنيع الأفراس .. الخ.

## المربع ٤.١

### ماهي أسس التصنيع الجيد؟

أسس التصنيع الجيد هي ذلك الجزء من ضمان الجودة الذي يضمن أن يتم تصنيع وضبط المنتجات باستمرار وفقاً لمعايير جودة مناسبة لدواعي استعمالها وكما هو مطلوب من قبل ترخيص التسويق. (منظمة الصحة العالمية / الاتحاد الأوروبي).

ويعود هناك أسس التصنيع الجيد أخرى أيضاً كتلك التي وضعها الاتحاد الأوروبي (EU) ومنظمة الغذاء والدواء الأمريكية (USFDA).

ويعتبر إلزامياً أن يخضع أي بلد يرغب في التصدير إلى الاتحاد الأوروبي أو الولايات المتحدة للمصادقة على أسس التصنيع الجيد في الاتحاد الأوروبي أو الولايات المتحدة الأمريكية على التوالي.

ويتم نشر المبادئ التوجيهية لمنظمة الصحة العالمية (أسس التصنيع الجيد) في ثلاثة أجزاء.

يغطي الجزء الأول المنهجية العامة لضمان الجودة والعناصر الرئيسية لنظام أسس التصنيع الجيد.

ويستعرض الجزء الثاني المسؤوليات المنفصلة للعاملين في مجال الإنتاج وضبط الجودة لتتوافق مع متطلبات أسس التصنيع الجيد.

ويتضمن الجزء الثالث الملحقات أو المبادئ

التوجيهية التكميلية (مثل إنتاج المنتجات

الصيدلانية المعقمة، والمكونات الصيدلانية الفعالة).

pharmaceutical ingredients).

The USFDA states that GMP as “A set of current, scientifically sound methods, practices or principles that are implemented and documented during product development and production to ensure consistent manufacture of safe, pure and potent products”.

### Why are cGMPs so important?

Adherence to the cGMP regulations reassures the identity, strength, quality, and purity of drug products by requiring that manufacturers of medications adequately control manufacturing operations. This includes establishing strong quality management systems, obtaining appropriate quality raw materials, establishing robust operating procedures, detecting and investigating product quality deviations, and maintaining reliable testing laboratories.

This means that, as the USFDA states, “Adherence to the cGMP regulations assures the identity, strength, quality, and purity of drug products by requiring that manufacturers of medications adequately control manufacturing operations”.

This formal system of controls at a pharmaceutical company, if adequately put into practice, helps to prevent instances of contamination, mix-ups, deviations, failures, and errors. This assures that drug products meet their quality standards.

You should be aware, however, that cGMPs are minimum requirements. Many pharmaceutical manufacturers are already implementing comprehensive, modern quality systems and risk management approaches that exceed these minimum standards.

Before we explore further the concepts on cGMP, let us briefly understand what quality means to the pharmaceutical industry.

## 4.2 Quality management in the pharmaceutical industry

In one context or another we have spoken of quality of brands or products of our choice. Often we speak of 'good quality' and 'not-so-good quality'.

In the same way, quality concerns are of prime importance in the pharmaceutical industry today. Let us briefly understand the general concept of **Quality, Quality Control** and **Quality**

### Box 4.2.

#### The essential parts of all GMP are:

- a. All manufacturing processes are clearly defined and known to be capable of consistently achieving the desired results by conducting necessary validation studies.
- b. All necessary facilities 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.
- c. Procedures are written in instructional form, in clear and unambiguous manner and specifically applicable to the facilities provided.
- d. Records are made during manufacturing which should demonstrate that all 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 deviations are fully recorded and investigated.
- e. Records of manufacture and distribution which enable the complete history of a batch to be traced are retained in comprehensible and accessible form.
- f. A suitable system for dealing with complaints should be available.



## المربع ٤.١. ماهي أسس التصنيع الجيد؟

«أسس التصنيع الجيد هي ذلك الجزء منضمان الجودة الذي يضمن أن يتم تصنيع وضبط المنتجات باستمرار وفقاً لمعايير الجودة المناسبة لدواعي استعمالها وكما هو مطلوب من قبل ترخيص التسويق. (منظمة الصحة العالمية / الاتحاد الأوروبي).

حدد منظمة الغذاء والدواء الأمريكية USFDA بأن أسس التصنيع الجيد هي مجموعة من الأساليب، أو الممارسات، أو المبادئ الحالية السليمة علمياً والتي يتم تنفيذها و توثيقها من خلال تطوير المنتجات وإنتاجها لضمان الإنتاج المتسق للمنتجات الآمنة والنقية، والفعالة.

## لماذا تعتبر ممارسات أسس التصنيع الجيد الحالية هامة؟

إن التمسك بتشريعات ممارسات التصنيع الجيد الحالية يضمن سلامة هوية . وقوة , وجوده , ونقاوة المنتجات الدوائية عن طريق اشتراط أن تقوم الشركات المصنعة للأدوية بضبط عمليات التصنيع بشكلٍ كافٍ.

وهذا يشمل إنشاء نظم

قوية لإدارة الجودة، والحصول على مواد أولية ذات جودة مناسبة. ووضع إجراءات تشغيل قوية، والكشف والتحقيق في الانحرافات التي تمس جودة المنتج، والحفاظ على مختبرات فحص موثوقة.

وهذا يعني أنه، كما نصت مؤسسة الغذاء والدواء الأمريكية USFDA، فإن «التمسك بتشريعات ممارسات أسس التصنيع الجيد الحالية يضمن سلامة هوية، وقوة، وجوده، ونقاوة المنتجات الدوائية عن طريق اشتراط أن تقوم الشركات المصنعة للأدوية بضبط عمليات التصنيع بشكلٍ كافٍ».

ويساعد هذا النظام الرسمي للضوابط في شركة الأدوية، في حال تم وضعه موضع التنفيذ على نحوٍ كافٍ. على منع حالات التلوث، والاختلاط، والانحرافات، والفسل، والأخطاء.

وهذا يضمن تلبية المنتجات الدوائية لمعايير جودتها.

على الرغم من ذلك، يجب أن تدرك، أن أسس التصنيع الجيد الحالية تمثل الحد الأدنى من المتطلبات. حيث تقوم العديد من شركات الأدوية بالفعل بتطبيق نظم جودة حديثة وشاملة ونهج إدارة مخاطر تتجاوز هذه المعايير الدنيا.

وقبل أن نخوض أكثر في المفاهيم المتعلقة بأسس التصنيع الجيد الحالية، دعونا نفهم بشكلٍ مختصر معنى الجودة في سياق الصناعة الدوائية.

## المربع ٤.٣

### الأجزاء الأساسية لجميع مبادئ أسس

#### التصنيع الجيد هي:

أ. يتم التعريف بوضوح عن جميع عمليات التصنيع بحيث تكون معروفة بقدرتها على تحقيق النتائج

المرجوة باستمرار عن طريق إجراء دراسات التحقق اللازمة.

ب. يتم توفير جميع التسهيلات اللازمة بما في ذلك:

- توفير موظفين مؤهلين ومدربين مناسبين.

- الأماكن والمساحات المناسبة.

- المعدات والخدمات المناسبة.

- المواد، والعبوات، و الملصقات الصحيحة.

- الإجراءات والتعليمات المعتمدة.

- إجراءات التخزين والنقل المناسبة.

ج. تتم كتابة الإجراءات على شكل تعليمات.

وبطريقة واضحة لا لبس فيها، بحيث تكون قابلة

للتطبيق بشكلٍ خاص على التسهيلات

المقدمة.

د. يتم إعداد السجلات أثناء التصنيع بحيث تثبت أنه

تم بالفعل اتباع جميع الخطوات التي تتطلبها

الإجراءات والتعليمات المحددة، وأن كمية وجودة المنتج

كانت كما هو متوقع . ويتم تسجيل أي انحرافات

بالكامل والتحقق فيها.

ذ- يتم الاحتفاظ بسجلات التصنيع والتوزيع التي

تسمح بتتبع التاريخ الكامل للتشغيل بشكل

مفهوم ويمكن الوصول إليه.

ر. يتم توفير نظام مناسب للتعامل مع الشكاوى.

ينبغي أن يكون هناك نظام استدعاء مناسب

للتشغيل لمنع بيع أو توريد أي تشغيلة إذا اقتضت الضرورة.

**Assurance** as these concepts are very critical in the pharmaceutical manufacturing processes.

Quality management is that aspect of management function that determines and implements the "Quality Policy". Quality policy is the overall intentions and directions of an organization regarding quality, as formally expressed by top management.

The quality system of an organisation is influenced by the objectives of the organisation, by the product or service and by the practices specific to the organisation, and therefore, the quality system varies from one organisation to another.

#### 4.2.1 Quality Control (QC) and Quality Assurance (QA)

Traditionally in the pharmaceutical industry, the quality function is divided into two parts: **quality control** and **quality assurance**.

Quality Control (QC) contains operational techniques, activities that use to assure product compliance to specialisation.

Quality Assurance (QA) in general is concerned with building quality into a product through planned and systematic activities like validation, processes and environmental control and documentation. As you progress through this learning programme, you will be familiar with all these components including QC and QA.

In the pharmaceutical industry, products must be fit and to the highest quality standards for intended use and complying with the marketing authorisation in Jordan, under the Jordan Food and Drug Administration (JFDA) thus presenting no risk to patient's life.

The execution of quality objectives is the primary responsibility of senior management within the

pharmaceutical manufacturing company. However, as you may already suppose, the actual quality of the product presented to the patient is the responsibility of everybody concerned with all stages of manufacture, control, and distribution.

To achieve quality objectives reliably, there must be a comprehensively designed and correctly implemented system of quality, which we shall further review later.

### 4.3 Quality assurance in the pharmaceutical manufacturing

Quality Assurance is a global concept that is concerned with all matters which influence the quality of a product before, during and after its manufacture.

It is defined as all those planned and systematic activities implemented within the quality system and demonstrated as needed to provide adequate confidence that medicinal products are of the quality required by their intended use.

Quality Assurance, therefore, incorporates cGMP plus other factors outside the scope of cGMP Guide (such as original product design and development).

You should know that it is the responsibility of senior management to establish systems for ensuring the required quality. However, let us reiterate the fact that in order to effectively implement quality assurance, it requires the commitment and cooperation by staff in different departments and at all levels within the company including the floor staff, receptionists, packagers, and machine operators among others.

## ٤.٢.١ ضبط الجودة (QC) وتأكد الجودة (QA)

تقليدياً في صناعة الأدوية. تنقسم وظيفة الجودة إلى قسمين: ضبط الجودة وتأكد الجودة.

يتضمن مفهوم ضبط الجودة (QC) التقنيات والأنشطة التشغيلية التي تستخدم لضمان مطابقة المنتج للمواصفات.

ويعنى مفهوم ضمان الجودة (QA) بشكل عام بناء

الجودة في الجودة من خلال أنشطة مخططة ومنهجية

مثل التحقق من الصلاحية، والعمليات، والضبط البيئي، والتوثيق. ومع تقدمك في هذا البرنامج التعليمي، فإنك ستدرك جميع هذه المكونات، بما في ذلك ضبط الجودة وتأكد الجودة.

وفي مجال الصناعة الدوائية، يجب أن تتلاءم المنتجات وأن تتوافق مع أعلى معايير الجودة للاستخدام المقصود وأن تتوافق مع متطلبات ترخيص التسويق في الأردن. بموجب موافقة مؤسسة الغذاء والدواء الأردنية (JFDA)، وبالتالي عدم تعريض حياة المريض لأي خطر.

إن تنفيذ أهداف الجودة هي المسؤولية الأساسية للإدارة senior في شركات تصنيع الأدوية، لكن. وكما يمكن أن تكون قد افترضت، إن الجودة الفعلية للمنتج الذي تم تقديمه للمريض هي مسؤولية جميع المعنيين في جميع مراحل التصنيع، والضبط، والتوزيع.

ولتحقيق أهداف الجودة بشكل موثوق، يجب أن يكون هناك نظام للجودة مُصمم بشكل شامل، وأن يتم تنفيذه بشكل صحيح، حيث يتوجب مراجعته مرةً أخرى في وقتٍ لاحقٍ.

## ٤.٣ تأكيد الجودة في صناعة الأدوية

تأكيد الجودة هو مفهوم عالمي يُعنى بجميع المسائل التي تؤثر على جودة المنتج قبل، وأثناء، وبعد تصنيعه.

ويمكن تعريفه على أنه جميع تلك الأنشطة المخططة والمنهجية والتي يتم تنفيذها ضمن نظام الجودة واستعراضها حسب الحاجة لتوفير الثقة الكافية بأن المنتجات الدوائية تتمتع بالجودة المطلوبة للاستخدام المقصود منها.

وبالتالي يشمل تأمين الجودة، أسس ممارسات التصنيع الجيد الحالية بالإضافة إلى عوامل أخرى خارج نطاق أسس التصنيع الجيد (مثل تصميم المنتج الأصلي وتطويره).

ولا بد أن نعرف بأنه تقع على عاتق الإدارة العليا مسؤولية إنشاء نظم لتأكيد الجودة المطلوبة. مع ذلك، دعونا نكرر حقيقة أنه في سبيل تنفيذ تأكيد الجودة بفعالية، لا بد من التزام وتعاون الموظفين في الإدارات المختلفة وعلى جميع المستويات داخل الشركة بما في ذلك موظفي الطوابق، وموظفي الاستقبال، والعاملين في التغليف، ومشغلي الآلات، وغيرهم.

**And Remember!!!**  
**QUALITY BEGINS WITH YOU!**

### 4.3.1 Quality assurance can be achieved under the following conditions:

- a. The entire processes of production and control procedures are clearly defined in writing and well communicated to all concerned people (i.e., Standard Operating Procedures- SOPs).
- b. The required conditions for the manufacture, supply, and use of the correct starting and packaging materials are provided.
- c. Providing the required resources of competent personnel, suitable and sufficient premises, equipment, and facilities.
- d. Responsibilities and quality functions of all concerned people at different management levels are clearly defined in a written job description form.
- e. Authorized person(s) have to certify each production batch before its distribution to ensure that it has been produced and controlled according to marketing authorisation and any other regulations relevant to the production, control and release of medicinal products.
- f. Proper storage, distribution and handling of the product so that its quality is maintained throughout its shelf life.
- g. Setting procedure for self-inspection and/ or quality audit which regularly appraises the effectiveness and applicability of the quality assurance system.

## 4.4 Good manufacturing practices (GMP)

We are already familiar with the term GMP and that it is that part of Quality Assurance aimed at ensuring that products are consistently manufactured to the quality appropriate to their intended use and as required by the marketing authorization.

It is thus concerned with both **production** and **quality control**.

### 4.4.1 Quality control

Quality control is that part of GMP concerned with:

Sampling; Specifications; Testing; Organization; Documentation; Release procedures which ensure that the necessary and relevant tests are actually carried out and that materials are not released for use, nor products released for sale or supply, until their quality has been judged to be satisfactory.

#### Exercise

Discuss with your classmates: From a batch of 10,000 units (pills) what would be the size of the sample you recommend to ensure 100% quality? and why?

You will recognize, when you begin your work at a GMP Certified manufacturing firm, that quality control is not confined to laboratory operations but must be involved in all decisions concerning the quality of the product. Each holder of a manufacturing authorisation should have a quality control department.

#### Discuss: Why?

The independence of quality control from production and other departments is considered fundamental to the satisfactory operation of quality control. This department is under the authority of a person with appropriate qualifications and experience.

#### Discuss: Why?

## وتذكر! تبدأ الجودة من عندك!

المنتجات بشكلٍ مستمرٍ وفقاً للجودة المطلوبة لاستخدامها المقصود وكما هو مطلوب للحصول على إذن التسويق. بالتالي، فإنها تُعنى بكلٍ من الإنتاج وضبط الجودة.

### ٤.٤.١ ضبط الجودة

ضبط الجودة هي ذلك الجزء من أسس ممارسات التصنيع الجيد المعنية بـ:

أخذ العينات؛ والمواصفات؛ والاختبارات؛ والتنظيم؛ والتوثيق؛ وإجراءات إطلاق الدواء والتي تضمن أن يتم إجراء الاختبارات الضرورية وذات الصلة بالفعل وأن لا يتم الإفراج عن المواد للاستخدام. أو الإفراج عن المنتجات للبيع أو العرض.

حتى يتم الحكم على جودتها بأنها مرضية

تمرين: ناقش مع زملائك: فيا التشغيل المكونة من ١٠٠٠٠ وحدة (قرص)، ما هو حجم العينة الذي ينصح بأخذه لضمان أن تكون الجودة ١٠٠٪؟

سوف تتعرف، عندما تبدأ عملاً في شركة تصنيع حاصلة على شهادة أسس التصنيع الجيد، على أن مراقبة الجودة لا تقتصر على عمليات المختبرات، وإنما يجب أن يتم تضمينها في جميع القرارات المتعلقة بجودة المنتج. يجب على كل صاحب ترخيص للتصنيع أن يكون لديه قسم لضبط الجودة.

### ناقش: لماذا؟

يعتبر استقلال إدارة ضبط الجودة عن إدارة الإنتاج وغيرها من الإدارات أمراً أساسياً لكي تكون عملية ضبط الجودة مرضية ومقبولة. وتخضع هذه الإدارة لتسلطة شخص من ذوي المؤهلات والخبرات المناسبة.

### ٤.٣.١ يمكن أن يتم تحقيق تأمين الجودة

#### وفقاً للشروط التالية:

أ- أن يتم تعريف العمليات الكاملة لإجراءات الإنتاج والضبط بشكلٍ واضحٍ كتابةً وأن يتم توصيلها

بشكلٍ جيدٍ إلى جميع المعنيين (أبجاءات التشغيل القياسية - SOPs).

ب- أن يتم توفير الشروط اللازمة لتصنيع، وتوريد، واستخدام المواد الأولية ومواد التغليف الصحيحة.

ج- أن يتم توفير الموارد المطلوبة والتي تشمل الموظفين الأكفاء، والمباني المناسبة والكافية، والمعدات والمرافق.

د - أن يتم تحديد مسؤوليات ومهام الجودة لجميع المعنيين في المستويات الإدارية المختلفة بوضوح وعلى شكل وصف وظيفي مكتوب.

هـ - أن يصادق الشخص الخوّل على إنتاج كل تشغيلة قبل توزيعها لضمان أن يكون قد تم إنتاجها وضبطها وفقاً لترخيص التسويق والأنظمة الأخرى ذات الصلة بالإنتاج. وضبط، والإفراج عن المنتجات الدوائية.

و- أن يتم التخزين السليم للمنتج، وتوزيعه، وتداوله بحيث يتم الحفاظ على جودته في جميع مراحل مدة صلاحيته ( عمره على الرف)

ز- أن يتم وضع إجراءات للفحص الذاتي و/ أو لتدقيق الجودة لتقييم فعالية وتطبيق نظام ضمان الجودة بانتظام.



The Quality Control duties pertain (not exclusive) to every unit operations in the firm:

1. Establishing, validating and implementing all quality control procedures.
2. Evaluating, maintaining and storing the reference standards of substances.
3. Ensuring the correct labelling of containers of materials and products.
4. Ensuring the monitoring of the stability of the active pharmaceutical substances and the products.
5. Participating in the investigation of complaints related to the quality of the product and so on.

In brief, we have seen that cGMP demands are mandatory to operate and manufacture any medicines. The following table sums up the overall cGMP requirements. Later, we shall

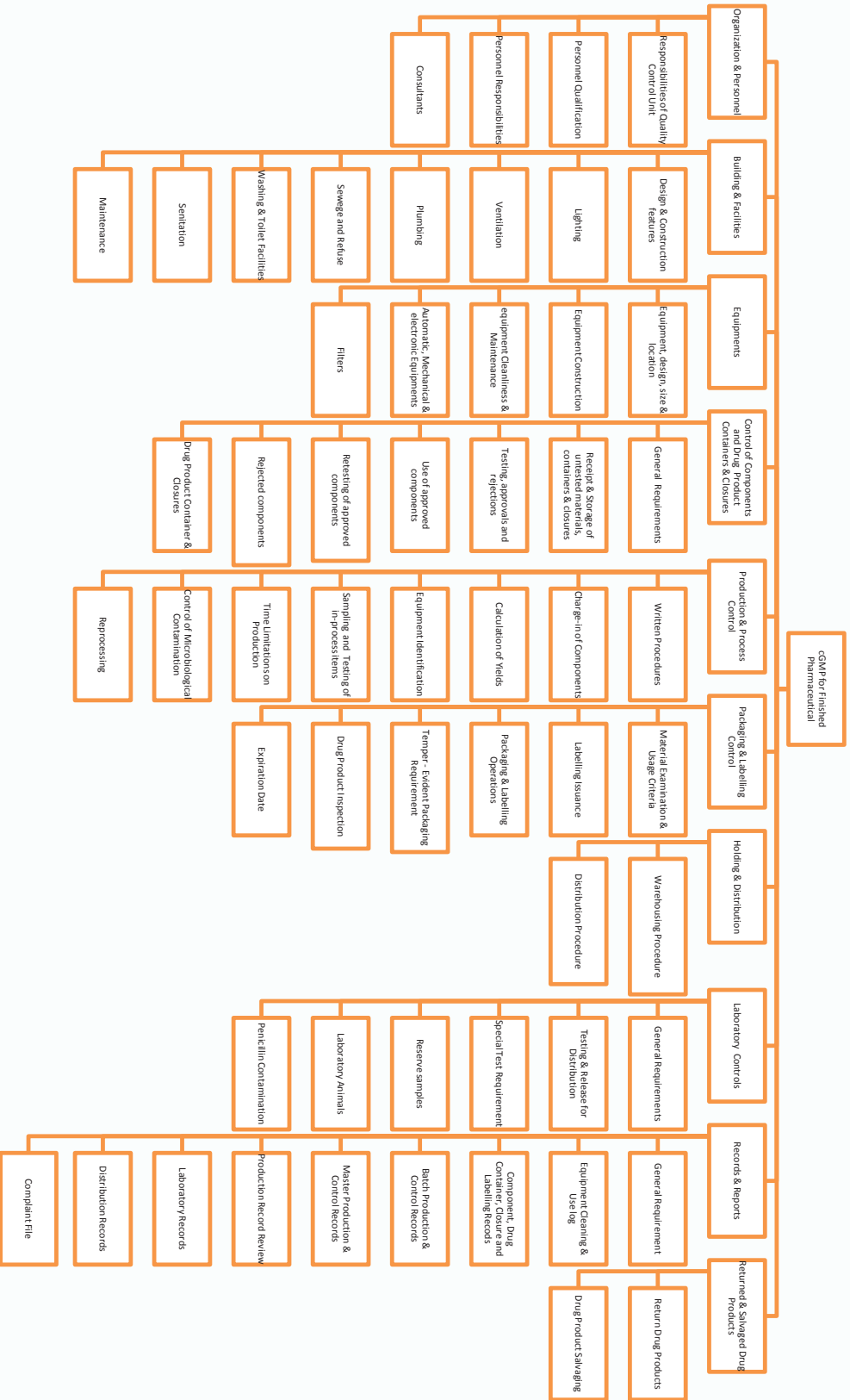
specifically learn about the cGMP requirements for personnel, premises and equipment which are three critical areas you will be directly involved with when you begin your work *Review Table 4.1, as per guidance given by your Instructor, conduct group research on specific cGMP guidelines for finished pharmaceutical products.*



ترتبط واجبات ضبط الجودة بكل وحدة عمليات في الشركة (ولا تقتصر عليها)، ويشمل ذلك:

١. وضع إجراءات ضبط الجودة، والتحقق منها، وتنفيذها.
  ٢. وتقييم المعايير المرجعية للمواد وصيانتها، وتخزينها.
  ٣. وتأكيد وضع الملصقات الصحيحة على عبوات المواد والمنتجات.
  ٤. وتأكيد مراقبة ثباتية المواد الصيدلانية الفعالة والمنتجات.
  ٥. والمشاركة في التحقيق في الشكاوى المتعلقة بجودة المنتج وهلم جرا.
- باختصار، لقد أدركنا أن مطالب أسس ممارسات التصنيع الجيد الحالية إلزامية لتشغيل وتصنيع أي أدوية. ويلخص الجدول التالي متطلبات أسس ممارسات التصنيع الجيد الشاملة. في وقت لاحق، سوف نتعلم تحديداً الأمور المتعلقة بمتطلبات أسس التصنيع الجيد للموظفين، والمباني، والمعدات ضمن ثلاثة مجالات مهمة سوف تشارك فيها بصورة مباشرة

راجع الجدول ٤،١، حسب التوجيهات الصادرة من قبل مدريك، وقم من خلال مجموعة بإجراء البحوث على مبادئ توجيهية محددة لأسس التصنيع الجيد للمنتجات الصيدلانية النهائية.



**Table 4.1. cGMP Certification Requirements**



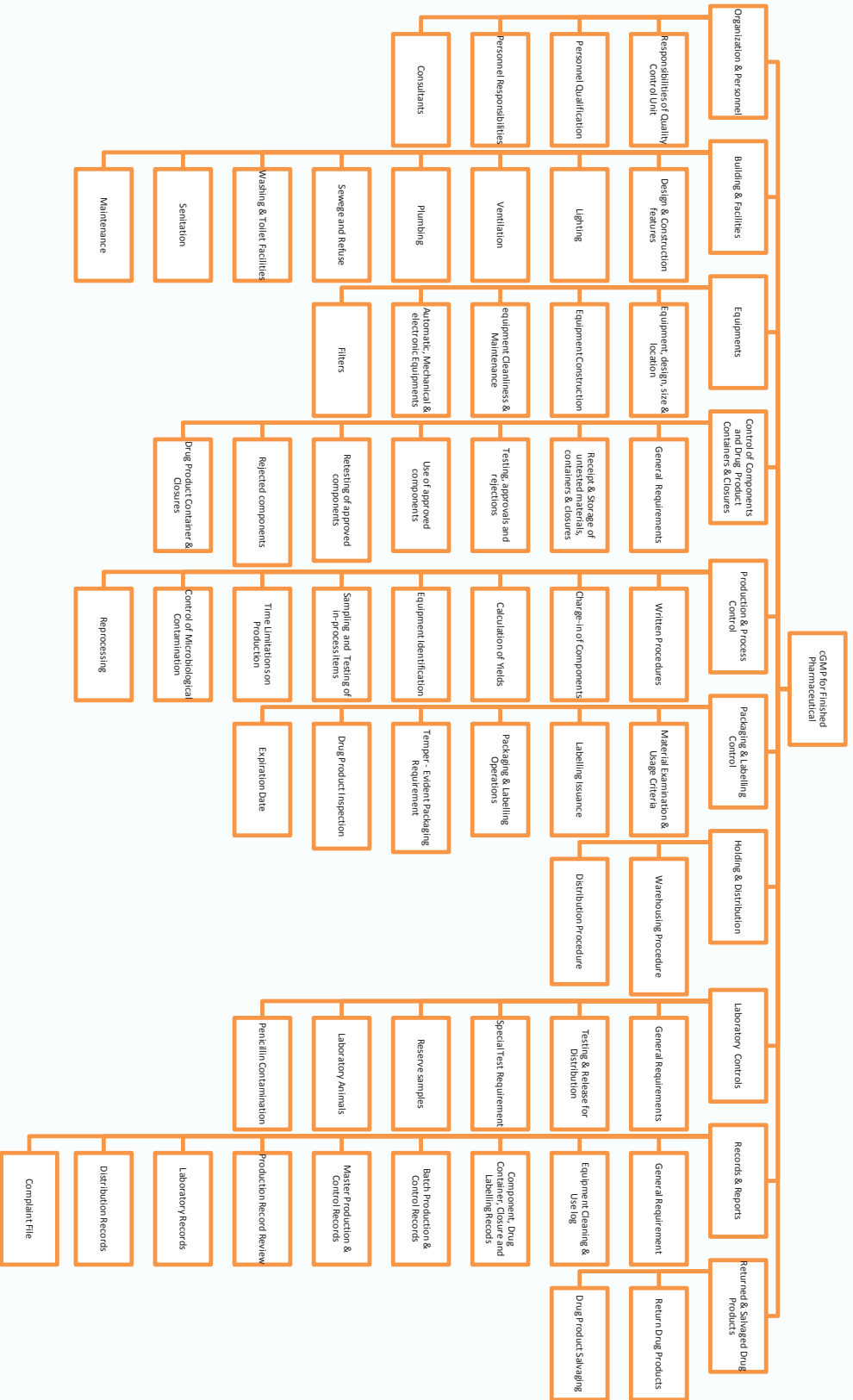


Table 4.1. GMP Certification Requirements

## 4.5 cGMP requirements on the basis of personnel

The correct manufacture of medicinal products relies upon people. For this reason there must be sufficient qualified personnel to carry out all the tasks which are the responsibility of the manufacturer.

cGMP demands that all Individual responsibilities should be clearly understood by the individuals and recorded. All personnel should be aware of the principles of cGMP that affect them and receive initial and continuing training, including hygiene instructions, relevant to their needs.

Very specifically, cGMP outlines the following standards with regard to personnel management:

1. The manufacturer should have an updated organisation chart and give an example how it looks like. Personnel duties and responsibilities should be clearly explained to them and recorded as written job descriptions or by other suitable means.
2. All personnel should receive necessary training in areas relevant to their work and hygienic aspects. They should be aware of the principles of GMP that affect them.
3. Key personnel include the Head of Production, Quality Control and the Authorised Person(s). They shall have a back-ground of appropriate qualifications, education and experience to ensure proper judgment that at all times products are manufactured with quality required by their intended use.
4. The Heads of Production and Quality Control should be independent of each other. They shall be responsible for supervising the manufacture and control procedures and those people who carry out these procedures. They can delegate some of their functions to other staff if necessary, however, the responsibility cannot be delegated.



*Production Staff at the Plant*

When you begin your career as an Operator in the Pharmaceutical Production Units, you will be primarily supervised by the Production Department and you will be accountable to the Quality Control Department too.

In the sections below, we are discussing very briefly the specific duties or responsibilities of these two key Departments.

### 4.5.1 Key personnel responsibilities as per cGMP

The **head of production department** has generally the following responsibilities:

He or she has to:

Ensure that products are manufactured and stored according to the appropriate documentation in order to obtain the required quality;

Ensure that the necessary training of production personnel is carried out and adapted according to need;

Approve the instructions relating to production operations and to ensure their strict implementation;

Ensure that the production records are evaluated and signed by a designated person before



موظفو الإنتاج في المصنع

عندما تبدأ حياتك المهنية كمشغل في وحدات إنتاج الأدوية، فإنك سوف تكون تحت الإشراف المباشر لقسم الإنتاج. وسوف تكون مسؤولاً أمام قسم ضبط الجودة أيضاً.

في الأقسام التالية، سنناقش بشكل مختصر جداً الواجبات أو المسؤوليات المحددة لهذين القسمين الرئيسيين.

#### ٤.٥.١ مسؤوليات الموظفين الرئيسيين

وفقاً لأسس التصنيع الجيد

يتحمل رئيس دائرة الإنتاج بشكل عام المسؤوليات التالية:

حيث يتوجب عليه:

ضمان أن يتم تصنيع وتخزين المنتجات وفقاً للوائح المناسبة من أجل تحقيق الجودة المطلوبة.

تأكيد إعطاء التدريب الضروري لموظفي الإنتاج ومواءمته وفقاً للحاجة.

الموافقة على التعليمات المتعلقة بعمليات الإنتاج وضمان تنفيذها بشكل صارم:

التأكد من تقييم سجلات الإنتاج وتوقيعها من قبل الشخص المعين قبل انتقالها إلى قسم ضبط الجودة.

#### ٤.٥ متطلبات أسس التصنيع الجيد المتعلقة بالعمالين

إن التصنيع الصحيح للمنتجات الطبية يعتمد على الأفراد. ولهذا السبب يجب أن يكون هناك ما يكفي من الموظفين المؤهلين لتنفيذ جميع المهام التي تعتبر مسؤولية الشركة المصنعة.

تتطلب أسس التصنيع الجيد أن تكون جميع المسؤوليات الفردية مفهومة بشكل واضح من قبل الأفراد وأن تكون مسجلة. ويجب أن يعي جميع الموظفين مبادئ أسس التصنيع الجيد التي تؤثر عليهم وأن يتم إعطاؤهم تدريباً أولياً ومستمرًا بما في ذلك تعليمات الصحة، التي ترتبط باحتياجاتهم.

وبشكل محدد جداً، تحدد أسس التصنيع الجيد المعايير التالية فيما يتعلق بإدارة الموظفين:

١. يجب أن يكون لدى الشركة المصنعة هيكل تنظيمي مُحَدَث وأن تعطي مثلاً حول الشكل الذي يجب أن تظهر به. يجب أن تكون مهام ومسؤوليات الموظفين واضحة بالنسبة لهم وأن يتم تدوينها على شكل وصف وظيفي مكتوب أو باستخدام وسيلة أخرى مناسبة.

٢. ينبغي أن يتلقى جميع الموظفين التدريب اللازم في المجالات التي ترتبط بعملهم وبالجوانب الصحية. ويجب أن يدركوا ويتعلموا مبادئ أسس التصنيع الجيد التي تؤثر عليهم.

٣. يشمل الموظفون الرئيسيون رئيس دائرة الإنتاج وضبط الجودة، والشخص الخول (الأشخاص الخوليين). ويجب أن يكون لدى هؤلاء الخلفية اللازمة للمؤهلات، والتعليم، والخبرة المناسبة لضمان إعطاء حكم سليم في جميع الأوقات فيما يتعلق بتصنيع المنتجات بالجودة المطلوبة للاستخدام المقصود منها.

٤. يجب أن يكون رؤساء ادارة الإنتاج وضبط الجودة مستقلين عن بعضهم البعض. ويجب أن يكونوا مسؤولين عن الإشراف على إجراءات التصنيع والضبط وعلى الموظفين الذين يقومون بتنفيذ هذه الإجراءات. ويمكن أن يوكلوا بعضاً من وظائفهم للموظفين الآخرين إذا لزم الأمر. ومع ذلك، لا يمكن تفويض المسؤولية.

they are transmitted to the Quality Control department.

- Check the maintenance of his department, premises, and equipment;
- Ensure that the appropriate validation and calibration of control equipment is performed and recorded.

The **Head of the Quality Control department** generally has the following responsibilities to:

- Approve specification, sampling instructions, test methods and other quality control procedures.
- Ensure that all necessary testing is carried out.
- Approve or reject, as he sees fit, starting materials, packaging materials, and intermediate, bulk and finished products.
- Evaluate batch records.
- Approve and monitor analyses carried out under contract.
- Check the maintenance of the department, premises and equipment.
- Ensure that appropriate validations, including those of analytical procedures, and calibration of control equipment are done.
- Ensure that the necessary training of quality control personnel is carried out and adapted according to need.

The Heads of Production and Quality Control departments generally have some shared responsibilities relating to quality. These will often include monitoring and control of manufacturing environment, plant hygiene, process capability studies, training of personnel, approval of suppliers of materials and of contract acceptors, protection of products and materials against spoilage and deterioration, and retention of records. It is important that both direct and shared responsibilities are understood by those concerned.

## 4.5.2 Employee training as per cGMP

All production and quality control personnel should be trained in the principles of GMP and in the practice and the relevant theory of the tasks assigned to the which bear upon manufacturing activities, should receive appropriate training in order to be fully cGMP compliant.

Although you are privileged to be undergoing this one year Certificate Level III programme, it should be stated that continuous and on-the-job training in cGMP is mandatory.

cGMP states that:

- Training should be in accordance with written programs approved by the production manager and as appropriate by quality manger;
- A special attention should be given to training of operators working in aseptic or clean areas, or with highly potent materials;
- Training should be given at recruitment and be augmented and revised as necessary;
- Periodic assessments of the effectiveness of training programmes should be made and checks should be carried out to confirm that designated procedures are being followed by staff at all levels.

In Groups of five (5), carry out a review of the cGMP requirements for Employee Training at Pharmaceutical Industry. Answer the following questions to your class:

- a. What are the cGMP provisions with respect to on-the-job training?
- b. State three specific reasons as to the rationale for continuous training?
- c. Should this training be theoretical or practical and support your arguments with evidence.

التحقق من صيانة قسمه. والمباني  
والمعدات التابعة له:

التأكد من اتباع إجراءات التحقق من الصلاحية ومعايرة معدات  
الضبط بشكل مناسب وتسجيلها.

### ويتحمل رئيس دائرة ضبط الجودة عادةً المسؤوليات

التالية:

■ الموافقة على المواصفات. وتعليمات أخذ العينات، وطرق  
الاختبار، وغيرها من إجراءات ضبط الجودة.

■ التأكد من تنفيذ جميع الفحوصات اللازمة.

■ قبول أو رفض المواد الأولية، ومواد التغليف. والمنتجات  
الوسيطة والمنتجات السائبة، والمنتجات النهائية على النحو  
الذي يراه مناسباً.

■ تقييم سجلات التشغيل.

■ الموافقة على رصد التحاليل التي يتم تنفيذها بموجب العقد

■ التأكد من صيانة القسم، والمباني والمعدات التابعة له.

■ ضمان إجراءات التحقق من الصلاحية المناسبة، بما في ذلك  
طرق التحليل. ومعايرة معدات الضبط.

■ ضمان إعطاء التدريب الضروري لموظفي ضبط الجودة ومواعيمته  
وفقاً للحاجة.

يتحمل رؤساء أقسام الإنتاج وضبط الجودة عموماً بعض المسؤوليات  
المشتركة المتعلقة بالجودة. ويشمل ذلك في الغالب رصد وضبط  
بيئة التصنيع، ونظافة المصنع. ودراسات القدرة العملية process  
capability studies. وتدريب الموظفين. والموافقة على موردي  
المواد وعلى الجهات التي تتم الموافقة على التعاقد معها، وحماية  
المنتجات والمواد من التلف والفساد. والاحتفاظ بالسجلات. ومن  
المهم أن تكون المسؤوليات المباشرة والمشتركة مفهومة من قبل  
المعنيين

## ٤.٥.٢ تدريب الموظفين وفقاً لأسس التصنيع الجيد

يجب أن يتم تدريب جميع العاملين في دائرة الإنتاج وضبط الجودة  
عليهم بادئ أسس التصنيع الجيد، وعلى الممارسة العملية والأمور  
النظرية ذات الصلة بالمهام الموكلة إليهم. وبالمثل، ينبغي على  
جميع الموظفين الآخرين (في دائرة الصيانة، والخدمة، والتنظيف)  
والذين تستوجب مهامهم الانتقال إلى مناطق التصنيع. أو الذين  
يقومون بأنشطة التصنيع، تلقي التدريب المناسب الذي يتوافق  
تماماً مع أسس التصنيع الجيد. وعلى الرغم من أنك محظوظ  
لخضوعك لبرنامج شهادة المستوى الثالث الذي يمتد لعام كامل. إلا  
أنه لا بد من الإشارة إلى أن التدريب المستمر والتدريب أثناء العمل  
على أسس التصنيع الجيد هو أمرٌ إلزامي.

تنص أسس التصنيع الجيد على ما يلي:

- ينبغي أن يتوافق التدريب مع البرامج المكتوبة التي وافق عليها  
مدير دائرة الإنتاج، وإذا إقتضت الحاجة مدير دائرة الجودة.
- ينبغي إيلاء اهتمام خاص بتدريب المشغلين العاملين في  
المناطق المعقدة أو النظيفة. أو أولئك الذين يعملون  
باستخدام مواد قوية للغاية.
- ينبغي إعطاء التدريب عند التوظيف وأن تتم زيادة حجم ذلك  
التدريب ومراجعته حسب الضرورة.
- ينبغي إجراء تقييمات دورية لمدى فعالية برامج التدريب،  
وينبغي القيام بعمليات التحقق والتأكد، كما وينبغي إجراء  
فحوصات لتأكيد اتباع الإجراءات المعينة من قبل الموظفين  
على جميع المستويات.

ضمن مجموعات يتكون كل منها من خمسة أفراد.

قم بإجراء استعراض لمتطلبات أسس التصنيع الجيد

أ. لتدريب الموظف في أسس التصنيع الجيد المتعلقة بالتدريب  
أثناء العمل؟

ب. اذكر ثلاثة أسباب محددة للأساس المنطقي للتدريب  
المستمر؟

ج. هل ينبغي أن يكون هذا التدريب نظرياً أم عملياً؟

دعم حججك بأدلة.

### 4.5.3 Health of personnel as per cGMP

There should be a suitable health programme for medical checks for personnel before and during their employment. The type of medical check shall depend on the nature of work done by the employee (for instance, in some cases, you may carry out duties in the hazardous chemical section which will require frequent medical check-ups).

### 4.6 cGMP requirements on the basis of premises

The cGMP guidelines state that "premises and equipment must be located, designed, constructed, adapted and maintained to suit the manufacturing 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 products" .

This means that the following quality standards for the premises/facilities for manufacturing which are very critical for any manufacturing production technician:

- i. Premises should be sighted to avoid contamination from external environment or adjacent premises.
- ii. Animal houses should be well isolated from manufacturing areas.
- iii. Premises should be constructed and maintained with the object of protection against weather, ground see page at the entrance and preventing the entry of animals and insects.
- iv. All premises including production areas, laboratories, store, passage ways and external surroundings should be maintained in clean and tidy conditions.
- v. Protection from the weather should be provided for receiving and dispatch areas, and for materials and products in transit.
- vi. Premises should provide sufficient space to allow orderly and logical placement of equipment and materials such that to avoid cross-contamination between drugs or substances and minimize the risk of omission of any manufacturing step.
- vii. Floors in processing areas should be made of impervious materials, laid to an even surface. They should be free from cracks and open joints, and should allow prompt and efficient removal of any spillage. Walls should be sound and finished with a smooth impervious and washable surface. Ceilings should be constructed and finished that they can be maintained in a clean condition. The covering of junctions between walls, floors and ceilings in critical areas is recommended.
- viii. Maintenance of premises is a must. The condition of building should be examined regularly and repairs are to be made where necessary. Attention should be paid to ensure that building repair or maintenance operations do not spoil products.
- ix. Lighting, ventilation and, if necessary, air conditioning are required to maintain satisfactory environmental conditions that will not adversely affect the drug products during manufacture and/or storage.
- x. Drains should be of adequate size and be equipped to prevent back flow. Open channels should be avoided where possible, but if necessary, they should be shallow to facilitate cleaning and disinfection.
- xi. Changing rooms should be separate from, or partitioned from processing areas. Toilets should be well ventilated and do not directly communicate with production or storage areas.

### ٤,٥,٣ صحة الموظفين وفقاً لأسس التصنيع الجيد

ينبغي أن يكون هناك برنامج صحي مناسب لإجراء فحوص طبية للموظفين قبل وأثناء عملهم. ويعتمد نوع الفحص الطبي على طبيعة العمل الذي يقوم به الموظف (على سبيل المثال. في بعض الحالات. قد تقوم بمهام في قسم المواد الكيميائية الخطرة، الأمر الذي سيتطلب إجراء فحوص طبية بشكل متكرر).

### ٤.١ متطلبات أسس التصنيع الجيد الخاصة

#### بالمباني

تنص المبادئ التوجيهية لأسس التصنيع الجيد على أنه «يجب أن توضع أو تثبت المباني والمعدات. وأن يتم تصميمها. وبنائها، ومواءمتها، وصيانتها بما يتناسب مع عمليات التصنيع التي يجب القيام بها. ويجب أن يهدف تخطيطها وتصميمها إلى تقليل مخاطر وقوع الأخطاء، والسماح بالتنظيف والصيانة بشكل فعال من أجل تجنب حدوث التلوث الخلطي. وتراكم الغبار أو الأوساخ. ومنع حدوث أي تأثير سلبي على جودة المنتجات بشكل عام».

هذا يعني أن معايير الجودة التالية لأماكن مرافق العمل في الصناعة تعتبر ضروريةً للغاية لأي فني إنتاج يعمل في تلك الصناعة:

- أ. يجب أن يتم إنشاء المباني في موقع يضمن تجنب حدوث تلوث من البيئة الخارجية أو المباني المجاورة.
- ب. يجب أن تكون بيوت الحيوانات معزولةً جيداً عن مناطق التصنيع.
- ج. يجب أن يتم تشييد المباني وصيانتها بهدف الحماية من الطغرس. والتسربات الأرضية عند المدخل، ومنع دخول الحيوانات والحشرات.
- د. ينبغي الحفاظ على جميع المباني بما في ذلك مناطق الإنتاج. والمختبرات. والمخازن. وطرق المرور، والمحيط الخارجي في ظروف نظيفة ومرتبّة.

v. ينبغي أن يتم توفير الحماية من عوامل الطغرس للمناطق التي يتم فيها الاستقبال والشحن. وللمواد والمنتجات المعدة للعبور.

vi. يجب أن توفر المباني مساحة كافية للسماح بالترتيب المنظم والمنطقي للمعدات والمواد لتجنب حدوث التلوث الخلطي بين الأدوية أو المواد وتقليل خطر إغفال أي خطوة من خطوات التصنيع.

vii. يجب أن تكون الأسطح في المساحات المخصصة للمعالجة

مصنوعة من مواد غير منفضة للسوائل. وأن يتم تثبيتها على أسطح مستوية. ويجب أن تكون خالية من الشقوق والمفاصل المفتوحة. ويجب أن تكون قابلة لإزالة أي انسكاب بشكل سريع وفعال. ويجب أن تكون الجدران سليمة، وأن يكون سطحها منيعاً وسلساً وقابلًا للغسل. ويجب بناء السقوف وتشطيبها بحيث تسمح بأن تتم المحافظة عليه في حالة نظيفة. ينصح بتغطية التقاطعات بين الجدران، والأرضيات، والأسقف في المناطق الحرجة.

viii. يجب إجراء صيانة للمباني . ينبغي دراسة حالة المبنى

بانتظام وإجراء الإصلاحات اللازمة عندما يكون ذلك ضرورياً. وينبغي إيلاء الاهتمام بالتأكد من أن إصلاح البناء أو عمليات الصيانة لا تؤدي إلى إفساد المنتجات.

ix. لا بد من توفير الإضاءة، والتهوية، وتكييف الهواء (إن لزم الأمر) للحفاظ على الظروف البيئية بالمستوى المرغوب الذي لا يؤثر سلباً على المنتجات أثناء تصنيع الأدوية و/ أو تخزينها.

x. يجب أن يكون حجم المصارف كافٍ وأن تكون مجهزة لمنع حدوث ارتداد التدفق. وينبغي تجنب وجود قنوات مفتوحة إن أمكن، ولكن إذا كان لا بد من وجودها. ينبغي أن تكون ضحلة لتسهيل التنظيف والتطهير.

xi. يجب أن تكون غرف تغيير الملابس منفصلة عن المناطق المخصصة للمعالجة أو منفصلة عنها. ويجب أن يتم توفير التهوية الجيدة للمراحيض ويجب أن لا تتصل مباشرة مع مناطق الإنتاج أو التخزين.

- xii. Storage areas should provide adequate space, and should be arranged and equipped to allow dry, clean and orderly placement of stored materials and products, wherever necessary, under controlled conditions of temperature and humidity.
- xiii. There should be suitable and effective separation of quarantined items from other materials and products. Any system replacing a physical quarantine should give equivalent security.
- xiv. Extra precautions should be taken in the processing and packaging of penicillins and other sensitizing products to ensure that there is no cross-contamination with other products. Air handling systems in areas where above products are handled should be completely separated from those systems in areas handling other drug products.
- xv. Production areas should not be used as a general right-of-way for personnel or materials, or for storage(except of materials in process).
- xvi. Pipe work, light fittings, ventilation points and other services in manufacturing areas should be sighted to avoid creating uncleanable recesses. Services should preferably run outside the processing areas. They should be sealed into any walls and partitions through which they pass.
- xvii. Portable water in premises must be put under continuous positive pressure through a system free from defects. It has to conform to the approved standards of drinking water.
- xviii. There should be a separate sampling area for starting materials. If sampling is performed in the storage area, it should be conducted in such a way so as to prevent contamination or cross-contamination.
- xix. Weighing of starting materials should be carried out in separate weighing areas designed for that use and with provisions for dust control.
- xx. Microbial and particulate quality is of importance in the manufacture of sterile and non-sterile products. It is necessary to monitor production areas regularly for absence of micro-organisms and for particulate levels to ensure that the environment is of satisfactory level for manufacture.

#### 4.7 cGMP requirements on the basis of equipment

cGMP gives very specific quality standards that equipment used in manufacturing, processing or holding of drug product should be of appropriate design, adequate size, and suitably located to facilitate operations to its intended use and for its cleaning and maintenance.

These requirements are very directly related to your role in the manufacturing industry. Ensure that you are very familiar with these basic cGMP requirements as this is going to be your prime area of operation.

- i. Equipment should be installed in such a way as to minimise any risk of error or of contamination.
- ii. Equipment should be kept or stored in a clean condition and be checked for cleanliness prior to each use.
- iii. 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 prevent any hazard.
- iv. Defective equipment, if possible, should be removed from production and quality control areas, or at least be clearly labelled as defective.



XIX. يجب أن يتم توزيع المواد الأولية في مناطق توزيع منفصلة مصممة لهذا الاستخدام مع مراعاة أحكام الضبط المتعلقة بالغبار.

XX. تعتبر الجودة المتعلقة بانتشار الميكروبات والجسيمات ذات أهمية قصوى في تصنيع المنتجات المعقمة وغير المعقمة. ومن الضروري مراقبة مناطق الإنتاج بشكل منتظم للتأكد من عدم وجود ميكروبات أو جسيمات لضمان أن تكون البيئة من المستوى المرضي للصناعة.

#### ٤.٧ متطلبات أسس التصنيع الجيد الخاصة بالمعدات

توفر أسس التصنيع الجيد معايير جودة محددة للغاية فيما يتعلق بأن المعدات المستخدمة في تصنيع المنتج الدوائي، أو معالجته، أو التعامل معه يجب أن تكون ذات تصميم مناسب وحجم كاف. وأن يتم وضعها في مكان مناسب لتسهيل عمليات الاستخدام المراد منها وتنظيفها، وصيانتها. ترتبط هذه المتطلبات ارتباطاً مباشراً جداً بدورك في قطاع الصناعة. تأكد من أنك تدرك جيداً هذه المتطلبات الأساسية لأسس التصنيع الجيد حيث أنها ستكون جزءاً أساسياً من العمل.

أ. يجب أن يتم تركيب المعدات بطريقة تهدف إلى الحد من حدوث أي مخاطر خطأ ينجم عنه أو تلوث .

أ. يجب أن يتم الاحتفاظ بالمعدات أو تخزينها في حالة نظيفة وأن يتم فحص نظافتها قبل كل استخدام.

أ. يجب أن لا تشكل معدات الإنتاج أي خطر على المنتجات. ويجب أن يكون أي جزء من معدات الإنتاج يتلامس مع المنتج غير قابل للتفاعل. ولا يمكن إضافته، ولا يمتص المواد إلى الحد الذي يمكن أن يؤثر على جودة المنتج، مما يضمن بالتالي منع حدوث أي خطر.

أ. ينبغي إزالة المعدات التي بها أي عيب. إذا أمكن. من مناطق الإنتاج وضبط الجودة. أو على الأقل أن تتم الإشارة إليها بوضوح.

XII. ينبغي أن توفر مناطق التخزين المساحة الكافية. ويجب أن يتم ترتيبها وتجهيزها بحيث تسمح بترتيب المواد والمنجّات

المخزنة بشكلٍ جافٍ، ونظيفٍ، ومنظم. حيثما كان ذلك ضرورياً. في ظل ظروف مضبوطة بالنسبة لدرجة الحرارة والرطوبة.

XIII. ينبغي أن يتم فصل المواد عن الحجر بشكلٍ مناسبٍ وفعالٍ عن المواد والمنتجات الأخرى. وينبغي لأي نظام يتم وضعه بدلاً عن نظام الحجر الفيزيائي المادي أن يوفر الأمان والحماية بنفس الدرجة.

XIV. ينبغي اتخاذ احتياطات إضافية في عمليات المعالجة، والتغليف، لمستحضر البنسلين والمنتجات المحسنة sensitizing الأخرى لضمان عدم حدوث تلوث خلطي مع غيرها من المنتجات. وينبغي أن يتم فصل أنظمة الهواء في المناطق التي يتم فيها التعامل مع المنتجات المذكورة أعلاه بشكلٍ كاملٍ عن تلك النظم في المناطق التي يتم فيها التعامل مع منتجات دوائية أخرى.

XV. ينبغي أن لا يتم استخدام مناطق الإنتاج كطريق عام يحق للأفراد أو المواد الانتقال عبره. أو للتخزين (باستثناء المواد التي تتم معالجتها).

XVI. يجب أن يتم وضع انابيب العمل. وتجهيزات الإضاءة. ونقاط التهوية، وغيرها من الخدمات في مناطق التصنيع لتجنب إيجاد تجاويف غير قابلة للتنظيف. يفضل أن يتم تشغيل الخدمات خارج المناطق المخصصة للمعالجة. وينبغي أن تكون محكمة الإغلاق في أي جدران وحواجز تمر عبرها.

XVII. يجب أن يتم وضع مياه الشرب في المباني تحت الضغط الإيجابي المستمر من خلال نظام خالٍ من العيوب. وينبغي أن تتوافق مع المعايير المعتمدة لمياه الشرب.

XVIII. يجب أن يكون هناك منطقة منفصلة لأخذ العينات من المواد الأولية. وفي حال تم أخذ العينات في منطقة التخزين. ينبغي اتباع الطريقة التي تمنع حدوث التلوث أو التلوث الخلطي.

- v. Equipment used for weighing, measuring, testing and re-cording should be subject to regular recorded checks for accuracy and working order, according to written planned maintenance schedule. Periodic comprehensive checks can use-fully be supplemented by frequent simple checks on zero reading and accuracy.
- vi. Control laboratory equipment and instruments should be suitable to the testing procedure undertaken.
- vii. Fixed pipework (and valves) should be clearly labelled to indicate the contents, and where applicable the direction of flow.
- viii. All service piping and devices should be adequately marked and special attention paid to the provision of non-interchangeable connections or adapters for dangerous gases and liquids.
- ix. Washing and cleaning equipment should be chosen and used in order not to be a source of contamination.
- x. Automatic and Electronic Equipment should not be put in use except after standardization and confirmation of its performance. There should be fixed program to assure the validity and calibration with the establishment of a record program.

*Guided by your Instructor, carry out a visit to a nearby pharmaceutical manufacturing facility to review operationalization of the cGMP guidance with respect to the Premises and equipment.*

*Note that, every visit to the manufacturing plant should be opportunities for experiential learning for you- on cGMP, various stages of manufacturing processes including the design, layout, and cleanliness of the facilities!*

## 4.8 Materials management

A material is one of the major inputs in the manufacturing of the pharmaceutical production, along with other critical inputs like you (personnel) or equipment and facilities. From this point of view, the cGMP gives very specific guidelines as to the predefined quality elements of materials management.

Materials include starting materials, packaging materials, gases, solvents, process aids, reagents and labelling materials- i.e., everything used from 'starting to finishing' of the production processes.

Management of materials as per GMP has the following aspects:

- Raw materials (RM) - active and inactive.
- Packaging materials (PM) - primary, secondary and others.
- Dispensing of RM/PM.
- Intermediate and bulk materials.
- Finished products.
- Rejected and recovered materials.
- Reagents and culture media.
- Waste materials.
- Miscellaneous materials.

In Box 4.4, we have reproduced the cGMP guidelines on materials for your review. This is done so, as you will have a very specific responsibility of quality management and safe handling of most of these processes. Hence, you are encouraged to review these guidelines very thoroughly.

## ٤.٨ إدارة المواد

تعتبر المواد واحدة من المدخلات الرئيسية في صناعة إنتاج المستحضرات الصيدلانية. إلى جانب غيرها من المدخلات الهامة مثلك أنت (الموظفين)، أو المعدات، أو المرافق. ومن وجهة النظر هذه، فإن أسس التصنيع الجيد تعطي مبادئ توجيهية محددة جداً بالنسبة لعناصر الجودة المحددة مسبقاً لإدارة المواد.

وتشمل المواد: المواد الأولية، ومواد التغليف، والغازات والمذيبات، والوسائل العملية، والكواشف، والملصقات - أي أنها تشمل أي شيء يستخدم من «البداية وحتى النهاية» في عمليات الإنتاج.

تتناول إدارة المواد وفقاً لأسس التصنيع الجيد الجوانب التالية:

- المواد الخام - الفعالة وغير الفعالة
- مواد التغليف الأولية، والثانوية، وغيرها
- صرف المواد الأولية / المنتجات
- المواد الوسيطة والمواد السائبة
- المنتجات النهائية
- المواد المرفوضة والمستعادة
- الكواشف وأوساط الزراعة
- النفايات (الخلفات)
- المنتجات المختلفة

في الصندوق ٤.٤، فمن إباستنساخ المبادئ التوجيهية لأسس التصنيع الجيد حتى تتمكن من مراجعتها. وقد تم القيام بذلك لأنك ستتحمل مسؤولية محددة جداً لإدارة الجودة والتعامل الآمن مع معظم هذه العمليات. ومن هنا، فإنك مدعو إلى مراجعة هذه الإرشادات بدقة كبيرة.

v. يجب أن تخضع المعدات المستخدمة في التوزيع، والقياس، والاختبار، والتسجيل لفحوصات منتظمة ومسجلة لقياس دقتها وانتظام عملها، وفقاً لجدول صيانة مكتوب. ويمكن أن يتم دعم أو تكميل الفحوصات الدورية الشاملة بعمليات فحص بسيطة متكررة لقرائة الصفر ومستوى الدقة.

vii. يجب أن تكون معدات المختبر وأدوات الضبط مناسبة لإجراء الاختبارات باستخدامها.

viii. يجب أن يتم وضع ملصقات واضحة على الأنابيب الثابتة (والصمامات) للإشارة إلى محتوياتها. وإذا لزم الأمر تتم الإشارة أيضاً إلى اتجاه التدفق.

ix. يجب أن يتم تعليم (تسمية) جميع الأنابيب وأجهزة الخدمة بالدرجة الكافية مع إيلاء اهتمام خاص لتوفير وصلات أو محولات غير قابلة للتبديل، للغازات والوسائل الخطرة.

ix. ينبغي اختيار معدات الغسل والتنظيف واستخدامها بحيث لا تكون مصدراً للتلوث.

x. ينبغي عدم استخدام المعدات الآلية والالكترونية إلا بعد تعيبرها والتأكد من أداؤها. ينبغي أن يكون هناك برنامج ثابت لضمان صلاحية ومعايرة المعدات مع وضع برنامج للتسجيل.

بتوجيه من مدريك، قم بزيارة أحد المرافق القريبة لتصنيع الأدوية لمراجعة تفعيل توجيه أسس التصنيع الجيد فيما يتعلق بالمباني والمعدات. لاحظ بأن كل زيارة إلى المصنع يجب أن تكون بمثابة فرصة للتعليم التجريبي بالنسبة لك - فيما يتعلق بأسس التصنيع الجيد. والمراحل المختلفة لعمليات التصنيع بما في ذلك التصميم، والتخطيط. ونظافة المرافق!

## Box 4.4.

### cGMP General Guidelines on Materials

7.3 No materials used for operations such as cleaning, lubrication of equipment and pest control, should come into direct contact with the product. Where possible, such materials should be of a suitable grade (e.g. food grade) to minimize health risks.

7.4 All incoming materials and finished products should be quarantined immediately after receipt or processing, until they are released for use or distribution.

7.5 All materials and products should be stored under the appropriate conditions established by the manufacturer and in an orderly fashion to permit batch segregation and stock rotation by a first-expire, first-out rule.

7.6. Water used in the manufacture of pharmaceutical products should be suitable for its intended use.

#### STARTING MATERIALS

7.7 The purchase of starting materials is an important operation that should involve staff who have a particular and thorough knowledge of the products and suppliers.

7.8 Starting materials should be purchased only from approved suppliers and, where possible, directly from the producer. It is also recommended that the specifications established by the manufacturer for the starting materials be discussed with the suppliers. It is of benefit that all critical aspects of the production and control of the starting material in question, including handling, labelling and packaging requirements as well as complaints and rejection procedures, are contractually agreed between the manufacturer and the supplier.

7.9 For each consignment, the containers should be checked for at least integrity of package and seal and for correspondence between the order, the

delivery note, and the supplier's labels.

7.10 All incoming materials should be checked to ensure that the consignment corresponds to the order. Containers should be cleaned where necessary and labelled, if required, with the prescribed information. Where additional labels are attached to containers, the original information should not be lost.

7.11 Damage to containers and any other problem that might adversely affect the quality of a material should be recorded and reported to the quality control department and investigated.

7.12 If one delivery of material is made up of different batches, each batch must be considered as separate for sampling, testing and release.

7.13 Starting materials in the storage area should be appropriately labelled. Labels should bear at least the following information:

- (a) the designated name of the product and the internal code reference where applicable;
- (b) the batch number given by the supplier and, on receipt, the control or batch number given by the manufacturer, if any, documented so as to ensure traceability;
- (c) the status of the contents (e.g. on quarantine, on test, released, rejected, returned, recalled);
- (d) where appropriate, an expiry date or a date beyond which retesting is necessary.

When fully validated computerized storage systems are used, not all of the above information need be in a legible form on the label.

7.14 There should be appropriate procedures or measures to ensure the identity of the contents of each container of starting material. Bulk containers from which samples have been drawn should be identified.

## الصندوق ٤.٤.

### الإرشادات العامة لأسس التصنيع الجيد بالنسبة للمواد

التسليم، والملصقات المرفقة من المورد.

٧.١٠ يجب أن يتم التحقق من جميع المواد الواردة للتأكد من أن الشحنة تتوافق مع الطلبية المطلوبة. ويجب تنظيف العبوات عند الضرورة، ولصق الملصقات عليها. إذا لزم الأمر، بحيث يحتوي الملصق على المعلومات المقررة. وفي حال وضع ملصقات إضافية على العبوات، يجب أن لا تضع المعلومات الأصلية.

٧.١١ يجب أن يتم تسجيل الأضرار التي لحقت بالعبوات أو أي مشكلة أخرى يمكن أن تؤثر سلباً على نوعية المواد وإبلاغ قسم ضبط الجودة والتحقق في ذلك.

٧.١٢ إذا كانت إحدى تسليمات المواد تتألف من تشغيلات مختلفة، يجب النظر في كل تشغيلة على حدة لأخذ العينات، وإجراء الاختبارات، وعمليات الافراج .

٧.١٣ يجب أن يتم وضع الملصقات على المواد الأولية في منطقة التخزين بشكل مناسب. يجب أن تحمل الملصقات المعلومات التالية على الأقل:  
(أ) الاسم المحدد للمنتج ورمز المرجع الداخلي عندما تقتضي الحاجة لذلك.

(ب) رقم التشغيلة التي قدمها المورد. وعند الاستلام، يتم توثيق رقم ضبط الجودة أو رقم التشغيلة المعطى من قبل الشركة المصنعة، إن وجد. لضمان عملية التتبع.

(ج) وضع المحتويات (على سبيل المثال، في الحجر الإلزامي، أو تحت الاختبار، أو أن يتم طرحها، أو رفضها، أو إعادتها، أو استرجاعها)؛

(د) عندما تقتضي الحاجة، تتم الإشارة إلى تاريخ

انتهاء الصلاحية أو التاريخ الذي يتوجب بعده إعادة الاختبار. عندما يتم استخدام أنظمة التخزين الحوسبة التي تم التحقق منها بشكل كامل، لا يلزم تضمين كافة المعلومات المذكورة أعلاه بشكل مقروء على الملصق.

٧.١٤ يجب أن يكون هناك إجراءات أو تدابير مناسبة لضمان هوية محتويات كل عبوة من المواد الأولية. وينبغي تحديد عبوات المواد السائبة التي تم استخلاص العينات منها.

٧.٣ يجب أن لا تتلامس المواد المستخدمة في العمليات مثل تنظيف وتشحيم المعدات، ومكافحة الآفات، بشكل مباشر أو غير مباشر مع المنتج. وحيثما أمكن، ينبغي أن تكون هذه المواد من الفئة المناسبة (مثل فئة الغذاء) لتقليل المخاطر الصحية.

٧.٤ يجب أن يتم إجراء حجر لجميع المواد الواردة والمنتجات النهائية مباشرة بعد الاستلام أو المعالجة، حتى يتم الافراج عنها للاستخدام أو التوزيع.

٧.٥ يجب أن يتم تخزين جميع المواد والمنتجات في ظل الظروف الملائمة التي تحدها الشركة المصنعة وبشكل منظم للسماح بالفصل بين التشغيلات وتدوير المخزون حسب قاعدة أن المواد التي تنتهي صلاحيتها في وقت أقرب هي المواد التي يتم ترتيبها أولاً من الخارج.

٧.٦ يجب أن تكون المياه المستخدمة في الصناعة الدوائية مناسبة للاستخدام المقصود.

### المواد الأولية

٧.٧ إن شراء المواد الأولية هي عملية مهمة وينبغي أن يضطلع بها موظفين لديهم معرفة خاصة وشاملة بالمنتجات والموردين.

٧.٨ يجب شراء المواد الأولية فقط من الموردين المعتمدين، وحيثما أمكن، مباشرة من المنتج، ويوصى أيضاً أن تتم مناقشة المواصفات التي وضعتها الشركة المصنعة للمواد الأولية مع الموردين. ومن المفيد أيضاً أن يتم الاتفاق في العقد بين الصانع والمورد على جميع الجوانب الهامة في الإنتاج والضبط المتعلق بالمواد الأولية المعنية، بما في ذلك التعامل معها، ووضع الملصقات، ومتطلبات التغليف، فضلاً عن الشكاوى وإجراءات الرفض.

٧.٩ لكل شحنة، يجب فحص سلامة العبوات على الأقل في الطرد، والتأكد من الإغلاق، وموافقتها للترتيب، ومذكورة

7.15 Only starting materials released by the quality control department and within their shelf-life should be used.

7.16 Starting materials should be dispensed only by designated persons, following a written procedure, to ensure that the correct materials are accurately weighed or measured into clean and properly labelled containers.

7.17 Each dispensed material and its weight or volume should be independently checked and the check recorded.

7.18 Materials dispensed for each batch of the final product should be kept together and conspicuously labeled as such.

#### **PACKAGING MATERIALS**

7.19 The purchase, handling and control of primary and printed packaging materials should be as for starting materials.

#### **MAIN PRINCIPLES FOR PHARMACEUTICAL PRODUCTS**

7.20 Particular attention should be paid to printed packaging materials. They should be stored in secure conditions so as to exclude the possibility of unauthorized access. Roll-feed labels should be used wherever possible. 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 designated personnel following an approved and documented procedure.

7.21 Each delivery or batch of printed or primary packaging material should be given a specific reference number or identification mark.

7.22 Outdated or obsolete primary packaging material or printed packaging material should be destroyed and its disposal recorded.

7.23 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.

#### **Intermediate and bulk products**

7.24 Intermediate and bulk products should be kept under appropriate conditions.

7.25 Intermediate and bulk products purchased as such should be handled on receipt as though they were starting materials.

#### **Finished products**

7.26 Finished products should be held in quarantine until their final release, after which they should be stored as usable stock under conditions established by the manufacturer.

7.27 The evaluation of finished products and the documentation necessary for release of a product for sale are described in section 17, "Good practices in quality control".

#### **Rejected, recovered, reprocessed and reworked materials**

7.28 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 in a timely manner. Whatever action is taken should be approved by authorized personnel and recorded.

7.29 The reworking or recovery of rejected products should be exceptional. It is permitted only 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. A record should be kept of the reworking or recovery. A reworked batch should be given a new batch number.

٧،١٥ يتم فقط استخدام المواد الأولية الصادرة عن قسم ضبط الجودة وضمن فترة صلاحيتها.

٧،١٦ يجب صرف المواد الأولية فقط للأشخاص المعنيين. بموجب طريق مكتوبة، لضمان أنه قد تم توزيع المواد الصحيحة أو قياسها بدقة في عبوات نظيفة معنونة بملصقات بالشكل المناسب.

٧،١٧ يجب التحقق من جميع المواد المصروفة وأوزانها أو أحجامها بشكل مستقل وتسجيل أنه قد تم التحقق منها.

٧،١٨ يجب أن تبقى المواد التي يتم صرفها من كل تشغيل من المنتج النهائي مع بعضها البعض كما يجب أن تتم عنونها بشكل واضح باستخدام الملصقات على هذا النحو.

## مواد التغليف

٧،١٩ يجب أن يتم التقيد عند شراء المواد الأولية والمطبوعة للتغليف، والتعامل معها، وضبطها وفقاً للمواصفات الموضوعية للمواد الأولية.

## المبادئ الرئيسية للمنتجات الصيدلانية

٧،٢٠ ينبغي إيلاء اهتمام خاص بمواد التغليف المطبوعة. حيث ينبغي تخزينها ضمن ظروف آمنة وذلك لاستبعاد إمكانية الوصول غير المحول. وينبغي استخدام لفافات الملصقات حيثما أمكن. يجب أن يتم تخزين الملصقات القطعية وغيرها من المواد المطبوعة الفضفاضة ونقلها في عبوات مغلقة منفصلة وذلك لتجنب حدوث اختلاطات. ينبغي أن يتم إصدار مواد التغليف ليتم استخدامها فقط من قبل الموظفين المعنيين بعد إجراء موافق عليه وموثق.

٧،٢١ ينبغي إعطاء كل تسليم أو تشغيل من مواد التغليف المطبوعة أو الأولية رقماً مرجعياً أو علامة تعريف محددة.

٧،٢٢ ينبغي التخلص من مواد التغليف الأولية أو مواد التغليف المطبوعة القديمة أو البالية وتسجيل التخلص منها.

٧،٢٣ يجب أن يتم التحقق من كمية جميع المنتجات ومواد التغليف المعدة للاستخدام، وهويتها ومدى توافقها مع مواصفات التغليف عند تسليمها إلى قسم التغليف.

## المنتجات الوسيطة والسائبة

٧،٢٤ يجب أن يتم حفظ المنتجات الوسيطة والسائبة في ظل ظروف مناسبة.

٧،٢٥ ينبغي أن يتم شراء المنتجات الوسيطة والسائبة على نحو يسمح بالتعامل معها عند الاستلام كما لو أنها مواد أولية.

## المنتجات النهائية (الجاهزة)

٧،٢٦ ينبغي أن يتم حفظ المنتجات النهائية في حجر حتى يتم الإفراج عنها بشكل نهائي. وبعد ذلك يجب أن يتم تخزينها كمخزون صالح للاستعمال ضمن الشروط المحددة من قبل الشركة المصنعة.

٧،٢٧ تم إيراد الأمور المتعلقة بتقييم المنتجات النهائية والوثائق اللازمة لإطلاق منتج للبيع في القسم ١٧. «الممارسة الجيدة في ضبط الجودة»

## المواد المرفوضة، والمستعادة، والمعاد

### تصنيعها، والمعاد صياغتها

٧،٢٨ يجب وضع علامات واضحة على المواد والمنتجات المرفوضة وتخزينها بشكل منفصل في المناطق المحظورة. وينبغي أن يتم إعادتها إلى الموردين أو أن تتم -عندما تقتضي الحاجة- إعادة تصنيعها أو التخلص منها في الوقت المناسب. أي إجراء يتم اتخاذه يجب أن تتم الموافقة عليه من قبل الموظفين المحولين، كما ويجب أن يتم تسجيله.

٧،٢٩ يجب أن تكون عمليات إعادة صياغة المنتجات المرفوضة أو استعادتها إجراءات إستثنائية. حيث يجوز فقط القيام بذلك في حال كان ذلك لا يؤثر على جودة المنتج النهائي. ويتم استيفاء المواصفات المطلوبة، وإذا تم ذلك وفقاً لإجراءات محددة ومصرح باتباعها بعد تقييم المخاطر التي تنطوي على ذلك. يجب الاحتفاظ بسجل لعملية إعادة الصياغة أو الاستعادة. وينبغي إعطاء التشغيل التي تتم إعادة صياغتها رقم تشغيل جديد.

7.30 The introduction of all or part of earlier batches, conforming to the required quality, 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.

7.31 The need for additional testing of any finished product that has been reprocessed, reworked or into which a recovered product has been incorporated, should be considered by the quality control department.

### **Recalled products**

7.32 Recalled products should be identified and stored separately in a secure area until a decision is taken on their fate. The decision should be made as soon as possible.

### **Returned goods**

7.33 Products returned from the market should be destroyed unless it is certain that their quality is satisfactory; in such cases they may be considered for resale or relabeling, or alternative action taken only after they have been critically assessed by the quality control function in accordance with a written procedure. 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 reissue or reuse. Any action taken should be appropriately recorded.

### **Reagents and culture media**

7.34 There should be records for the receipt and preparation of reagents and culture media.

7.35 Reagents made up in the laboratory should be prepared according to written procedures and appropriately labeled. The label should indicate the concentration, standardization factor, shelf-life, the date when re standardization is due, and the storage conditions. The label should be signed and dated by the person preparing the reagent.

7.36 Both positive and negative controls should be applied to verify the suitability of culture media each time they are prepared and used. The size of the inoculum used in positive controls should be appropriate to the sensitivity required.



٧,٣٠ ينبغي أن يتم الحصول على إذن مسبق بإدخال جميع مكونات تشغيلات سابقة أو أجزاء منها. تتوافق مع معايير الجودة المطلوبة، إلى تشغيلة من نفس المنتج في مرحلة محددة من التصنيع. وينبغي أن تتم هذه الاستعادة وفقاً للإجراءات المحددة بعد تقييم المخاطر التي تنطوي عليها. بما في ذلك وجود أي تأثير محتمل على عمر المنتج الافتراضي. يجب تسجيل عمليات الاستعادة.

٧,٣١ ينبغي أن يقوم قسم ضبط الجودة بالنظر في الحاجة إلى إجراء اختبارات إضافية على أي منتج نهائي تمت إعادة تصنيعه، أو إعادة صياغته، أو الذي خضع لإدماج منتج مستعاد فيه.

### المنتجات التي تم استدعاؤها واستردادها

٧,٣٢ ينبغي تحديد المنتجات التي تم استدعاؤها واستردادها، وتخزينها بشكل منفصل في منطقة آمنة حتى يتم اتخاذ قرار بشأن مصيرها. ويجب أن يتم اتخاذ القرار بأسرع وقت ممكن.

### البضائع التي تم إرجاعها

٧,٣٣ يجب أن يتم التخلص من المنتجات التي تم إرجاعها من السوق إلا في حال تم التأكد من أن جودتها ضمن المستوى المقبول. في مثل هذه الحالات، يمكن النظر في إعادة البيع أو إعادة وضع الملصقات، أو اتخاذ إجراءات بديلة فقط بعد أن يتم تقييمها بشكل دقيق من قبل قسم ضبط الجودة وفقاً لإجراءات مكتوبة. ينبغي أن تؤخذ طبيعة المنتج، وأي ظروف تخزين خاصة يتطلبها، وحالته، وتاريخه، والوقت الذي انقضى منذ إصداره في الاعتبار في هذا التقييم. وفي حال وجود أي شك فيما يتعلق بجودة المنتج، لا ينبغي اعتباره مناسباً لإعادة الإصدار أو إعادة الاستخدام. ويجب أن يتم تسجيل أي إجراء يتم اتخاذه بالشكل المناسب.

### الكواشف وأوساط الزراعة

٧,٣٤ يجب أن يكون هناك سجلات لاستلام وتخضير الكواشف وأوساط الزراعة.

٧,٣٥ الكواشف المحضرة في المختبر يجب أن يتم تحضيرها وفقاً لإجراءات مكتوبة وأن يتم وضع الملصقات عليها بشكل مناسب. ينبغي أن يبين الملصق مقدار التركيز وعامل المعايرة، والعمر الافتراضي للمنتج، والتاريخ الذي ينبغي فيها إجراء إعادة المعايرة، وظروف التخزين. ويجب أن يتم التوقيع على الملصق وتاريخه من قبل الشخص الذي قام بتحضير الكاشف.

٧,٣٦ ينبغي أن يتم تجريب الضوابط الإيجابية والسلبية على حدٍ سواء للتحقق من مدى ملاءمة أوساط الزراعة في كل مرة يتم فيها إعدادها واستخدامها. يجب أن يكون حجم اللقاح المستخدم في الضوابط الإيجابية مناسباً للحساسية المطلوبة.

## 4.9 cGMP on personal sanitation and hygiene program and the prevention of cross-contamination

The cGMP has clear expectations for hygiene and cleanliness. The Code of Federal Regulations (CFR) 211 states that:

- i. Personnel engaged in the manufacture, processing, packing, or holding of a drug product shall wear clean clothing appropriate for the duties they perform. Protective apparel, such as head, face, hand, and arm coverings, shall be worn as necessary to protect drug products from contamination.
- ii. Personnel shall practice good sanitation and health habits.
- iii. Only personnel authorized by supervisory personnel shall enter those areas of the buildings and facilities designated as limited-access areas.
- iv. Any person shown at any time (either by medical examination or supervisory observation) to have an apparent illness or open lesions that may adversely affect the safety or quality of drug products shall be excluded from direct contact with components, drug product containers, closures, in-process materials, and drug products until the condition is corrected or determined by competent medical personnel not to jeopardize the safety or quality of drug products.

The Code of Federal Regulations (CFR) is the codification of the general and permanent rules and regulations (sometimes called administrative law) published in the Federal Register by the executive departments and agencies of the federal government of the United States. The CFR is divided into 50 titles that represent broad areas subject to federal regulation.

All personnel shall be instructed to report to supervisory personnel any health conditions that may have an adverse effect on drug products.

In addition to the concern over process control, there is a personnel consideration as well. Proper hand washing technique is the most effective means to slow the spread of disease in any facilities. Review Box 4.5, which gives very specific guidelines on your personal hygiene, and expected of you to practise these guidelines accurately.

### Box 4.5. cGMP Guidelines on Personnel hygiene (Ch 8.2)

*8.2.1 Detailed hygiene programs 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 programs should be promoted by management and widely discussed during training sessions.*

*8.2.2 Every person entering the manufacturing areas should wear protective garments appropriate to the operation to be carried out (head gear, beard covers, overall with minimum number of pockets, or suitably designed, gloves, shoe covers, masks and safety goggles).*

*8.2.3 Operators in sterile areas must change prior to leaving the area, and this may be desirable for some other areas especially to minimize potential cross contamination.*

*8.2.4 In aseptic areas, personnel should wear sterilized single or two piece suits, gathered at the wrists and ankles and with high necks. Head gear must totally enclose hair of head and footwear should totally enclose the feet, and trousers bottom should be tucked inside the footwear.*

*8.2.5 The clothing and its quality should be appropriate for the process and the working area*

## ٤.٩ برنامج النظافة والعناية الشخصية في أسس التصنيع الجيد و منع حدوث التلوث المنتقل

تتضمن أسس التصنيع الجيد توقع اتواضحة فيما يتعلق بالصحة والنظافة. وينص قانون التشريعات الفيدرالية (CFR) رقم ٢١١ على مايلي:

i. يجب أن يقوم الأفراد العاملين في تصنيع، أو معالجة، أو تعبئة و تغليف منتج دوائي، أو التعامل معه بارتداء ملابس نظيفة تتناسب مع المهام التي يؤديها. ويجب ارتداء الملابس الواقية، مثل أغطية الرأس والوجه، واليدين، والذراعين، عند الضرورة لحماية المنتجات الدوائية من التلوث.

ii. يمارس الموظفون العادات الصحية الجيدة.

iii. يسمح فقط للموظفين الجوال لهم من قبل الموظف المشرف بدخول تلك المناطق من المباني والمرافق المُحصَّصة بصفتها مناطق محدودة الوصول.

iv. أي شخص يتبين في أي وقت (إما عن طريق الفحص الطبي أو الملاحظة الإشرافية) أنه يعاني من مرض ظاهر أو جروح مفتوحة يمكن أن تؤثر سلباً على سلامة أوجودة المنتجات الدوائية يجب إبعاده عن أي اتصال مباشر مع مكونات، وعبوات، وأغطية المنتج الدوائي، ومواد التصنيع، والمنتجات الدوائية حتى يتم تصحيح وضعها وعندما تشير الطواقم الطبية المختصة بأن حالته لا تعرض سلامة أوجودة المنتجات الدوائية للخطر. ويجب أن تصدر تعليمات إلى جميع الموظفين

قانون التشريعات الفيدرالية (CFR) هو تدوين

للقواعد العامة والدائمة والأنظمة (التي تسمى أحيانا

القانون الإداري) والتي تم نشرها في السجل الفدرالي من

قبل الإدارات والوكالات التنفيذية للحكومة الفيدرالية

لولايات المتحدة. وتنقسم إلى ٥٠ عنوان تمثل المجالات

الواسعة الخاضعة للتشريعات الفيدرالية.

بإبلاغ موظفي الإشراف عن أي ظرف صحي يمكن أن يكون له تأثير سلبي على المنتجات الدوائية. بالإضافة إلى الهواجس المتعلقة بشأن ضبط العمليات. يوجد هناك اعتبارات تتعلق بالموظفين أيضاً. حيث تعتبر تقنية غسل اليدين بشكل صحيح الوسيلة الأكثر فعالية للحد من انتشار الأمراض في أي مرفق. راجع الصندوق ٤.٥، والذي يبين مبادئ توجيهية مُحددة جدتتعلق بالنظافة الشخصية، ويتوقع منك أن تقوم بممارسة هذه المبادئ التوجيهية بدقة.

## الصندوق ٤.٥. المبادئ التوجيهية لأسس التصنيع الجيد والخاصة بنظافة الموظفين (الفصل ٨.٢)

٨.٢.١ ينبغي وضع برامج مفصلة للنظافة ومواءمتها مع الاحتياجات المختلفة داخل المصنع. وينبغي أن تشمل إجراءات المتعلقة بالصحة وممارسات النظافة الشخصية، وملابس الموظفين. وينبغي أن يتم فهم هذه الإجراءات واتباعها بطريقة صارمة جداً من قبل كل شخص يستوجب عمله الذهاب إلى مناطق الإنتاج والضببط. وينبغي تعزيز برامج النظافة من قبل الإدارة ومناقشتها على نطاق واسع من خلال عقد دورات تدريبية.

٨.٢.٢ يجب على كل شخص يدخل مناطق التصنيع إرتداء الملابس الواقية المناسبة للعملية التي يتعين الاضطلاع بها (غطاء رأس، أو غطاء للحية، أو غطاء لكامل الجسم فيها الحد الأدنى من عدد الجيوب، أو تصاميم مناسبة من القفازات، أو أغطية الأحذية، أو الأقنعة، أو النظارات الواقية).

٨.٢.٣ يجب أن يقوم المشغلون في المناطق الخاضعة للتعقيم بتغيير ملابسهم قبل مغادرة المنطقة. وقد يفضل القيام بهذا الأمر في بعض المناطق الأخرى، وذلك بشكل خاص للحد من حدوث التلوث الخلطي.

٨.٢.٤ في المناطق الخاضعة للتعقيم، يجب أن يرتدي الموظفون ملابس مكونة من قطعة واحدة أو اثنتين بحيث تكون ضيقة عند المعصمين والكاحلين، ولها رقاب عالية. ويجب أن يغطي غطاء الرأس الشعر تماماً، كما ويجب أن تغطي الأحذية القدمين تماماً. وينبغي دس أسفل السراويل داخل الأحذية.

٨.٢.٥ يجب أن تكون الملابس ونوعيتها مناسبة للعملية، ومنطقة العمل وأن يتم ارتداؤها بحيث

*and worn in such a way as to protect the product from contamination. Garments should regularly be changed, not worn outside the factory premises.*

*8.2.6 Direct contact should be avoided between the operator's hands and starting materials, intermediate and bulk products.*

*8.2.7 Hand washing and hygiene drying facilities should be conveniently available.*

*8.2.8 Wrist watches and jewellery other than a simple wedding ring should not be worn. Cosmetics which can shed particles should not be used.*

*8.2.9 Changing and washing should follow a clearly displayed written procedure.*

*8.2.10 Laundry must be available for washing garments used for sterile and other special products.*

*8.2.11 Eating, drinking, chewing or smoking, storage of foods, drinks, smoking materials, and plants in the production and storage area should be prohibited.*

*8.2.12 Personnel working in sterile area should be provided with clean sterilized protective garments 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 every working session. The use of disposable clothing may be necessary in certain circumstances.*

*8.2.13 Visitors 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 and they should be closely supervised.*

cGMP outlines how cross contamination may be avoided by taking appropriate technical (you will be practising these SOPs at the class and later at work) and organisational (validated SOPs) measures.

1. Carrying out production in dedicated and self-contained areas (which may be required for products such as penicillins, live vaccines, live bacterial preparations and certain other biological)
2. Conducting campaign production (separation in time) followed by appropriate cleaning in accordance with a validated cleaning procedure
3. Providing appropriately designed airlocks, pressure differentials and air supply and extraction systems
4. Minimising the risk of contamination caused by recirculation or re-entry of untreated or insufficiently treated air;
5. Wearing protective clothing where products or materials are handled
6. Using clearing and decontamination procedures of known effectiveness
7. Using a 'closed system' in production
8. Testing for residues
9. Using cleanliness status labels on equipment

تحدد أسس التصنيع الجيد كيف يمكن تجنب حصول التلوث الخلطي من خلال اتخاذ تدابير تقنية (سوف تقوم بممارسة إجراءات التشغيل القياسية SOPs هذه في الصف وبعد ذلك في العمل) وتدابير منظمة (إجراءات التشغيل القياسية SOPs التي تم التحقق منها).

- ١ - إجراء عملية الإنتاج في مناطق مخصصة ومكتفية ذاتياً (والتي قد تكون لازمة لإنتاج بعض المواد مثل البنسلين، واللقاحات الحية، والأعمال التحضيرية البكتيرية الحية، والمواد البيولوجية الأخرى).
- ٢ - القيام بحملات للإنتاج (تفصل بينها فترة زمنية) متبوعاً بعمليات التنظيف المناسبة وفقاً لإجراءات التنظيف التي تم التحقق من صلاحيتها.
- ٣ - توفير مغلق هوائي يتم تصميمه بشكل مناسب، وأنظمة فرق الضغط، وأنظمة تزويد الهواء وأنظمة الاستخلاص.
- ٤ - الحد من مخاطر التلوث الناجمة عن إعادة تدوير أو إعادة دخول الهواء غير المعالج أو الذي لم تتم معالجته بالقدر الكافي.
- ٥ - ارتداء الملابس الواقية أينما تم التعامل مع المنتجات أو المواد.
- ٦ - استخدام إجراءات التنظيف وإزالة الملوثات المعروفة بفعاليتها.
- ٧ - استخدام «الأنظمة المغلقة» في الإنتاج.
- ٨ - فحص وجود المخلفات والبقايا.
- ٩ - وضع الملصقات التي تشير إلى النظافة والتعقيم على المعدات.

تعمل القطعة الخارجية التي تغطي الملابس على حماية المنتج من التلوث. ويجب أن يتم تغيير الملابس بانتظام، وأن لا يتم ارتداؤها خارج مباني المصنع.

٨.٢.٦ ينبغي تجنب حدوث تلامس مباشر بين يدي المشغل، والمواد الأولية أو المنتجات الوسيطة، أو المنتجات السائبة.

٨.٢.٧ ينبغي أن تكون أماكن غسل اليدين وجفيفهما متاحة بسهولة.

٨.٢.٨ ينبغي عدم ارتداء ساعات المعصم و الجوهرة الأخرى باستثناء خاتم الزواج البسيط. يجب عدم استخدام مستحضرات التجميل التي يمكن أن تتسبب في انتشار الجسيمات.

٨.٢.٩ ينبغي أن تتبع آلية تغيير الملابس والغسل إجراءات مكتوبة يتم عرضها بشكل واضح.

٨.٢.١٠ يجب أن تكون غسالات الملابس متوفرة لغسل الملابس المستخدمة في إنتاج المنتجات المعقمة وغيرها من المنتجات الخاصة.

٨.٢.١١ ينبغي أن يتم منع الأكل، والشرب، والتدخين، والمضغ، وتخزين الأطعمة، والمشروبات، و مواد التدخين والنباتات في منطقة الإنتاج والتخزين.

٨.٢.١٢ ينبغي تزويد العاملين في المنطقة الخاضعة للتعقيم بالملابس الواقية النظيفة والمعقمة في كل دورة عمل. أومرة في اليوم على الأقل إذا كان رصد النتائج يسمح القيام بذلك. يجب تعقيم القفازات بانتظام أثناء التصنيع. ويجب تغيير الأقنعة والقفازات في كل دورة عمل على الأقل. قديكون استخدام ملابس التي يمكن التخلص منها كل مرة ضرورياً ضمن ظروف معينة.

٨.٢.١٣ يفضل عدم أخذ الزوار أو الأفراد غير المدربين إلى مناطق الإنتاج وضبط الجودة. وإذا كان لا بد من ذلك، ينبغي أن يتم إعطاء المعلومات مسبقاً ولاسيما فيما يتعلق بالنظافة الشخصية والملابس الواقية المطلوبة، وأن يتم الإشراف عليهم ومتابعتهم عن كثب.



### Learning activities

1. In groups, review the cGMP Guidelines and carry out a 10 minute of presentation to the rest of your calls on the quality standards for Packaging, Handling and Storing.
2. Also, review the Glossary and Abbreviations in the Pharmaceutical Manufacturing which are essential for a Manufacturing Production Technician (Refer to **Annex One**).



### Test yourself

1. What is the relevance of cGMP for Pharmaceutical Industry?
2. What is the purpose and nature of SOPs?
3. Distinguish between Quality Management, Quality Control and Quality Assurance.
4. Analyse the cGMP requirements for Premises and Equipment and compare them with your site visit to the pharmaceutical manufacturing facility.



### Time to think!!

What can JFDA do if the manufacturing company does not comply with the AUPAM cGMP regulations? Find out the actual information and report to the class.



### الأنشطة التعليمية

- 1- ضمن مجموعات. قم بمراجعة المبادئ التوجيهية لأسس التصنيع الجيدو تنفيذ عرض مدته ١٠ دقائق يتناول بقية هذه المبادئ الخاصة بمعايير جودة التغليف، والتعامل مع المنتجات، والتخزين.
- 2- أيضا، انظر في قائمة المصطلحات والاختصارات في الصناعة الدوائية التي تعتبر ضرورية لفني الإنتاج التصنيعي (انظر الملحق الأول).



### اختبر نفسك

- 1- ما أهمية أسس التصنيع الجيدفي الصناعة الدوائية؟
- 2- ما هي طبيعة إجراءات التشغيل القياسية SOPs وما الغرض منها؟
- 3- ميز بين إدارة الجودة وضبط الجودة تأكيد الجودة.
- 4- قم بتحليل متطلبات أسس التصنيع الجيدالخاصة بالمباني والمعدات و قم بمقارنتها مع ما تراه من خلال زيارة الموقع الذي قمت به إلى منشأة تصنيع الأدوية.



### حان وقت التفكير!

ماذا يمكن أن تفعل مؤسسة الغذاء والدواء الأردنية JFDA في حال لم تلتزم الشركة الصانعة بتشريعات أسس التصنيع الجيد للاخذ العربي لمنتجي الأدوية AUPAM؟  
قم بالبحث عن المعلومات الفعلية و اشرحها لزملائك في الصف.

## Unit 5

# Documentation and Records Under cGMP



### Learning outcomes

By the end of this unit, you will:

1. Describe what a document is and types of documentation in the Pharmaceutical Industry.
2. Define and interpret Standard Operating Procedures (SOPs).
3. Explain the content of Site Master Files and Master Manufacturing Files.

### 5.1 Introduction

The basic rule in any manufacturing process requires that proper documentation and recording must be done so that the manufacturer knows what has been produced in the past and what they are doing currently.

As we know from experience, documentation helps in keeping records of the past and planning the future. Documentation also enhances the visibility of quality assurance programme.

Documentation is the key to GMP compliance and ensures traceability of all development, manufacturing, and testing activities.

There are two primary types of documentation used to manage and record GMP compliance:

- **Instructions** (directions, requirements); and,
- **Records/reports.**

The cGMP demands that suitable controls should be implemented to ensure the accuracy, integrity, availability and legibility of documents. The management of each operational site is required

to define responsibility for origination, distribution, maintenance, change control, and archiving of all cGMP documentation and records within that department or unit.

Let us now understand the meaning of Documentation as understood by cGMP in the pharmaceutical industry.

### 5.2 What is documentation?

“Documentation means any records- written, electronic or automated- that provide information describing, defining, specifying, reporting, certifying, or auditing a manufacture’s FDA regulatory activities requirements, or validations” (USFDA)

In other words, **Document** is a piece of written, typed, printed or electronic matter that provides information or evidence.

#### 5.2.1 Importance of documentation

Documentation in the pharmaceutical industry is part of the overall quality assurance system.

Some of the key benefits of clear and well recorded documentation are listed below:

- i. Good documentation is essential part of a quality assurance system and related to all aspects of compliance to cGMP.
- ii. It defines the specifications for all materials and methods of manufacture and control



## إدارة الوثائق والسجلات الخاصة بأسس التصنيع الجيد



### المخرجات التعليمية

المتعلقة بأصل، وتوزيع، وصيانة، وضبط تغيير، وأرشفة جميع وثائق وسجلات أسس التصنيع الجيد داخل هذا القسم أو الوحدة. دعونا الآن نفهم معنى التوثيق من خلال مبادئ أسس التصنيع الجيد.

1. وصف ما هي الوثيقة وأنواع الوثائق في الصناعة الدوائية.
2. التعرف على إجراءات التشغيل القياسية (SOPs) وتفسيرها.
3. شرح محتوى ملفات الموقع الرئيسية وملفات التصنيع الرئيسية.

### ٥,١ مقدمة

تتطلب القاعدة الأساسية في أي عملية تصنيع التوثيق والتسجيل بشكل صحيح بحيث يعلم المصنع ما تم إنتاجه في السابق وما الذي يقومون به حالياً.

وكما نعلم من خبراتنا، تساعد عملية التوثيق في حفظ سجلات الماضي والتخطيط للمستقبل. كما يعزز التوثيق أيضاً وضوح برنامج تأكيد الجودة.

يعتبر التوثيق مفتاح الإمتثال لمبادئ أسس التصنيع الجيد، بالإضافة إلى أنه يضمن إمكانية تتبع جميع الأنشطة التطويرية، والتصنيعية، والاختبارية.

يوجد هناك نوعان من الوثائق الأساسية المستخدمة لإدارة وتسجيل الامتثال لمبادئ أسس التصنيع الجيد:

- التعليمات (الإرشادات، والمتطلبات).
- السجلات / التقارير.

وتتطلب أسس التصنيع الجيد أن يكون هناك ضوابط مناسبة يتم تنفيذها لضمان دقة، ونزاهة، وتوافر، ووضوح الوثائق. إن إدارة كل موقع تشغيلي أمر ضروري لتحديد المسؤولية

### ٥,٢ ما هو التوثيق؟

تعرف منظمة الغذاء والدواء الأمريكية «USFDA» «التوثيق» كما يلي: «التوثيق هو عبارة عن جميع السجلات - المكتوبة، أو الإلكترونية، أو الآلية - التي توفر المعلومات التي تصف، أو تعرف، أو تحدد، أو تبلغ، أو تصادق. أو تفحص متطلبات أو تصديقات الأنشطة التنظيمية لمؤسسة الغذاء والدواء لصناعة ما». بعبارة أخرى، فإن الوثيقة هي عبارة عن قطعة مكتوبة، أو مطبوعة، أو مكتوبة على الآلة الطابعة، أو أمر إلكتروني يوفر معلومات أو أدلة.

### ٥,٢,١ أهمية التوثيق

الوثائق في مجال الصناعات الدوائية هي جزء من نظام تأكيد الجودة الشاملة.

وفيما يلي نسرده بعضاً من الفوائد الرئيسية للتوثيق الواضح والتسجيل بشكل جيد:

- أ. التوثيق الجيد هو جزء أساسي من نظام ضمان الجودة ويرتبط بجميع جوانب المطابقة إلى أسس التصنيع الجيد.
- ب. يحدد مواصفات جميع المواد وطرق التصنيع والضبط.

- iii. It ensures that all personnel concerned with manufacture know what to do, how to do, when to do and so on.
- iv. It ensures that authorised persons have all the required information necessary to decide whether or not to release a batch of a drug for sale or distribution.
- v. It provides an audit trail that will permit enquiry, if needed, for any suspected defective batch.

### Box 5.1 Documentation requirements by cGMP

*Site Master File: A document describing the GMP related activities of the manufacturer.*

*Instructions (directions, or requirements) type:*

*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.*

*Manufacturing Formulae, Processing, Packaging and Testing Instructions:*

*Provide detail all the starting materials, equipment and computerized systems (if any) to be used and specify all processing, packaging, sampling and testing instructions. In-process controls and process analytical technologies to be employed should be specified where relevant, together with acceptance criteria.*

*Procedures: (Otherwise known as Standard Operating Procedures, or SOPs), give directions for performing certain operations.*

*Protocols: Give instructions for performing and recording certain discreet operations.*

*Technical Agreements: Are agreed between contract givers and acceptors for outsourced activities.*

*Record/Report type:*

*Records: Provide evidence of various actions taken to*

*demonstrate compliance with instructions, e.g. activities, events, investigations, and in the case of manufactured batches a history of each batch of product, including its distribution. Records include the raw data which is used to generate other records. For electronic records regulated users should define which data are to be used as raw data. At least, all data on which quality decisions are based should be defined as raw data.*

*Certificates of Analysis: Provide a summary of testing results on samples of products or materials<sup>1</sup> together with the evaluation for compliance to a stated specification.*

*Reports: Document the conduct of particular exercises, projects or investigations, together with results, conclusions and recommendations.*

### 5.2.2 Generation and control of documentation

**Generation and control of documentation is another critical area that requires utmost care and planning. cGMP outlines very specific guidelines how to generate and control various documentation within the manufacturing processes.**

#### Box 5.2: cGMP guidelines on generation, control (Ch 10.1)

*10.1 All types of document should be defined and adhered to. The requirements apply equally to all forms of document media types. Complex systems need to be understood, well documented, validated, and adequate controls should be in place. Many documents (instructions and/or records) may exist in hybrid forms, i.e. some elements as electronic and others as paper based. Relationships and control measures for master documents, official copies, data handling and records need to be stated for both hybrid and homogenous systems.*

*Appropriate controls for electronic documents such as templates, forms, and master documents should be implemented. Appropriate controls should be in place to ensure the integrity of the record throughout the retention period.*

iii. يضمن أن يكون جميع الموظفين المعيّنين بالتصنيع على علم بما يجب القيام به، وكيفية القيام به، وكيف يتم القيام به.. إلخ.

iv. يضمن أن يكون لدى جميع الأشخاص الخوّلين جميع المعلومات المطلوبة اللازمة ليقرروا فيما إذا كان يجب إفراج التشغيل من الدواء للبيع أو التوزيع.

v. يوفر مراجعة وتدقيق بحيث يتيح التحقق، إذا لزم الأمر، من أي تشغيل معيبة مشتبه بها.

## الصندوق ٥.١

### متطلبات التوثيق في أسس التصنيع الجيد

ملف الموقع الرئيسي: وثيقة تصف الأنشطة المتعلقة بأسس التصنيع الجيد للشركة المُصنعة.

التعليمات (الأجَاهات، أو المتطلبات):

المواصفات التي تصف بالتفصيل المتطلبات التي يجب أن يتوافق معها المنتج أو المواد التي تم استخدامها أو التي تم الحصول عليها أثناء التصنيع، وهي تستخدم كأساس لتقييم الجودة.

توليفة التصنيع، تعليمات المعالجة، والتغليف، والفحص: تقدم تفاصيل عن المواد الأولية والمعدات والنظم الآلية

(إن وجدت) التي سيتم استخدامها وتحدد كافة تعليمات المعالجة، والتغليف، وأخذ العينات، والفحص. ينبغي تحديد سبل الرقابة أثناء التصنيع، والتقنيات التحليلية في العملية لاستخدامها عند الحاجة، إلى جانب معايير القبول.

الإجراءات: (المعروفة باسم إجراءات التشغيل القياسية، أو SOPs) وهي التي تعطي التوجيهات لتنفيذ بعض العمليات.

البروتوكولات: تقدم التعليمات اللازمة لتأدية وتسجيل بعض العمليات السرية.

الاتفاقيات الفنية: يتم الاتفاق بين مقدمي العقد والذين يقبلون به للإستعانة بأنشطة ذات مصادر خارجية.

نوع السجل/ التقرير:

السجلات: تقدم أدلة على مختلف الإجراءات المتخذة لإثبات

الامتثال للتعليمات، على سبيل المثال الأنشطة، والفعاليات، والتحقيقات، وفي حالة التشغيلات المُصنعة فإنها توضح تاريخ كل تشغيل من المنتج، بما في ذلك توزيعها. وتشمل السجلات البيانات الأولية التي تستخدم لاستحداث سجلات أخرى. وبالنسبة للسجلات الإلكترونية، يجب على المستخدمين المنتظمين تحديد البيانات التي ينبغي استخدامها كبيانات أولية. على الأقل، يجب تحديد جميع البيانات التي تستند إلى قرارات نوعية كبيانات أولية.

شهادات التحليل: تقدم ملخصاً لنتائج الاختبارات والفحوصات التي تم إجراؤها على عينات من المنتجات أو المواد مع تقييم المطابقة للمواصفات القياسية.

التقارير: توثق إجراء تمارين معينة، أو مشاريع، أو تحقيقات، إلى جانب النتائج، والاستنتاجات، والتوصيات.

## ٥.٢.٢

### استحداث التوثيق وضبطه

إن عملية استحداث التوثيق وضبطه هو مجال دقيق آخر يتطلب أقصى قدر من الرعاية والتخطيط. تعمل أسس التصنيع الجيد على تحديد مبادئ توجيهية مقيدة جداً تتعلق بكيفية استحداث وضبط الوثائق المختلفة في عمليات التصنيع.

## الصندوق ٥.٢

### المبادئ التوجيهية لأسس التصنيع الجيد المتعلقة باستحداث وضبط الوثائق (الفصل ١٠.١)

١٠.١ ينبغي تحديد جميع أنواع الوثائق والالتزام بها. تنطبق الشروط على جميع أشكال أنواع الوثائق. تحتاج الأنظمة المعقدة أن يتم فهمها، وتوثيقها بشكل جيد. والتحقق من صحتها، ويجب أن تكون الضوابط كافية، يمكن وجود العديد من الوثائق (التعليمات و/ أو السجلات) بشكلٍ مختلط. حيث تكون بعض العناصر بشكلٍ إلكتروني في حين يكون البعض الآخر ورقياً. ينبغي أن تتم الإشارة إلى العلاقات وتدابير الضبط للوثائق الرئيسية، والنسخ الرسمية، ونتائج معالجة البيانات، والسجلات في النظامين المتجانس والمختلط على حدٍ سواء.

ينبغي تنفيذ الضوابط المناسبة للوثائق الإلكترونية مثل القوالب، والنماذج، والوثائق الرئيسية. ويجب وضع الضوابط المناسبة لضمان سلامة السجل لأطول فترة من الاحتفاظ.

10.2 Documents should be designed, prepared, reviewed, and distributed with care. They should comply with the relevant parts of Product Specification Files, Manufacturing and Marketing Authorization dossiers, as appropriate. The reproduction of working documents from master documents should not allow any error to be introduced through the reproduction process.

10.3 Documents containing instructions should be approved, signed and dated by appropriate and authorized persons. Documents should have unambiguous contents and be uniquely identifiable. The effective date should be defined.

10.4 Documents containing instructions should be laid out in an orderly fashion and be easy to check. The style and language of documents should fit with their intended use. Standard Operating Procedures, Work Instructions and Methods should be written in an imperative mandatory style.

10.5 Documents within the Quality Management System should be regularly reviewed and kept up-to-date.

4.6 Documents should not be hand-written; although, where documents require the entry of data, sufficient space should be provided for such entries.

### 5.2.3 Storage and retrieval of the Documents

All documents related to the manufacturing process should be stored in the department in such a manner that their retrieval is easy and timely.

- A comprehensive list of all documents (in a scientific manner) should be made with the following details:
  - The name of the document
  - Location of availability
  - Person to be contacted for retrieval
- Any document on demand, if available, should be made to the demanding authority in a reasonable period of time.

- Completed Batch Production and Control Record (BPCR) must be kept under lock and under the control of QA.
- Retrieval of any Master Production and Control Record (MPCR) and other important confidential documents should be only on appropriate authorization from QA.

## 5.3 Standard Operating Procedures (SOPs)

The standardised documentation processes and procedures in the Pharmaceutical Manufacturing facilities are known as Standard Operating Procedures (SOPs).

SOPs are an integral part of QA and QC and let us now briefly study various aspects of SOPs.

The **purpose** of SOPs is to describe the performance of a controlled process. You will recognise later, when you begin your work, that most of the processes in a pharmaceutical facility are routine or repetitive activities.

A SOP is a compulsory instruction. SOP must contain step by step instructions that an employee must refer in daily work to complete various tasks more reliably and consistently. SOP makes clear about the following:

- **What is the objective of SOP (Purpose)**
- **What are applicability and use of SOP (Scope)?**
- **Who will perform tasks (Responsibility)**
- **Who will ensure implementation of procedure (Accountability)**
- **How tasks will be performed (Procedure)**

- يجب وضع قفل على سجل الضبط واستكمال نتاج التشغيلية (BPCR) وأن يبقى تحت سيطرة قسم تأكيد الجودة QA.
- يمكن استرجاع سجل الضبط والإنتاج الرئيسي (MPCR) والوثائق السرية الهامة الأخرى فقط بعد الحصول على تصريح مناسب من قبل قسم تأكيد الجودة QA.

## ٥,٣ إجراءات التشغيل القياسية (SOPs)

تعرف عمليات التوثيق والإجراءات الموحدة في مرافق إنتاج الأدوية بـ إجراءات التشغيل القياسية (SOPs). وإجراءات التشغيل القياسية (SOPs) هي جزء لا يتجزأ من تأكيد الجودة وضبط الجودة. دعونا الآن ندرس بشكل مختصر مختلف جوانب إجراءات التشغيل القياسية (SOPs).

إن الهدف من إجراءات التشغيل القياسية (SOPs) هو وصف أداء أي عملية يتم ضبطها. وسوف تعرف في وقت لاحق. عندما تبدأ عملك. أن معظم العمليات في المنشأة الصيدلانية هي عبارة عن أنشطة روتينية أو متكررة. إجراءات التشغيل القياسية (SOPs) هي إجراءات إلزامية.

يجب أن تحتوي إجراءات التشغيل القياسية (SOPs) على التعليمات - خطوة بخطوة - والتي يجب أن يرجع الموظف إليها في العمل اليومي لإجراز المهام المختلفة بشكل موثوق وثابت. وتوضح إجراءات التشغيل القياسية (SOPs) ما يلي:

ما هو الهدف من إجراءات التشغيل القياسية (SOPs) (الغرض)؟

ما هو تطبيق واستخدام إجراءات التشغيل القياسية (SOPs) (النطاق)؟

من هو الشخص الذي سيقوم بتأدية المهام (المسؤولية)؟

من هو الشخص المعني بضمان تنفيذ المهام (المساءلة)؟

كيف سيتم تنفيذ المهام (الإجراء)؟

١٠,٢ ينبغي تصميم الوثائق، وإعدادها، ومراجعتها، وتوزيعها بعناية. وينبغي أيضاً أن تتوافق الوثائق مع الأجزاء ذات الصلة من ملفات مواصفات المنتج وملفات ترخيص التصنيع والتسويق. حسب الحاجة. ويجب أن لا تسمح إعادة إنتاج وثائق العمل من الوثائق الرئيسية حدوث أي خطأ خلال عملية الإنتاج.

١٠,٣ يجب الموافقة على الوثائق التي تحتوي على التعليمات، وتوقيعها، وتاريخها من قبل الأشخاص المناسبين والمحولين. وينبغي أن تكون محتويات الوثائق واضحة لا لبس فيها، وأن يتم تحديثها بشكلٍ فريد. وينبغي تحديث التاريخ الفعال أيضاً.

١٠,٤ ينبغي وضع الوثائق التي تحتوي على التعليمات بطريقة منظمة بحيث يسهل التحقق منها. ويجب أن يتلاءم الأسلوب واللغة المستخدمة لكتابة الوثائق مع الاستخدام المقصود منها. وينبغي أن تكون إجراءات التشغيل القياسية، وتعليمات العمل وأساليبه مكتوبة بأسلوب إلزامي حتمي.

١٠,٥ يجب إجراء مراجعة منتظمة للوثائق الموجودة ضمن نظام إدارة الجودة وتحديثها دائماً.

١٠,٦ يجب أن لا تتم كتابة الوثائق بخط اليد. إلا أنه عندما تتطلب الوثائق إدخال البيانات، ينبغي توفير مساحة كافية لمثل هذه الإدخالات.

## ٥,٢,٣ تخزين واسترجاع الوثائق

يجب أن يتم تخزين جميع الوثائق المتعلقة بعملية التصنيع في القسم بطريقة تجعل من السهل استرجاعها في الوقت المناسب.

▪ يجب أن يكون هناك قائمة شاملة لجميع الوثائق (بطريقة علمية) مع ذكر التفاصيل التالية:

▪ اسم المستند

▪ مكان وجوده

▪ الشخص الذي يمكن الاتصال به لاسترجاعها

▪ أي وثيقة يمكن أن تطلب، إن وجدت. ينبغي أن تحصل عليها الجهة المسؤولة عن طلبها في فترة معقولة من الزمن.

Procedures are not an end in themselves. They do not guarantee good performance or results. More important are well-designed systems and processes, qualified employees, and a motivating company culture. Procedures support process, people, and environment but do not create PROCESSES, QUALIFIED PEOPLE, OR A GOOD WORKING ENVIRONMENT.

### Format of a standard operating procedure (SOP)

Name of the Department _____ page _____ of _____
SOP Number _____ Title _____  Revision No. _____  Written by: _____ Edited by: _____  Authorization Signature: _____ Department: _____ Date: _____  Effective Date: _____ Revisions _____
<b>PURPOSE:</b> Why: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Why is this procedure written?</li> <li>• Why is it being performed?</li> </ul>
<b>SCOPE:</b> When: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Indicate when this procedure needs to be performed.</li> </ul> Where: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Indicate where this procedure applies.</li> </ul>
<b>RESPONSIBILITY:</b> Who: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Who performs the procedure</li> <li>• Who is responsible to see that it is being performed correctly</li> </ul>
<b>Material and Equipment</b> What: <ul style="list-style-type: none"> <li>• What is needed to perform the test? The list should be comprehensive</li> </ul>

إن الإجراءات ليست غاية في حد ذاتها. فهي لا تضمن الأداء الجيد أو النتائج. وإن الأهم من ذلك هي الأنظمة والعمليات المُصممة تصميماً جيداً، والموظفين المؤهلين، وثقافة الشركة التحفيزية. تدعم الإجراءات العملية، والأفراد، والبيئة - إلا أنها لا تخلق العمليات - الأشخاص المؤهلين، أو البيئة الجيدة للعمل.  
نموذج طرق العمل القياسية (SOP)

## نموذج طرق العمل القياسية (SOP)

اسم القسم _____ الصفحة _____ من _____
رقم إجراءات التشغيل القياسية (SOP) _____ العنوان _____ رقم المراجعة _____ تمت كتابتها بواسطة: _____ تم تحريرها بواسطة _____ التوقيع _____ الجهة المسؤولة _____ القسم _____ التاريخ _____ تاريخ السريان _____ المراجعات _____
الغرض لماذا: لماذا تم كتابة هذا الإجراء؟ لماذا يتم القيام بذلك؟
النطاق: متى: * اذكر متى يجب القيام بهذا الإجراء. أين: * اذكر أين يمكن تطبيق هذا الإجراء.
المسؤولية: من: * من الذي ينفذ الإجراء * من هو المسؤول عن متابعة كيفية تنفيذ ذلك بشكل صحيح
المواد والمعدات ماذا: * ما هو مطلوب لأداء الاختبار؟ القائمة يجب أن تكون شاملة.

## 5.4 Documentation pyramid

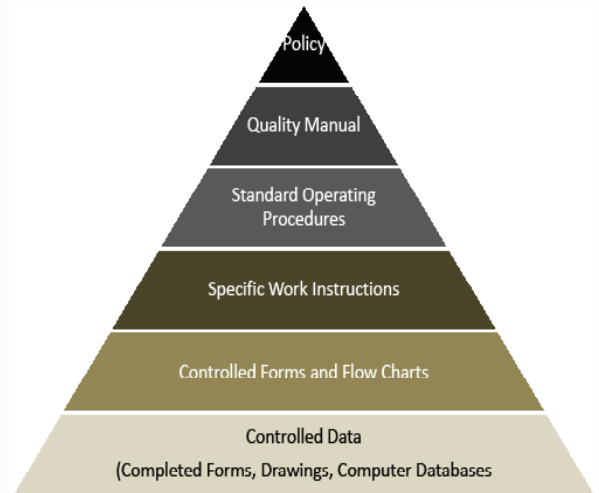
You will find that essentially there are two types of SOPs:

- a. Administrative; and,
- b. Technical

**Administrative SOPs** cover permission and access control to specific data or areas of the facility. While **technical SOPs** cover, for instance, the operations or procedures being performed by a technician on a tablet compression machine.

The applicability of SOPs in the pharmaceutical manufacturing processes can be identified as the following:

1. To provide people with all the safety, health, environmental and operational information necessary to perform a job properly. Placing value only on production while ignoring safety, health and environment is costly in the long run. It is better to train employees in all aspects of doing a job than to face accidents, fines and litigation later.
2. To ensure that production operations are performed consistently to maintain quality control of processes and products. Consumers, from individuals to companies, want products of consistent quality and specifications. SOPs specify job steps that help standardize products and therefore quality.
3. To ensure that processes continue uninterrupted and are completed on a prescribed schedule. By following SOPs, the manufacturer help ensure against process shut-downs caused by equipment failure or other facility damage.
4. To ensure that no failures occur in manufacturing and other processes that would harm anyone in the surrounding community. Following health and environmental steps in SOPs ensures against spills and emissions that threaten plant neighbours and create community outrage.
5. To ensure that approved procedures are followed in compliance with company and government regulations. Well-written SOPs help ensure that government regulations are satisfied. They also demonstrate a company's good-faith intention to operate properly. Failure to write and use good SOPs only signals government regulators that your company is not serious about compliance.
6. To serve as a training document for teaching users about the process for which the SOP was written. SOPs can be used as the basis for providing standardized training for employees who are new to a particular job and for those who need re-training.
7. To serve as a checklist for co-workers who observe job performance to reinforce proper performance. The process of actively caring about fellow workers involves one worker coaching another in all aspects of proper job performance. When the proper procedures are outlined in a good SOP, any co-worker can coach another to help improve work skills.

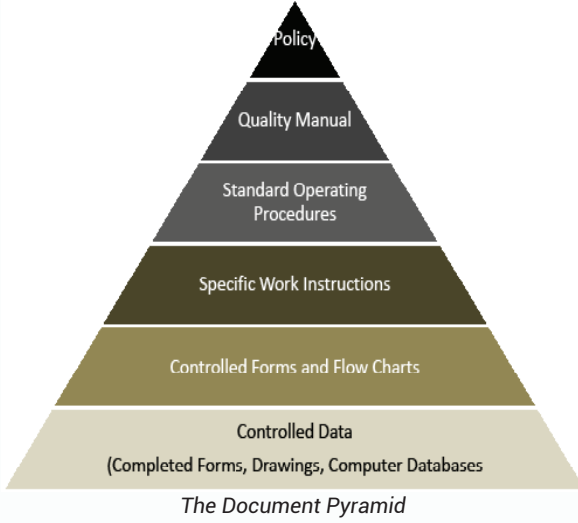


*The Document Pyramid*



## ٥.٤ هرم الوثائق

التشغيل القياسية (SOPs) يضمن عدم حدوث التسريبات والإنبعاثات التي تهدد النباتات في الجوار وتؤدي إلى غضب المجتمع.



سوف نجد أن هناك أساساً نوعين من إجراءات التشغيل القياسية (SOPs):

أ. إدارية:

ب. فنية

تغطي إجراءات التشغيل القياسية (SOPs) الإدارية

التصاريح وإجراءات التحكم في الوصول إلى بيانات محددة أو مناطق المرفق. بينما تغطي إجراءات التشغيل القياسية (SOPs) الفنية على سبيل المثال. العمليات أو الإجراءات التي يتم تنفيذها بواسطة فني على آلة كبس الأفراس.

يمكن تحديد إمكانية تطبيق إجراءات التشغيل القياسية (SOPs) في عمليات الصناعة الدوائية على النحو التالي:

1. تزويد الناس بجميع معلومات السلامة، والصحة، والمعلومات البيئية، والتشغيلية اللازمة لأداء الوظيفة بشكل صحيح. إن وضع القيمة على الإنتاج فقط، مع تجاهل جوانب السلامة والصحة والبيئة أمر مكلف على المدى الطويل. فمن الأفضل تدريب الموظفين على جميع جوانب العمل لمواجهة الحوادث، والغرامات، والمقاضاة في وقت لاحق.
2. التأكد من أن عمليات الإنتاج تجري باستمرار للحفاظ على ضبط جودة العمليات والمنتجات. يرغب المستهلكون من الأفراد إلى الشركات، في الحصول على منتجات ذات جودة ومواصفات ثابتة. وتحدد إجراءات التشغيل القياسية (SOPs) الخطوات المهمة التي تساعد على توحيد المنتجات، وبالتالي الخروج بنفس الجودة.
3. التأكد من أن العمليات تستمر دون انقطاع ويتم استكمالها على جدول زمني محدد. من خلال اتباع إجراءات التشغيل القياسية (SOPs)، تساعد الشركة المصنعة على ضمان منع التوقف الناجم عن تعطل المعدات أو غيرها من الأضرار في المرفق.
4. التأكد من عدم حدوث أي فشل في التصنيع والعمليات الأخرى التي من شأنها أن تضر أي شخص في المجتمع المحيط. إن اتباع الخطوات الصحية والبيئية في إجراءات
5. التأكد من اتباع الإجراءات المعتمدة في الامتثال لشروط الشركة والحكومة. تساعد إجراءات التشغيل القياسية (SOPs) المكتوبة جيداً على ضمان تنفيذ الشروط الحكومية. كما أنها تثبت حسن نية الشركة في العمل بشكل صحيح. إن الفشل في كتابة واستخدام إجراءات التشغيل القياسية (SOPs) بمستوى جيد يوحى للمشرفين الحكوميين فقط بأن الشركة ليست جادة بشأن الامتثال.
6. لتكون بمثابة وثيقة تدريبية لتعليم المستخدمين العملية التي تمت كتابة إجراءات التشغيل القياسية (SOPs) لها. يمكن استخدام إجراءات التشغيل القياسية (SOPs) كأساس لتوفير التدريب الموحد للموظفين الجدد في وظيفة معينة وبالنسبة لأولئك الذين يحتاجون إلى إعادة التدريب.
7. لتكون بمثابة قائمة مرجعية للزملاء في العمل المعنيون بمراقبة الأداء الوظيفي لتعزيز الأداء السليم. إن العملية الفعالة للزملاء العمل تتضمن تدريب عامل للأخر على جميع جوانب الأداء الوظيفي السليم. عندما تتم الإشارة إلى الإجراءات المناسبة في إجراءات التشغيل القياسية (SOPs) بشكل جيد. يمكن لأي زميل تدريب زميل آخر للمساعدة في تحسين مهارات العمل.

8. To serve as a checklist for auditors. Auditing job performance is a process similar to observation mentioned in the previous item only it usually involves record keeping. SOPs should serve as a strong basis when detailed audit checklists are developed.
9. To serve as an historical record of the how, why and when of steps in an existing process so there is a factual basis for revising those steps when a process or equipment are changed. As people move from job to job within and between companies, unwritten knowledge and skills disappear from the workplace. Properly maintained written SOPs can chronicle the best knowledge that can serve new workers when older ones move on.
10. To serve as an explanation of steps in a process so they can be reviewed in accident investigations. Although accidents are unfortunate, view them as opportunities to learn how to improve conditions. A good SOP gives us a basis from which to being investigating accidents.

## 5.5 The importance of having a coding, security and confidentiality for sops & records

The SOPs and records generated by a pharmaceutical company are internal documents for consumption within the organization. Coding helps in maintaining an oversight over all the documents and provides easy accessibility. The coding system used for documents usually has two sets of codes; a document code, to identify the particular document and a revision code, to ascertain the revision status. For example, all documents (SOPs and records) relating to personnel can be coded by an alpha numeric code like PR014v01, where PR014 refers to the personnel and v01 refers to the version. Any

further modification to the document shall be noted through the change in the version.

The SOPs and records of a pharmaceutical organization should never leave the company. It is essential that there is full reconciliation of each piece of document. Archiving of documents should be done in such a manner that access to them should be controlled and authorized personnel, explicitly mentioned should be allowed to access them. Archives should have secured access, there must be document withdrawal and return log that should be updated as and when there is movement. Off-site back-up system should be created and there must be a disaster recovery system in place. Further, records that are maintained under 21 CFR Part 11 of the FDA, strict provision should be ensured to;

- Limiting access to authorised individuals
- Using operational system checks
- Using authority checks
- Determine that persons who develop, maintain, or use electronic systems have the education, training, and experience to perform their assigned tasks
- Establishment of and adherence to written policies that hold individuals accountable for actions initiated under their electronic signatures
- Ensure appropriate controls over systems documentation
- Controls for open systems corresponding to controls for closed systems
- Requirements related to electronic signatures

## 5.6 Good documentation practices

Good documentation is essential and therefore, care must be taken to ensure good practices of documentation. The documents should contain all essential information including authorised

8. لتكون بمثابة قائمة مرجعية للمدققين. إن أداء وظيفة التدقيق هي عملية تشبيهة بعملية المشاهدة المذكورة في البند السابق إلا أنها تنطوي عادة على حفظ السجلات. يجب أن تكون إجراءات التشغيل القياسية (SOPS) بمثابة أساس قوي عند وضع قوائم مفصلة للتدقيق.

9. لتكون بمثابة سجل تاريخي لـ «كيف ولماذا ومتى» تتم الخطوات في العملية الحالية وبالتالي يصبح هناك أساس واقعي لمراجعة تلك الخطوات عندما يتم تغيير العملية أو المعدات. ومع انتقال الناس من وظيفة إلى أخرى داخل الشركات وبينها، تختفي المعارف والمهارات غير المكتوبة من مكان العمل. تحمي إجراءات التشغيل القياسية (SOPS) المكتوبة بشكل مناسب أفضل المعارف التي يمكن أن تخدم العاملين الجدد عندما ينتقل القدامى من وظائفهم.

10. لتكون بمثابة شرح للخطوات التي تتم أثناء التصنيع بحيث يمكن مراجعتها في التحقيقات بالحوادث. على الرغم من أن الحوادث مؤسفة، انظر إليها كفرص لتعلم كيفية تحسين الظروف. تقدم إجراءات التشغيل القياسية (SOPS) الجيدة لنا الأساس الذي يجري الاعتماد عليه في التحقيق بالحوادث.

## 5.5 أهمية وجود نظام

### لترميز والأمن والسرية لإجراءات التشغيل القياسية (SOPS) والسجلات

إن إجراءات التشغيل القياسية (SOPS) والسجلات التي تم استحداثها من قبل شركات الأدوية هي وثائق داخلية يتم استخدامها داخل المؤسسة. تتيح عملية الترميز من الإشراف على جميع الوثائق، كما إنها تسهل الحصول عليها. يتكون نظام الترميز المستخدم في الوثائق عادة من مجموعتين من الرموز، هي: رمز الوثيقة، لتحديد وثيقة معينة؛ ورمز المراجعة، للتأكد من وضع المراجعة. على سبيل المثال، يمكن ترميز جميع الوثائق (إجراءات التشغيل القياسية SOPS والسجلات) المتعلقة بالموظفين بواسطة رمز مكون من أرقام وحروف مثل PR.014701. حيث يشير PR.01 إلى الموظفين، ويشير 014701 إلى الإصدار. يجب أن تتم ملاحظة أي تعديل آخر على الوثيقة من خلال تغيير الإصدار. ينبغي أن لا تخرج وثائق إجراءات التشغيل القياسية والسجلات الخاصة بمؤسسة صيدلانية أبداً من الشركة.

وينبغي أن يتم كتابة كل قسم من الوثيقة بشكل كامل.

وينبغي أيضاً أن يتم الحصول على الوثائق بطريقة تضمن أن يكون الوصول خاضع للسيطرة والضببط، وأن يتيح للموظفين الخولين الذين تتم الإشارة إليهم بشكل صريح بالوصول إليها. كما وينبغي أن تتم حماية الأرشيف بنظام دخول آمن. ويجب أن يكون هنا كسجل لسحب الوثائق وإعادةها بحيث يتم تحديثه في كل مرة تتحرك فيها الوثائق. ويجب أن يتم إنشاء نظام احتياطي خارج الموقع، كما ويجب أن يكون هناك نظام استرجاع في حال وقوع الكوارث. علاوة على ذلك، يتم الاحتفاظ بالسجلات بموجب القانون رقم ٢١ من التشريعات الفيدرالية CFR من الجزء ١١ لمؤسسة الغذاء والدواء. وينبغي الالتزام

بضمان ما يلي بشكل صارم:

- اقتصار الدخول على الأفراد الخولين
- استخدام الفحوصات التشغيلية للنظام
- استخدام فحوصات التخويل
- التأكد من أن الأشخاص الذين يقومون بالتطوير، أو الصيانة، أو استخدام الأنظمة الإلكترونية لديهما لتعليم، والتدريب، والخبرة اللازمة لأداء المهام المتسندة إليهم.
- استحداث السياسات المكتوبة التي تحمل الأفراد المسؤولية عن الإجراءات التي تم القيام بها بموجب توقيعاتهم الإلكترونية والالتزام بهذه السياسات.
- ضمان وجود ضوابط ملائمة لعملية توثيق الأنظمة.
- وجود ضوابط للأنظمة المفتوحة المقابلة لضوابط الأنظمة المغلقة.
- المتطلبات المتعلقة بالتوافق الإلكترونية.

## 5.6 ممارسات التوثيق الجيدة

إن التوثيق الجيد أمر ضروري. وبالتالي، يجب توخي الحذر لضمان اتباع الممارسات الجيدة في عملية التوثيق. ينبغي أن تتضمن الوثائق كافة المعلومات الضرورية بما في ذلك تواريخ الموظفين الخولين. وقد حددت أسس التصنيع

signatories. The cGMP has given very specific guidelines, as in the case of document generation and control, on good practices of documentation.

### **Box 5.3**

#### ***Good documentation practices (Ch 10.7)***

10.7 Handwritten entries should be made in clear, legible, indelible way.

10.8 Records 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 are traceable.

10.9 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.

## **5.7 Documents and records used by a machine operator in the pharmaceutical manufacturing process**

In any cGMP certified manufacturing plant, we will come across numerous documents and SOPs. However, as Manufacturing Production Technicians, you should be familiar with some of the most important documentation essential for you to be a competent employee within your organisation. They are briefly discussed below:

### **5.7.1 Site master file**

The Site Master File generally contains the description of the following:

- General information about the business, the basic manufacturing process as allowed under different statutes, short description about the Quality Management System of the business.
- Information of the personnel management system in the business along with the roles, responsibilities of key personnel

- Description of the layout of the plant along with key indication like ventilation systems, areas for handling materials, production area, water and sanitation system and preventive maintenance systems.
- Brief description of major equipment used in production and in the quality control laboratories along with the qualification and critical calibration required for each machine.
- Details of the sanitation system for cleaning manufacturing facilities and equipment.
- Detailed written procedures for preparation, revision and distribution of documents related to manufacturing and quality control.
- Brief description of the production process with flowcharts wherever possible, specifying important parameters like, handling of starting material, packaging material, bulk and finished products.
- Description of the Quality Control System and the activities of the quality control department.
- Arrangements for handling of distribution, product complaints and product recall.
- Short description of the self-inspection system, indicating whether an independent and experienced external expert is to be involved in evaluating the manufacturer's compliance with GMP in all aspects of production.
- Brief details of product exported and procedures to be followed in case of complaints and recalls.
- Description of the way in which compliance with GMP by the loan licensee should be assessed in case of out-sourcing of manufacturing process.

- وصف لتصميم المصنع إلى جانب مؤشر رئيسي يدل على أشياء مثل أنظمة التهوية، ومناطق التعامل مع المواد، ومنطقة الإنتاج، ونظام المياه والصرف الصحي، ونظم الصيانة الوقائية.

الجيد مبادئ توجيهية محددة جداً. كما في حالة استحداث الوثائق وضبطها. فيما يتعلق بشأن ممارسات التوثيق الجيدة.

### الصندوق ٥,٣ ممارسات التوثيق الجيدة (الفصل ١٠,٧)

- وصف موجز للمعدات الرئيسية المستخدمة في الإنتاج ومختبرات ضبط الجودة إلى جانب إجراءات التأهيل والمعايرة المحرجة المطلوبة لكل آلة.

١٠,٧ ينبغي كتابة الإدخالات بخط اليد بشكل واضح، وأن تكون سهلة القراءة، مع عدم إمكانية محيها.

- تفاصيل نظام الصرف الصحي لتنظيف مرافق ومعدات التصنيع.

١٠,٨ ينبغي إعداد السجلات أو الانتهاء منها في الوقت الذي يتم فيه تنفيذ ذلك إجراء وبطريقة تسمح بتتبع جميع الأنشطة المهمة بالنسبة لصناعة المنتجات الطبية.

- إجراءات مكتوبة مفصلة لإعداد ومراجعة و توزيع الوثائق المتعلقة بالتصنيع وضبط الجودة.

١٠,٩ يجب أن يتم التوقيع على أي تغيير يتم إجراؤه على المدخلات في الوثائق وأن يتم تأريخه. ويجب أن يتيح التغيير قراءة المعلومات الأصلية. حينما كان مناسباً، ينبغي تسجيل سبب التغيير.

- وصف موجز لعملية الإنتاج مع مخططات حينما أمكن مع تحديد المعالم الهامة مثل معالجة المواد الأولية، ومواد

## ٥,٧ المستندات والسجلات التي يستخدمها مشغل آلة في عملية التصنيع الدوائية

- التغليف، والبضائع السائبة، والمنتجات النهائية.

- وصف نظام ضبطاً جودة وأنشطة قسم ضبط الجودة.

- ترتيبات للتعامل معاً لتوزيع، والشكاوى المتعلقة بالمنتجات، وسحب المنتج.

في أي مصنع يصادق على أسس التصنيع الجيد، فإننا سوف نجد العديد من الوثائق وإجراءات التشغيل القياسية (SOPs). لكن، بصفتك فني في الإنتاج التصنيعي، يجب أن تكون على دراية بكتابة بعض الوثائق الأكثر أهمية والتي تعتبر ضرورية بالنسبة لك حتى تكون موظفاً كفوفاً داخل المؤسسة. وستتم مناقشة بعض هذه الوثائق باختصار أدناه:

### ٥,٧,١ ملف الموقع الرئيسي

- تفاصيل موجزة حول المنتجات المصدرة والإجراءات الواجب اتباعها في حالة الشكاوى واستدعاء المنتجات.

يحتوي ملف الموقع الرئيسي بشكل عام على وصف ما يلي:

- وصف الطريقة التي ينبغي اتباعها لتقييم المطابقة لمبادئ أسس التصنيع الجيد من قبل المرخص له بأخذ القرض في حالة الاعتماد على مصادر خارجية في عملية التصنيع.

- معلومات عامة حول الأعمال التجارية، وعملية التصنيع الأساسية المسموح بها بموجب قوانين مختلفة، ووصف بسيط لنظام إدارة جودة في الشركة.

- معلومات عن نظام إدارة شؤون الموظفين في الشركة إلى جانب أدوار ومسؤوليات الموظفين الرئيسيين.

### 5.7.2 Master manufacturing records

The Master Manufacturing Record includes:

- a. The name of the drug to be manufactured and the strength, concentration, weight, or measure of each ingredient for each batch size.
- b. A complete list of components to be used.
- c. An accurate statement of the weight or measure of each component to be used.
- d. The identity and weight or measure of each ingredient that will be declared on the label.
- e. A description of packaging and a representative label, or a cross-reference to the physical location of the actual or representative label.
- f. Written instructions on:
  - i. Specifications for each point, step or stage in the manufacturing process where control is necessary to ensure the quality of the drug and that the drug is packaged and labelled as specified in the master manufacturing record.
  - ii. Procedures for sampling and a cross-reference to procedures for tests or examinations.
  - iii. Specific actions necessary to perform and verify points, steps, or stages in the manufacturing process where control is necessary to ensure the quality of the drug and that the drug is packaged and labelled as specified in the master manufacturing record.
  - iv. Special notations and precautions to be followed.
  - v. Corrective action plans for use when a specification is not met.

### 5.7.3 Component, packaging and label control record

cGMP rules require extensive documentation and records for controlling components, packaging materials and labels. The documents should clearly specify the quality requirements for them. The step by step procedure should be laid out to dealing with the materials. The sampling procedure to be followed along with test specifications should also be clearly stated.

The conditions to be met to release the items from quarantine must also be stated. cGMP rule requires that identifying each unique lot within each unique shipment of components received (and any lot of components produced) in a manner that allows traceability of the lot to the supplier, the date received, the name of the component, the status of the component (e.g., quarantined, approved, or rejected), and to the drug that is being manufactured and distributed.

### 5.7.4 SOPs for sampling process

The SOP for Sampling Process should include the purpose for sampling and conformities that need to be adhered to based on standards. The following steps needs to be followed while preparing SOPs:

- a. It should define the terms of inspection and the variable or attributes to be inspected.
- b. It should clearly define the sampling unit. A unit in a statistical analysis refers to one member of a set of entities being studied.
- c. It should unambiguously lay out the characteristics that must be measured in a unit.
- d. The specification limits – it is the requirement that the quality characteristic should meet.
- e. The sampling plan should mention clearly the number of units that needs to be taken

## ٥,٧,٢ سجلات التصنيع الرئيسية

تتضمن سجلات التصنيع الرئيسية ما يلي:

- أ - اسم الدواء الذي سيتم تصنيعه، وقوة، أو تركيز، أو وزن، أو قياس كل عنصر في حجم كل تشغيل.
- ب - قائمة كاملة بالمكونات التي سيتم استخدامها.
- ج - بيان دقيق لوزن أو قياس كل مكون سيتم استخدامه.
- د - هوية ووزن أو قياس كل مكون من المكونات التي سيتم الإعلان عنها في الملصق.
- هـ - وصف التغليف، ووضع ملصق، أو إشارة مرجعية إلى الموقع المادي للملصق الفعلي أو التمثيلي.
- و - تعليمات مكتوبة حول:

أ. المواصفات المتعلقة بكل نقطة، أو خطوة، أو مرحلة في عملية التصنيع التي يعتبر فيها الضبط ضرورياً لضمان جودة الدواء، وأن الدواء قد تم تغليفه ووضع ملصق عليه على النحو المحدد في السجل الصناعي الرئيسي.

ii. إجراءات أخذ العينات وإشارة مرجعية إلى إجراءات الاختبارات أو الفحوصات.

iii. الإجراءات المحددة اللازمة لأداء النقاط، أو الخطوات، أو المراحل والتحقق منها في عملية التصنيع التي يعتبر فيها الضبط ضرورياً لضمان جودة الدواء، وأن الدواء قد تمت تعبئته ووضع ملصق عليه على النحو المحدد في السجل الصناعي الرئيسي.

iv. الترميزات والاحتياطات الخاصة الواجب اتباعها.

v. خطط العمل التصحيحية ليطم استخدامها في حال عدم استيفاء المواصفات.

## ٥,٧,٣ سجل ضبط

### المكونات، والتغليف، وضبط الملصقات

تتطلب قواعد أسس التصنيع الجيد الكثير من التوثيق والسجلات للسيطرة على المكونات، ومواد التغليف، والملصقات. ينبغي أن تُحدد الوثائق بوضوح متطلبات الجودة بالنسبة لها. يجب وضع إجراءات التعامل مع المواد خطوة بخطوة. ويجب الإشارة بوضوح إلى إجراءات أخذ العينات التي يجب اتباعها مع مواصفات الاختبار أيضاً.

ويجب أيضاً ذكر الشروط الواجب توافرها للأفراج أي مادة من العزل الإلزامي. وتتطلب قواعد أسس التصنيع الجيد أن يتم تحديد كل تشغيل فريدة في كل شحنة مكونات فريدة يتم استلامها (وأي تشغيل من العناصر المنتجة) بطريقة تسمح بتتبع التشغيل من قبل المورد. وتاريخ التوريد، واسم العنصر. ووضع العنصر (على سبيل المثال، في الحجر). أو تمت الموافقة عليها ورفضه، والأدوية التي يتم تصنيعها وتوزيعها.

## ٥,٧,٤ إجراءات التشغيل القياسية

### (SOPs) لعملية أخذ العينات

ينبغي أن تتضمن إجراءات التشغيل القياسية (SOPs) لعملية أخذ العينات الغرض من أخذ العينات والمطابقات التي يجب الالتزام بها وفقاً للمعايير. يجب اتباع الخطوات التالية

أثناء إعداد طرق العمل القياسية:

أ - يجب أن تُحدد شروط الفحص والمتغيرات أو السمات المراد التفتيش فيها (فحصها).

ب - ينبغي أن تُحدد بوضوح وحدة أخذ العينات. وتشير الوحدة في التحليل الإحصائي إلى عضو واحد من مجموعة من الكيانات التي تجريد راسبتها.

ج - ينبغي أن توضح بشكل جيد لا لبس فيه الخصائص التي يجب أن تقاس في الوحدة.

د - حدود المواصفات - والتي تعني المطالبات التي ينبغي أن تلبيها السمة النوعية.

هـ - يجب أن تشير خطة أخذ العينات بوضوح إلى عدد الوحدات التي يجب أن يتم أخذها بعين الاعتبار في المواد المختلفة عندما يتم قياس خصائص الجودة.

into account for various substances while measuring the quality characteristics.

- f. It should define defects in terms of critical, major and minor and lay down steps/ procedures to deal with it.
- g. The acceptable quality levels for all products must be identified and mentioned.

### 5.7.5 In-Process control documents

The in-process quality control process ensures that dosage forms have uniform purity and quality within and between batches. This is accomplished by identifying critical steps in the production process and controlling them within defined limits.

### 5.7.6 Label issuance and control records

The term label means a display of written, printed or graphic matter upon the immediate container of any article. The labelling operations should be designed to prevent mix-ups. Labels used on containers of intermediates or APIs should indicate the name or identifying code, batch number, and storage conditions when such information is critical to ensure the quality of intermediate or API.

Packaging and labelling facilities should be inspected immediately before use to ensure that all materials not needed for the next packaging operation have been removed. This examination should be documented in the batch production records, the facility log, or other documentation system.

Printed labels issued for a batch should be carefully examined for proper identity and conformity to specifications in the master production record.



### Learning activities

1. Carry out additional readings on various types of SOPs and their application in the Pharmaceutical Industry



### Test yourself

1. What is documentation and its importance in the Pharmaceutical Manufacturing?
2. Why are SOPs so relevant in the Pharmaceutical Manufacturing?
3. Distinguish between Site Master Files and Master Manufacturing Records



- و - ينبغي أن تحدد العيوب من حيث كونها حرجية، أو رئيسية، أو ثانوية، وأن تبين الخطوات/ الإجراءات اللازم اتباعها للتعامل معها.
- ز- يجب أن يتم تحديد مستويات الجودة المقبولة لجميع المنتجات وذكرها.

## ٥,٧,٥ وثائق عملية المراقبة أثناء

### التصنيع

تضمن عملية ضبط الجودة أثناء التصنيع وجود أشكال مستحضرات صيدلانية متجانسة من حيث درجة النقاء والجودة ضمن كل تشغيلة وبين التشغيلات. يتم ذلك عن طريق تحديد الخطوات الحاسمة في عملية الإنتاج وضبطها ضمن قيود محددة.

## ٥,٧,٦ سجلات إصدار وضبط

### الملصقات

يشير مصطلح الملصق إلى عرض مكتوب، أو مطبوع، أو مادة مرسومة على الوعاء المباشر لأي مادة. وينبغي أن يتم تصميم عمليات وضع الملصقات لمنع حدوث الاختلاطات. ويجب أن تشير الملصقات المستخدمة في أوعية المواد الوسيطة أو المكونات الصيدلانية الفعالة API إلى اسم أو الرمز المعرف، ورقم التشغيل، وظروف التخزين عندما تكون هذه المعلومات ضرورية لضمان جودة المركب الوسيط أو المكونات الصيدلانية الفعالة API.

يجب أن يتم فحص مرافق التغليف ووضع الملصقات مباشرة قبل استعمالها للتأكد من إزالة جميع المواد التي لا حاجة لها في عملية التغليف القادمة. يجب توثيق هذا الفحص في سجلات إنتاج التشغيل، أو سجل المرفق، أو أي نظام توثيق آخر.

يجب أن يتم اختبار الملصقات المطبوعة الصادرة لتشغيلة معينة بعناية للتأكد من الهوية والمطابقة مع للمواصفات في سجل الإنتاج الرئيسي.

### الأنشطة التعليمية



- ١ - قم بإجراء بعض القراءات حول أنواع مختلفة من إجراءات التشغيل القياسية و تطبيقها في الصناعة الدوائية.

### ما هو التوثيق وما أهميته في

### الصناعة الدوائية؟



- ١ - لماذا تعتبر طرق العمل القياسية ذات صلة بالصناعة الدوائية؟
- ٢ - ميز بين ملفات الموقع الرئيسية وسجلات التصنيع الرئيسية.

## Unit 6

# Batch Manufacturing Records



### Learning outcomes

You will, by the end of this Unit:

1. Understand and interpret Batch Manufacturing Records (BMR).
2. Review Process and Checklist of BMR.

### 6.1. What are batch manufacturing records?

Batch Manufacturing Record (BMR) is a product- and batch specific document designed to give a complete and reliable data (picture) of the manufacturing history of each and every product.

These are compiled, checked, approved and authorised by competent technical persons responsible for the production and quality control sections.

The BMR provides a detailed description of all the processing operation and controls, when they are performed, by whom and where (different locations of production).

### 6.2. How to maintain batch manufacturing records?

As we have already seen above, BMR should be prepared for each intermediate and API and should include complete information relating to the production and control of each batch.

These records should be numbered with a unique batch or identification number, dated and signed when issued. In continuous production, the product code together with the date and time can serve

as the unique identifier until the final number is allocated.

As this is a critical component of the overall SOP and cGMP, you are asked to give a very special attention to the content of BMR. Documentation of completion of each significant step in the batch production records (batch production and control records) should include:

- Dates and, when appropriate, times.
- Identity of major equipment (e.g., reactors, driers, mills, etc.) used.
- Specific identification of each batch, including weights, measures, and batch numbers of raw materials, intermediates, or any reprocessed materials used during manufacturing.
- In-processing and laboratory control results.
- Any sampling performed.
- Signatures of the persons performing and directly supervising or checking each critical step in the operation.
- Actual yield at appropriate phases or times.
- Complete labelling control record, including specimens or copies of all labelling used.
- Description of drug product containers and closures.
- Any deviation noted, its evaluation, investigation conducted (if appropriate) or reference to that investigation if stored separately.
- Results of release testing.

## سجلات تصنيع التشغيلية

إلى جانب التاريخ والوقت أن يكون بمثابة معرف فريد حتى يتم تخصيص الرقم النهائي.



### المخرجات التعليمية

في نهاية هذه الوحدة،

سوف تكون قادراً على:

فهم وتفسير سجلات تصنيع التشغيلية (BMR) استعراض ومراجعة عملية إعداد سجلات تصنيع التشغيلية (BMR)

### 1.1 ما هي سجلات تصنيع التشغيلية (BMR)؟

سجلات تصنيع التشغيلية (BMR) هي وثيقة محددة وفقاً للمنتج والتشغيلية مُصممة لتقديم بيانات كاملة وموثوقة (صورة) عن تاريخ تصنيع كل منتج.

يجب أن تتوافق هذه السجلات. وأن يتم فحصها. والموافقة عليها، وإعطاء تصريح لها من قبل الفنيين المختصين الذين تقع على عاتقهم مسؤولية قطاعات الإنتاج وضبط الجودة.

توفر سجلات تصنيع التشغيلية (BMR) وصفاً مفصلاً لجميع عمليات المعالجة والضبط. ومتى يجب تنفيذها. ومن يجب أن يقوم بتدوينها، وأين يجب أن يتم ذلك (مواقع مختلفة من الإنتاج).

### 1.2 كيف يمكن الحفاظ على سجلات تصنيع التشغيلية (BMR)؟

كما لاحظنا أعلاه. يجب أن يتم إعداد سجلات تصنيع التشغيلية (BMR) لكل منتج وسيط ولكل مكون من المكونات الصيدلانية الفعالة API وينبغي أن تشمل المعلومات الكاملة المتعلقة بإنتاج كل تشغيلية وقواعد الضبط المرتبطة بها.

يجب أن يتم ترقيم هذه السجلات من خلال رقم تشغيلية أو هوية فريدة. وأن يتم تأريخها وتوقيعها في وقت صدورها. في عملية الإنتاج المستمر. يمكن للرمز المنتج

وبما أنها عنصر هام في إجراءات التشغيل القياسية (SOPs) ومبادئ أسس التصنيع الجيد الشاملة. سيطلب منك إيلاء اهتمام خاص جداً بمحتوى سجلات تصنيع التشغيلية (BMR). إن توثيق الانتهاء من كل خطوة هامة في سجلات إنتاج التشغيلية (سجلات إنتاج وضبط التشغيلية) ينبغي أن تتضمن:

- التواريخ وحيثما أمكن، الأوقات:
- هوية المعدات الرئيسية (مثل الكواشف. أو الجفافات. أو المطاحن. الخ) المستخدمة:
- تعريف كل تشغيلية بشكلٍ محدد. بما في ذلك الأوزان. والتدابير. وأرقام التشغيلية لمواد الخام، أو المنتجات الوسيطة. أو أي مواد تتم إعادة تصنيعها، والتي يتم استخدامها أثناء التصنيع.
- نتائج ضبط المختبر ونتائج الضبط أثناء التصنيع.
- أي عملية أخذ عينات يتم إجراؤها.
- توقيع الأشخاص الذين يؤدون كل خطوة حاسمة في العملية، أو يشرفون عليها مباشرة، أو يتحققون منها:
- العائد الفعلي في المراحل أو الأوقات المناسبة:
- سجل الضبط الكامل لوضع الملصقات. بما في ذلك أخذ عينات أو نسخ من جميع الملصقات المستخدمة:
- وصف أوعية المنتج الدوائي وأعطيتها.
- أي انحراف تتم ملاحظته. والتقييم. والتحقق الذي تم إجراؤه (إذا كان ذلك مناسباً) أو إشارة إلى ذلك التحقق إذا كان مخزناً وحده:
- نتائج اختبار الإفراج.
- ينبغي الاحتفاظ بسجلات تصنيع التشغيلية

The BMR should be retained for a period of time in compliance with the retention policy of the manufacturer and regulations.

### 6.3. Review of BMR

In order to ensure that the quality of the products are reviewed before releasing them for distribution, the Quality Control Unit should review all records with specific reference to production and control, including those for packaging and labelling. Any discrepancy or variation in the batch records or on the yield should be investigated.

A checklist that defines the specific documents BMR should be developed for ease of review and verification. This checklist may include:

- i. Batch Record is current and approved as an accurate copy.
- ii. Correct, released, components were used in manufacturing.
- iii. All component were within the latest dating period.  
  
Manufacturing control document is properly completed.
- v. Correct product was packaged.
- vi. Correct packaging components were used.
- vii. Labelling bears the correct control numbers.
- viii. Yields and accountability are within the action levels.
- ix. Packaging control document was properly completed.
- x. Test data, in-process and control laboratory are within specifications.
- xi. Control samples have been taken.

- xii. Written investigation of any deviation from procedure with approvals.

Strict adherence to the procedures and thus quality assurance of these processes is your primary responsibility.



#### Learning activities

Review the cGMP articles on Documentation with a specific reference to BMR.



#### Test yourself

Describe the purpose of BMR.

Interpret the various procedures to be included in a BMR



cGMP is a vast topic, as we have already seen. Your Instructor will divide you into Groups of five, and you are asked to further analyse cGMP in the context of Jordan.

Carry out a presentation on the given sections of cGMP.

(BMR) لفترة من الوقت امتثالاً لسياسة الإبقاء للمصنع والتشريعات الخاصة بذلك.

١,٣ مراجعة سجلات تصنيع التشغيلية (BMR)

من أجل التأكيد على أنه قد تمت مراجعة جودة المنتجات قبل الإفراج عنها للتوزيع. ينبغي لوحدة ضبط الجودة استعراض جميع السجلات مع الإشارة بشكل خاص إلى الإنتاج والضبط. بما في ذلك السجلات المتعلقة بالتغليف ووضع الملصقات. ينبغي التحقيق في أي اختلاف أو تباين في سجلات التشغيلية أو في العائد.

ينبغي استحداث قائمة مرجعية تحدد الوثائق المحددة لسجلات تصنيع التشغيلية (BMR) لتسهيل مراجعتها والتحقق منها. ويمكن أن تشمل هذه القائمة:

أ. أن يكون سجل التشغيلية حالي وأن تتم الموافقة عليه بصفته نسخة دقيقة.

أ. استخدام مكونات صحيحة للإطلاق في التصنيع.

أ. أن يكون كل عنصر مستخدم ضمن أحدث فترة له.

ا. اكتمال مراقبة واثائق التصنيع بشكل صحيح.

٧. تغليف المنتج بشكل صحيح.

١٧. استخدام مكونات التغليف الصحيحة.

٧. أن تحمل الملصقات أرقام الضبط الصحيحة.

٧. أن تكون العائدات والحسابات ضمن مستويات العمل.

١٧. أن يتم استكمال واثائق ضبط التعبئة والتغليف بشكل صحيح.

١٧. أن تكون بيانات الاختبار. والبيانات أثناء التصنيع، وبيانات مختبر الضبط ضمن المواصفات.

١٧. أن يتم تم أخذ عينات الضبط.

١٧. أن يتم إعداد تحقيق خطي عن أي انحراف عن الإجراءات مع إدراج الموافقات.

إن الالتزام الصارم بالإجراءات وبالتالي ضمان جودة هذه العمليات هو مسؤوليتك الأساسية.

## الأنشطة التعليمية



قم بمراجعة المقالات الخاصة بأسس التصنيع الجيد عن التوثيق مع الإشارة بشكل خاص إلى سجلات تصنيع التشغيلية (BMR).

## اختبر نفسك



صف الغرض من سجلات تصنيع التشغيلية (BMR).

فسر مختلف الإجراءات الواجب تضمينها في سجلات تصنيع التشغيلية (BMR)



إن موضوع أسس التصنيع الجيد هو موضوع واسع. كما رأينا بالفعل. سوف يقوم مدرّكم بتقسيمكم إلى مجموعات يتكون كل منها من خمسة طلاب. وسيطلب منك إجراء المزيد من التحليلات الخاصة بأسس التصنيع الجيد في سياق الأردن.

قم بتنفيذ عرض عن أقسام معينة من أسس التصنيع الجيد.

# References

**Raju S. M (Editor) (2012), Achieving Quality and Compliance Excellence in Pharmaceuticals, A Master Class GMP Guide:** Business Horizons Pharmaceutical Publishers, New Delhi.

SHAH, D.H. (2007); **SOP Guidelines: Electronic Data Management: Business Horizons, New Delhi**

POTADAR. M. A. (2009), **cGMP- Current Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical:** PharmaMed Press, Hyderabad.

Kohli, JPS. (2014), **Pharmaceutical Facility Management: The Plant Manager's Handbook** (2nd Edition): Business Horizons Pharmaceutical Publishers, Delhi

Allen (Jr), L.; Popovich, N; & ANSEL,H (2011), **Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems** (9th Edition): Lippincott Williams & Wilkins, New Delhi.

Ahuja A., Baboota S. et al, (2011); **Pharmaceutical Management** (3rd Edition), Birla Publications Ltd, Delhi.

[http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm)

[www.japm.com](http://www.japm.com)

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=211>

[http://inventors.about.com/od/firststeps/a/lesson\\_money.htm](http://inventors.about.com/od/firststeps/a/lesson_money.htm)

## المراجع:

راجوس. م. (المحرر) (٢٠١٢). تحقيق الجودة والتميز في الامتثال في الصناعات الصيدلانية. دليل رئيسي في أسس التصنيع الجيد: لآفاق العمل الدوائية للنشر. نيودلهي.

شاه. د. ه. (٢٠٠٧) المبادئ التوجيهية لإجراءات التشغيل القياسية SOP: إدارة البيانات الإلكترونية: آفاق العمل. نيودلهي

بوتادار, م. أ. (٢٠٠٩), أسس التصنيع الجيد: صحافة PharmaMed. حيدرآباد.

كولي JPS. (٢٠١٤) إدارة المنشآت الصيدلانية: دليل مدير المصنعي (الطبعة الثانية): آفاق العمل الدوائية للنشر. دلهي  
ألين (الابن). ل. بوبوفيتش. ن, وأنسيل, ه (٢٠١١) أشكالا المستحضرات الصيدلانية لأنسلا ونظم إعطاء الدواء (الطبعة ٩): ليبينكو وتوليامزو وبلكنز. نيودلهي.  
أهوجا أ., بابوتا وآخرون. (٢٠١١): إدارة الأدوية الطبعة الثالثة). منشورات تبيرال المحدود. دلهي.

[http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/index\\_en.htm/٤-vol](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/index_en.htm/٤-vol)

[www.japm.com](http://www.japm.com)

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=٢١١>

[http://inventors.about.com/od/firststeps/a/lesson\\_money.htm](http://inventors.about.com/od/firststeps/a/lesson_money.htm)

# Annex One

## Glossary & Abbreviations

### **Airlocks**

An enclosed space with two or more doors, which is interposed between two or more rooms, e.g. of differing classes of cleanliness, for the purpose of controlling the airflow between those rooms when they need to be entered. An airlock is designed for use either by people or for goods and/or equipment.

### **Authorized person**

The person recognized by the national regulatory authority as having the responsibility for ensuring that each batch of finished product has been manufactured, tested and approved for release in compliance with the laws and regulations in force in that country.

### **Batch (or lot)**

A defined quantity of starting material, packaging material, or product processed in a single process or series of processes so that it is expected to be homogeneous. It may sometimes 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 terminal sterilization, the batch size is determined by the capacity of the autoclave. In continuous manufacture, the batch must correspond to a defined fraction of the production, characterized by its intended homogeneity.

The batch size can be defined either as a fixed quantity or as the amount produced in a fixed time interval.

### **Batch number (or lot number)**

A distinctive combination of numbers and/or letters which uniquely identifies a batch on the labels, its batch records and corresponding certificates of analysis, etc.

### **Batch records**

All documents associated with the manufacture of a batch of bulk product or finished product. They provide a history of each batch of product and of all circumstances pertinent to the quality of the final product.

### **Bulk product**

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

### **Calibration**

The set of operations that establish, under specified conditions, the relationship between values indicated by an instrument or system for measuring (especially weighing), recording, and controlling, or the values represented by a material measure, and the corresponding known values of a reference standard. Limits for acceptance of the results of measuring should be established.

### **Clean area**

An area with defined environmental control of particulate and microbial contamination,



## الملحق ١

### قائمة المصطلحات والاختصارات

#### مغلق هوائي

#### رقم التشغيل (أو رقم الطبخة)

مزيج مميز من الأرقام / أو الحروف التي تحدد بامتياز وتفرّد تشغيل معينة على الملصقات. والسجلات المرتبطة بتلك التشغيل، وشهادات التحليل الخاصة بها... إلخ.

مساحة مغلقة لها باين أو أكثر، تقع بين غرفتين أو أكثر، كالحرف ذات المستويات المختلفة من النظافة، بحيث يكون الهدف منها هو السيطرة على تدفق الهواء بين تلك الغرف عندما يكون هناك حاجة لدخولها. وقد تم تصميم المغلق الهوائي ليتم استخدامه من قبل الأشخاص أو البضائع و/ أو المعدات.

#### سجلات التشغيل

جميع الوثائق المرتبطة بتصنيع تشغيل من المنتجات السائبة أو المنتج النهائي. وهي عبارة عن سجل كامل لكل تشغيل من المنتجات ولجميع الظروف التي ترتبط بجودة المنتج النهائي.

#### الشخص المخول

الشخص المعترف به من قبل السلطة التنظيمية الوطنية بصفته مسؤولاً عن ضمان أن تكون كل تشغيل من المنتج النهائي قد تم تصنيعها واختبارها والموافقة على إطلاقها مع الامتثال للقوانين واللوائح المعمول بها في ذلك البلد.

#### المستحضر السائب

أي منتج يستكمل جميع مراحل التصنيع، باستثناء مرحلة التغليف النهائية.

#### التشغيل (أو الطبخة)

كمية محددة من المواد الأولية، أو مواد التغليف، أو المنتجات المصنعة ضمن عملية واحدة أو سلسلة من العمليات بحيث يُتوقع أن تكون متجانسة. وقد يكون من الضروري في بعض الأحيان أن يتم تقسيم التشغيل الواحد إلى عدد من التشغيلات الفرعية، والتي يتم جمعها في وقت لاحق لتشكيل تشغيل نهائية مُتجانسة. وفي حالة تعقيم المحطة، يتم تحديد حجم التشغيل من خلال قدرة جهاز التعقيم (الأوتوكلاف). وخلال عمليات التصنيع المستمر، يقصد بالتشغيل جزء محدد من الإنتاج، يتميز بتجانسه المقصود. ويمكن

#### المعايرة

مجموعة العمليات التي تثبت - في ظل ظروف محددة - العلاقة بين القيم المُشار إليها من خلال أداة أو نظام لقياس (خاصة التوزين)، والتسجيل، والضبط، أو أنها القيم التي يتم تمثيلها من خلال مقياس مادي، والقيم المعروفة المقابلة لمعيار مرجعي. وينبغي تعيين حدود القبول لنتائج القياس.

#### المنطقة النظيفة

منطقة تتبع ضوابط بيئية محددة بالنسبة للتلوث بالجسيمات والميكروبات، ويتم استحداث واستخدام مثل

تعريف حجم التشغيل بأنه كمية ثابتة أو الكمية المنتجة خلال فترة زمنية محددة.

constructed and used in such a way as to reduce the introduction, generation, and retention of contaminants within the area.

### **Consignment (or delivery)**

The quantity of a pharmaceutical(s), made by one manufacturer and supplied at one time in response to a particular request or order. A consignment may comprise one or more packages or containers and may include material belonging to more than one batch.

### **Contamination**

The undesired introduction of impurities of a chemical or microbiological nature, or of foreign matter, into or on to a starting material or intermediate during production, sampling, packaging or repackaging, storage or transport.

### **Critical operation**

An operation in the manufacturing process that may cause variation in the quality of the pharmaceutical product.

### **Cross-contamination**

Contamination of a starting material, intermediate product or finished product with another starting material or product during production.

### **Finished product**

A finished dosage form that has undergone all stages of manufacture, including packaging in its final container and labeling.

### **In-Process Control / IPC**

Checks performed during production in order to monitor and, if necessary, to adjust the process to ensure that the product conforms to its

specifications. The control of the environment or equipment may also be regarded as a part of in-process control.

### **Intermediate product**

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

### **Large-volume parenterals**

Sterile solutions intended for parenteral application with a volume of 100 ml or more in one container of the finished dosage form.

### **Manufacture**

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

### **Manufacturer**

A company that carries out operations such as production, packaging, repackaging, labeling and relabeling of pharmaceuticals.

### **Marketing**

#### **authorization (product license, registration certificate)**

A legal document issued by the competent medicines regulatory authority that establishes the detailed composition and formulation of the product and the pharmacopoeial or other recognized specifications of its ingredients and of the final product itself, and includes details of packaging, labeling and shelf-life.

عملية ضبط البيئة أو المعدات كجزء من عملية الرقابة أثناء التصنيع.

هذه المنطقة بهذه الطريقة للحد من انتشار، وتكاثر، واحتباس الملوثات داخل تلك المنطقة.

## الشحنة (أو التسليم)

كمية من مستحضر صيدلاني (أو مستحضرات صيدلانية) يتم تصنيعها من قبل الشركة المصنعة ويتم توريدها في وقت واحد استجابة لطلب أو أمر معين. يمكن أن تشمل الشحنة طرد واحد أو حاوية واحدة أو أكثر، كما يمكن أن تشمل مواد تنتمي إلى أكثر من تشغيلة.

## التلوث

الإدخال غير المرغوب فيه لشوائب مادة كيميائية أو جرثومية الطبيعية، أو مواد غريبة، داخل أو على مادة أولية أو وسيطة خلال عملية الإنتاج، أو أخذ العينات، أو التغليف أو إعادة التغليف، أو التخزين، أو النقل.

## العملية الحرجة

إحدى عمليات التصنيع التي قد تسبب اختلافاً في جودة المنتج الصيدلاني.

## التلوث الخلطي

تلوث المادة الأولية، أو المنتج الوسيط، أو المنتج النهائي بمادة أولية أخرى أو منتج آخر خلال عملية الإنتاج.

## المستحضر الجاهز

الشكل الصيدلاني النهائي الذي خضع لجميع مراحل التصنيع، بما في ذلك التغليف في الوعاء النهائي الخاص به ووضع الملصق.

## الرقابة أثناء التصنيع / IPC

عمليات التأكد التي تتم خلال الإنتاج من أجل مراقبة العملية وضبطها (في حال لزم الأمر) للتأكد من أن المنتج يتوافق مع مواصفاته. ويمكن النظر أيضاً إلى

## المنتج الوسيط

المنتج الذي تمت معالجته جزئياً والذي يجب أن يخضع للمزيد من خطوات التصنيع قبل أن يصبح منتج سائب.

## مستحضرات الزرق كبيرة الحجم - Large-volume parenterals

المحاليل المعقمة المعدة للإعطاء بالزرق والتي يكون حجمها 100 مل أو أكثر والموضوعة في عبوة واحدة من الشكل الصيدلاني النهائي.

## التصنيع

جميع عمليات شراء المواد والمنتجات، وإنتاج المنتجات الصيدلانية، وضبط جودتها (QC)، وطرحها في السوق، وتخزينها، وتوزيعها، وجميع الضوابط ذات الصلة.

## الشركة المصنعة

الشركة التي تنفذ العمليات مثل إنتاج المستحضرات الصيدلانية، وتغليفها، وإعادة تغليفها، ووضع الملصقات عليها، وإعادة وضع الملصقات عليها.

## إذن التسويق

## (ترخيص المنتج، شهادة التسجيل)

وثيقة قانونية صادرة عن السلطة التنظيمية المختصة بالأدوية والتي تحدد التكوين المفصل للمنتج وصياغته والمواصفات المنصوص عليها في دستور الأدوية (الفاركوپيا) أو المواصفات الأخرى المعترف بها للمكونات وللمنتج النهائي نفسه، وتتضمن تفاصيل التغليف، ووضع الملصقات، وفترة الصلاحية.

## **Master formula**

A document or set of documents specifying the starting materials with their quantities and the packaging materials, together with a description of the procedures and precautions required to produce a specified quantity of a finished product as well as the processing instructions, including the in-process controls.

## **Master record**

A document or set of documents that serve as a basis for the batch documentation (blank batch record).

## **Packaging**

All operations, including filling and labeling, that a bulk product has to undergo in order to become a finished product. Filling of a sterile product under aseptic conditions or a product intended to be terminally sterilized, would not normally be regarded as part of packaging.

## **Packaging material**

Any material, including printed material, employed in the packaging of a pharmaceutical, but 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.

## **Pharmaceutical product**

Any material or product intended for human or veterinary use presented in its finished dosage form or as a starting material for use in such a dosage form, that is subject to control by pharmaceutical legislation in the exporting state and/or the importing state.

## **Production**

All operations involved in the preparation of a pharmaceutical product, from receipt of materials, through processing, packaging and repackaging, labeling and relabeling, to completion of the finished product.

## **Qualification**

Action of proving that any premises, systems and items of equipment work correctly and actually lead to the expected results. The meaning of the word "validation" is sometimes extended to incorporate the concept of qualification.

## **Quality unit(s)**

An organizational unit independent of production which fulfils both quality assurance (QA) and quality control (QC) responsibilities. This can be in the form of separate QA and QC units or a single individual or group, depending upon the size and structure of the organization.

## **Quarantine**

The status of starting or packaging materials, intermediates, or bulk or finished products isolated physically or by other effective means while a decision is awaited on their release, rejection or reprocessing.

## **Reconciliation**

A comparison between the theoretical quantity and the actual quantity.

## **Recovery**

The introduction of all or part of previous batches (or of redistilled solvents and similar products) of the required quality into another batch at a defined stage of manufacture. It includes the removal of impurities from waste to obtain a pure substance or the recovery of used materials for a separate use.

## الصيغة الرئيسية

الوثيقة أو مجموعة الوثائق التي تحدد المواد الأولية وكمياتها ومواد التغليف، مع وصف للإجراءات والاحتياطات اللازمة لإنتاج كمية محددة من المنتج النهائي بالإضافة إلى إرشادات المعالجة، بما في ذلك عمليات الضبط أثناء سير العمليات.

## الإنتاج

جميع العمليات المتضمنة في إعداد المنتجات الصيدلانية، من استلام المواد، إلى المعالجة، والتغليف وإعادة التغليف، ووضع الملصقات وإعادة وضع الملصقات، إلى استكمال المنتج النهائي.

## السجل الرئيسي

وثيقة أو مجموعة من الوثائق التي تخدم كأساس لتوثيق التشغيل (سجل التشغيل الفارغ blank batch record).

## التأهيل

العملية التي تهدف إلى إثبات أن أي مبانٍ، أو أنظمة، أو بنود خاصة بالمعدات تعمل بشكلٍ صحيح وتؤدي في الواقع إلى النتائج المتوقعة. يمتد معنى مصطلح «التحقق من الصلاحية» أحياناً ليشتمل مفهوم التأهيل.

## التغليف

جميع العمليات، بما في ذلك التغليف ووضع الملصقات، التي يجب أن يخضع لها المنتج السائب قبل التغليف النهائي لكي يصبح منتجاً نهائياً، ولا تعتبر عملية تغليف منتج معقم في ظل ظروف تعقيمية أو عملية تعقيم المنتج النهائية. في العادة جزءاً من عملية التغليف.

## وحدة (وحدات) الجودة

وحدة تنظيمية مستقلة للإنتاج تحقق مسؤوليات كل من ضمان الجودة (QA) وضبط الجودة (QC). ويمكن أن يكون ذلك على شكل وحدات منفصلة لضمان الجودة (QA) وضبط الجودة (QC)، أو فرد واحد، أو مجموعة، حيث يعتمد ذلك على حجم وشكل المنظمة.

## مواد التغليف

أي مادة، بما في ذلك المواد المطبوعة والمستخدمة في تعبئة وتغليف المستحضرات الصيدلانية، باستثناء أي عملية تغليف خارجية يتم استخدامها لأغراض النقل أو الشحن. ويشير إلى مواد التغليف الأولية والثانوية وفقاً لما إذا كانت تهدف إلى أن تكون على اتصال مباشر مع المنتج أم لا.

## الحجر

هي وضعية فصل المواد الأولية أو مواد التغليف، أو المواد الوسيطة، أو المنتجات السائبة أو المنتجات النهائية مادياً أو باستخدام وسائل فعالة أخرى لحين اتخاذ قرار بشأن طرحها، أو رفضها، أو إعادة معالجتها.

## المنتجات الصيدلانية

أي مادة أو منتج يتم إعدادها/إعداده للاستخدام البشري أو الطب البيطري بحيث يتم تقديمها في شكلها الصيدلاني النهائي أو كمادة أولية ليتم استخدامها في مثل هذا الشكل الصيدلاني، بحيث تخضع لرقابة التشريعات الصيدلانية في الدولة المصدرة و/أو الدولة المستوردة.

## الملاءمة

مقارنة بين الكمية النظرية والكمية الفعلية.

## الاستعادة

إدخال جميع التشغيلات السابقة أو جزء منها (أو المذيبات المعاد تقطيرها والمنتجات المماثلة) ذات المستوى المطلوب من الجودة في دفعة تشغيلية في مرحلة محددة من التصنيع، ويشمل ذلك إزالة الشوائب من الخلفات للحصول على مادة نقية أو استرجاع المواد المستخدمة لاستخدامها استخداماً منفصلاً.

## **Reprocessing**

Subjecting all or part of a batch or lot of an in-process medicine, bulk process intermediate (final biological bulk intermediate) or bulk product of a single batch/lot to a previous step in the validated manufacturing process due to failure to meet predetermined specifications. Reprocessing procedures are foreseen as occasionally necessary for biological medicines and, in such cases, are validated and pre-approved as part of the marketing authorization.

## **Reworking**

Subjecting an in-process or bulk process intermediate (final biological bulk intermediate) or final product of a single batch to an alternate manufacturing process due to a failure to meet predetermined specifications. Reworking is an unexpected occurrence and is not pre-approved as part of the marketing authorization.

## **Self-contained area**

Premises which provide complete and total separation of all aspects of an operation, including personnel and equipment movement, with well established procedures, controls and monitoring. This includes physical barriers as well as separate air-handling systems, but does not necessarily imply two distinct and separate buildings.

## **Specification**

A list of detailed requirements with which the products or materials used or obtained during manufacture have to conform. They serve as a basis for quality evaluation.

## **Standard Operating Procedure (SOP)**

An authorized written procedure giving instructions for performing operations not necessarily specific to a given product or material (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.

## **Validation**

Action of proving, in accordance with the principles of GMP, that any procedure, process, equipment, material, activity or system actually leads to the expected results (see also qualification).

## إعادة المعالجة

إخضاع جميع أو بعض منتجات التشغيل لدواء ما أثناء سير العمليات، أو منتج وسيط سائب (السوائب الوسيطة البيولوجية النهائية)، أو منتج سائب من التشغيل/ الطبخة للخطوة السابقة في عملية التصنيع التي تم التحقق من صلاحيتها بسبب عدم تلبية مواصفات محددة مسبقاً. وينظر إلى إجراءات إعادة المعالجة بأنها ضرورية أحياناً بالنسبة للأدوية البيولوجية. التي يتم التحقق من صلاحيتها في مثل هذه الحالات. والموافقة عليها مسبقاً كجزء من عملية ترخيص التسويق.

## إعادة التشكيل

إخضاع وسيط من الوسائط أثناء سير العمليات، أو أحد الوسائط السائبة (السوائب الوسيطة البيولوجية النهائي)، أو المنتج النهائي من تشغيل واحدة لعملية تصنيع بديلة بسبب الفشل في تلبية مواصفات محددة مسبقاً. إن إعادة التشكيل هو حدث غير متوقع وغير موافق عليه مسبقاً\ كجزء من عملية ترخيص التسويق.

## منطقة قائمة بذاتها

الأماكن التي توفر الفصل الكامل والشامل لجميع جوانب العملية. بما في ذلك فصل حركة الأفراد والمعدات، باستخدام إجراءات، وضوابط، وعمليات رصد راسخة. وتشمل ذلك الحواجز المادية بالإضافة إلى نظم منفصلة للتحكم بالهواء. ولكن لا يعني هذا بالضرورة استخدام مبنيين مبرزين ومنفصلين.

## المواصفات

قائمة من المتطلبات التفصيلية التي يجب أن تتوافق معها المنتجات أو المواد المستخدمة أو التي يتم الحصول عليها أثناء عملية التصنيع. وتستخدم المواصفات كأساس لتقييم

## إجراءات التشغيل القياسية (SOP)

إجراءات مكتوبة مرخصة تعطي التعليمات اللازمة لتنفيذ عمليات ليست محددة بالضرورة لمنتج أو مادة معينة (مثل تشغيل المعدات؛ والصيانة والتنظيف؛ والتحقق من الصلاحية؛ وتنظيف المواقع والضوابط البيئية؛ وأخذ العينات والفحص). يمكن استخدام بعض إجراءات التشغيل القياسية لتكملة السجل الرئيسي الخاص بمنح محدد وتوثيق إنتاج التشغيل.

## المادة الأولية

أي مادة ذات جودة محددة تستخدم في إنتاج المنتجات الصيدلانية. باستثناء مواد التغليف.

## التثبيتة / التحقق

عملية الإثبات. وفقاً لمبادئ أسس التصنيع الجيد. تعني أية إجراءات. أو عمليات. أو معدات، أو مواد، أو أنشطة، أو نظم تؤدي في الواقع إلى النتائج المتوقعة (انظر أيضاً التأهيل).

