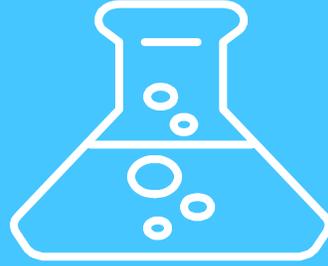


الجامعة الدولية السورية للعلوم والتكنولوجيا
كلية الصيدلة
المراقبة الدوائية
المحاضرة السادسة



Analytical missions for QC Sampling

Dr. Shuaib Alahmad

وثائق وسجلات قسم الهندسة والصيانة Records and Documents Maintenance & Engineering

يعنى قسم الهندسة والصيانة بالموجودات الثابتة كالأبنية والمرافق والتسهيلات والآلات وغيرها، ويقوم بتركيب هذه الموجودات واختبارها وتعديلها قبل بدء الإنتاج وأثناءه.

يتم توثيق أشكال الآلات والاحتفاظ برسوم مفصلة من زوايا مختلفة ومقاطع عرضية للأجزاء المعقدة مع تعليمات التركيب.

مشاركة قسم الهندسة والصيانة لقسم مراقبة الجودة في تطوير أية عملية صيانة أو تركيب هو أمر بالغ الأهمية، وظهور أخطاء في التصميم أو التخطيط سيتجلى بشكل خسائر باهظة الثمن.

تعديل الوثائق الأصلية

Revision of documents

توكل بعض الشركات مهمة تعديل الوثائق إلى قسم ضمان الجودة (QA) بناء على اقتراح القسم المختص، وقد توكل في شركات أخرى إلى قسم الشؤون التنظيمية أو القانونية regulatory affairs أو لهيئة مراقبة التغيير change control board .

- إذا جرت الموافقة على التعديل تصدر الوثيقة الجديدة وتعد.

الشكاوى Complaints

- الشكاوى هي اعتراض المستهلك أو الموزع لعدم رضاه عن المنتج.
- تستلم الشكاوى عادة من الوكلاء أو المستودعات أو الأطباء أو الصيادلة أو المستشفيات أو المرضى.
- يرأس وحدة الشكاوى شخص خبير ذو معرفة بعمليات الإنتاج والمراقبة.
- يتم توثيق الشكاوى بتسجيلها ثم الاتصال بالمشتكي وتسجيل نتائج التحقق ثم اتخاذ إجراءات تصحيحية.
- بعض الشكاوى ليست من اختصاص قسم مراقبة الجودة مثل تغير الأسعار.
- إذا كانت الشكاوى تخص النواحي العلاجية كغياب الفعالية أو نقصها أو التأثيرات الجانبية فإنها تحال إلى القسم الطبي للمراجعة.
- لا بد بين فترة وأخرى من الاتصال المباشر مع العملاء لتقصي جودة المنتجات.



سحب المنتج Product recall

يعد قسم ضمان الجودة (QA) المسؤول عن تنظيم عمليات السحب.
استراتيجية السحب:

- (1) التعرف على مجال السحب (المستهلك أم الصيدلاني أم المستودع).
 - (2) إصدار التحذيرات للجمهور.
 - (3) التفتيش عن تنفيذ القرار.
 - (4) كما تلعب عوامل أخرى دورا (مثل كمية المادة الموزعة).
 - (5) نمط التوزيع (المستودعات الكبيرة، الصغيرة، الصيدلاني، خارج القطر).
- يجب قبل إنهاء عملية السحب مراعاة:

- 1 - إتلاف المنتج.
 - 2 - وجود منطقة حجر مصممة لاستقبال البضائع المعادة.
 - 3- قائمة البضائع المعادة.
 - 4 - الترخيص بالإتلاف.
 - 5- كلفة سحب الدواء.
 - 6 - وجود تقرير نهائي يضم جميع السجلات المتوافرة عن سحب الدواء.
- 5• يجري إنهاء عملية سحب الدواء عندما يتأكد المدير أن عملية سحب الدواء اكتملت بشكل كامل.

إدارة عمليات مراقبة الجودة

Administration of quality control operations

يهتم قسم مراقبة الجودة عادة بمجالين:

1 – الجانب الفني: Technical side:

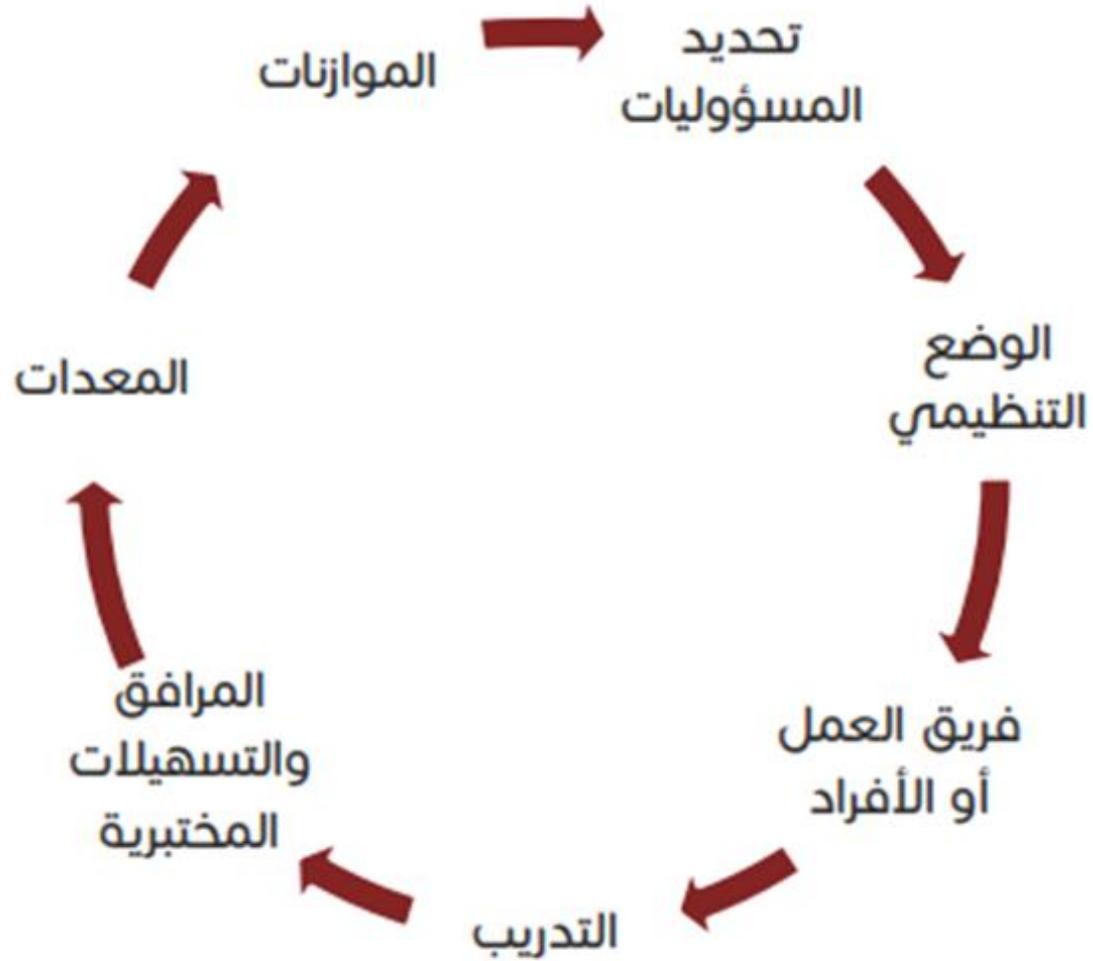
ويشمل اختبارات:

- المواد الأولية
- ونصف المصنعة
- والنهائية
- واللصاقات
- ومواد التعبئة

2— الشؤون الإدارية: affairs Administrative:

وتتضمن

- إعداد الموازنات.
- المعدات وضبط الأدوات المختبرية.
- الإشراف على الأقسام والمختبرات.
- إدارة الأفراد.
- التنظيم.
- تحديد المسؤوليات.
- كما يقوم قسم مراقبة الجودة بالتحري عن عيوب المنتجات المشتكى عليها، ويقدم التوصيات للإجراءات أو الأفعال التصحيحية corrective actions، كما يقوم بمراقبة المنتجات المسحوبة وعملية السحب والقيام باختبارات الثبات.



وتتضمن إدارة عمليات مراقبة الجودة:
الموازنات
المعدات
المرافق والتسهيلات المختبرية
تحديد المسؤوليات
الوضع التنظيمي
التدريب
فريق العمل أو الأفراد

Defining of responsibilities

يجب تحديد مسؤوليات قسم مراقبة الجودة خطيا تجاه كل قسم من أقسام المصنع ثم تجري الموافقة عليها من قبل الإدارة العامة.

وقد ذكرت هذه المسؤوليات في GMP على النحو التالي:

- هناك قسم لمراقبة الجودة يملك المسؤولية والسلطة للموافقة على قبول جميع المكونات (أو رفضها) من مواد أولية أو مواد تغليف وتعبئة أو منتجات نصف مصنعة أو منتجات نهائية أو لصاقات وغيرها، كما يملك السلطة لمراجعة سجلات المنتجات لضمان عدم ظهور أخطاء، أو بحث هذه الأخطاء حال ظهورها.

- يجب أن تتاح لقسم مراقبة الجودة جميع الوسائل بما فيها المرافق والتسهيلات والمعدات والتجهيزات والأدوات المخبرية من أجل الاختبار بغرض الموافقة أو رفض جميع المواد التي ذكرت سابقا.

- لقسم مراقبة الجودة قرار الموافقة أو رفض الإجراءات أو المواصفات التي يمكن أن تؤثر في هوية المادة الفعالة أو نقاوتها أو تركيزها، أو ثبات المنتج النهائي.

يحتفظ بالسجلات الخاصة بمواد التعبئة وسجلات قسم الإنتاج لمدة 5 سنوات.

Organization

- قسم مراقبة الجودة مستقل بحد ذاته، حيث يعتبر مؤسسة مستقلة ضمن المعمل مستقلة بإدارتها، بأدواتها، بمعداتنا...).
- مدخلاته العينات ومخرجاته النتائج.
- يعتبر محور عمل المعمل.
- الوضع التنظيمي يجب أن يسمح بتنظيم عملية الاعتيان وتحرير المواد.
- «يعتمد تعقيد بنية القسم على حجم الشركة وطبيعة منتجاتها وعددها والتقانات المستخدمة في الشركة وعلى عوامل أخرى مختلفة».
- مهما كان حجم الشركات الدوائية وشكلها إلا أن مهمات أقسام مراقبة الجودة ومسؤولياتها واحدة.

Personnel

حددت ال GMP المتطلبات الأساسية لفريق العمل كمايلي:

- توافر عدد كاف من الأفراد، وعادة ما يكون هنالك طرق لحساب عدد الأشخاص اللازمين لتخديم منتج ما، كما أن لكل منتج مديرا خاصا به.
- الاحتفاظ بتوصيف العمل job description لجميع الأعمال الأساسية.
- تأهيل Qualification فريق العمل يجب أن يكون جيدا، ويجب ألا تكون هنالك محسوبيات.
- التدريب وفقا لبرنامج محدد ومدون خطيا ومبرمج لأداء الأعمال جميعها بشكل صحيح وفعال.

Training

التدريب (المدعم بالوثائق جزء رئيسي من الممارسات التصنيعية الجيدة، ودونه سيحصل تأرجح في معدلات القبول والرفض).

يركز التدريب على منحيين

زيادة المعارف knowledge

تطوير المهارات Skills

• يركز التدريب على SOPs ويدعم بكل الوسائل الممكنة وخاصة المادية منها عملية نجاحه، ويقوم به فريق من الخبرات المناسبة والضرورية.

يتلقى فريق العمل التدريب على النواحي الآتية:

- 1- الممارسات التصنيعية الجيدة السائدة cGMP.
- 2- دور سلطات الدواء الوطنية والمختبرات الحكومية لمراقبة الجودة.
مثلا: في سوريا لا يخرج أي صا د حيوي أو دواء هرموني إلى السوق قبل أن يتم فحصه والتحري عنه في مخابر مراقبة الجودة التابعة لوزارة الصحة.
- 3- إجراءات مراقبة الجودة المفترض تطبيقها.
- 4- السلامة المهنية (مدى تأثير المنتج على الشخص أو تأثير الشخص على المنتج).
- 5 - إدارة الممتلكات Housekeeping (المخبرية)، من حيث النظافة و العقامة إلخ...

يتم اختيار مجموعات معينة من فريق العمل يجري تجريبهم من النواحي الآتية:

- الاعتيان (وهؤلاء يجب أن يكونوا دقيقين الملاحظة للغاية).

- عيوب مواد التعبئة والتغليف.

- الاختبارات الكيميائية والفيزيائية.

- الاختبارات المايكروبيولوجية.

- الاختبارات الحيوية.

يجري تدوين جميع برامج التدريب بشكل واضح مع توصيف العمل، ويحتفظ كل عنصر من فريق العمل بنسخة من برنامج تدريبيه وتوصيف عمله.

laboratory utilities and facilities

- يجب أن تكون المرافق والتسهيلات الخاصة بالمختبرات ملائمة في الحجم والمكان وبشكل يتيح لقسم مراقبة الجودة إنجاز أعماله بأفضل ما يمكن.
- يجب أن تسمح المرافق والتسهيلات بأداء الاعتيان والاختبار وقبول المواد والمنتجات ورفضها. ويتمتع المخبر المثالي بالمواصفات التالية:
- أن تكون مختبرات القسم في بناء حديث مكيف هوائياً، مجاور لأقسام الإنتاج لكنه منفصل عنها.
- أن تكون غرفة مقسمة بقواطع زجاجية مع مرافق مختبرية ملائمة تتضمن طاولات العمل والمخليات الهوائية والمخازن وحظائر حيوانات التجربة.
- الإنارة الملائمة.
- التهوية. Ventilation.
- خدمات الكهرباء والغاز وسائل الغسل والتنظيف.
- الحمامات النظيفة التي يمكن الوصول إليها بسرعة.
- أن تكون برامج الصيانة Maintenance جاهزة (يجب تجنب التأخير دائماً).
- وأخيراً خدمات المناوبة shift النظامية (مع وضع حوافز للمناوبات الليلية).

Equipment

- يجب أن تكون المعدات (أجهزة، آلات..) ملائمة لحجم العمل.
(يمكن لمجموعة من المعامل المجاورة لبعضها أن تمتلك جهاز واحد، لا داعي في بعض الحالات أن يكون هناك جهاز لكل معمل مع مراعاة تنظيم أمور العمل على الجهاز).
- يجب أن تجرى صيانتها وتعيرها Calibration بشكل ملائم لضمان عمليات الاختبار والتحليل لجميع المواد.
- يجب إضافة المعدات الأحداث سعياً للتوافق مع المتطلبات.
- يجب الاحتفاظ بقائمة المعدات الرئيسة مع سجل أداء Log Book لبيان واقع الصيانة والتعير.
- وجود مثل هذه القائمة مفيد في اتخاذ القرار المناسب بشأن استبدال المعدات أو شراء معدات متطورة أو لوضع الموازنات الخاصة بالشركة.

Budgets

لقسم مراقبة الجودة موازنة خاصة تقسم إلى موازنتين فرعيتين:

موازنة النفقات الجارية: Operating expenses:

- وتشمل الرواتب، التعويضات، والمكافآت، تعديلات المكان، خدمات تدفئة وإنارة وهاتف، نفقات السفر والنفقات الإضافية الأخرى.
- تشكل هذه النفقات 80 إلى 90% من موازنة النفقات.
- تشكل نفقات أعمال مراقبة المواد الأولية ونصف المصنعة والنهائية ومواد التعبئة والتغليف واللصاقات واختبارها نحو 5% من مبيعات المنتج النهائي، وغالبا ما تكون أقل من ذلك ونادراً ما تكون أعلى من ذلك.
- إذا كلف القسم بأعمال أخرى ك معالجة الشكاوى أو إدارة برنامج سحب الأدوية فتجب زيادة موازنة النفقات

على المحاسبة تحديد جميع النفقات (كلفة العينة، كلفة كل شخص، كلفة كل وجبة، كلفة المنتج النهائي) ثم تعديلها بحسب الأسعار الجارية، ثم تزداد موازنة النفقات الجارية في حال زيادة المبيعات أو إنتاج مستحضرات جديدة.

الموازنة الرأسمالية Capital (الموازنة الاستثمارية):

- تعتمد على قائمة محددة من معدات رأس المال وفترة صلاحية استعمالها، والاستهلاك وتاريخ الاستبدال، إلخ..
- تجب زيادة هذه الموازنة عند ضرورة الاستجابة لمطالب حكومية جديدة مثل اقتناء HPLC أو مطالب أخرى خاصة كاستخدام الأتمتة في أعمال المختبر.

تكاليف الجودة

أولاً: أنظمة المحاسبة:

يقوم مجلس الإدارة بنشر التقرير المالي السنوي للشركة بعد تدقيقه والتحقق من مدى مطابقته للتقارير المالية لواقع الشركة.

ثانياً: التكاليف الثابتة والمتغيرة:

- التكاليف الثابتة هي نفقات مستقلة عن حجم الإنتاج (ككلفة صيانة الأبنية والإنارة والكهرباء، وغيرها).
- التكاليف الثابتة تشكل 2-5% من مبيعات الشركة، ويمكن خفضها بشكل واضح بخفض الملاك لأن 80-90% من نفقات قسم مراقبة الجودة هي نفقات ملاك الموظفين.

• أما التكاليف المتغيرة فهي التي ترتبط بالإنتاج:

- غالبا ما يشار إلى التكاليف المتغيرة بالتكاليف التقديرية Estimated costs، وهي إما ناجمة عن أخطاء داخلية أو خارجية أو هي نفقات كان من الممكن تجنبها، وأيا يكن اسمها فهي ناتجة عن خطأ في نظام الجودة.

- تظهر التكاليف المتغيرة نتيجة لمتطلبات لم يتم التوافق معها لأسباب عدة.

ثالثا: جدول الحساب:

يوضع جدول للحسابات وتحدد كل كلفة من تكاليف الجودة، ويخصص لها ما يعرف بدفتر الأستاذ، وفي كل مرة يحصل إنفاق يجري تسجيل لهذه النفقة.

رابعا: تقرير تكاليف الجودة:

يتم إصداره بعد وضع جدول الحسابات.

المهام التحليلية لقسم QC

تعد المهام التحليلية لقسم مراقبة الجودة أهم الأعمال التي يؤديها هذا القسم، وتتسم هذه المهام بالطابع التطبيقي وليس البحثي، الذي يعتمد على تطبيق المعطيات الواردة في SOPs ومعرفة مدى تطابق الوضع الراهن مع الوضع المطلوب، ثم اتخاذ القرار المناسب.

ويجري إعداد SOPs الخاصة بمخابر مراقبة الجودة بالتعاون بين قسمي البحث والتطوير وقسم مراقبة الجودة، وهي تشمل مواصفات المواد والمنتجات وطرائق الاختبارات..

فحص معالم الجودة

- 1 - المعالم الكيميائية (من حيث المادة الفعالة)، والفيزيائية (كاللزوجة والكثافة) والفيزيوكيميائية (كالأطياف اللونية).
- 2 - المعالم التكنولوجية (كفحوص القساوة والتفتت).
- 3 - المعالم المايكروبيولوجية (من حيث العقامة والنظافة).
- 4 - المعالم البيولوجية (كالفحوص المجراة على الإنسولين ودراسات السمية).

المختبرات الرئيسية في قسم مراقبة الجودة

• المختبر الكيميائي: Chemical laboratory

ويدعى مخبر الكيمياء الرطبة wet chemistry الذي تجرى فيه التجارب الكيميائية في الحالة السائلة.

• مختبر التحليل الآلي أو الأدوات: instrumental analysis laboratory

وفيه الأجهزة الحساسة التي ينبغي تأمين بيئة مناسبة لها ذات مواصفات معينة من حيث درجة الحرارة والرطوبة والاهتزاز (حيث من الممكن أن تؤثر مثلا اهتزازات الهواتف النقالة عليها).

• المختبر التكنولوجي: Technical laboratory

ويدعى المختبر الفيزيائي، وتجرى فيه الفحوص التكنولوجية مثل فحص تجانس الوزن والتفتت والقساوة وما إلى ذلك، وهو مختبر يجب أن يكون قريبا من خطوط الإنتاج منعا لحدوث التلوث التصالبي Cross-contamination وحفاظا على للوقت، إذ إن كثيرا من الاختبارات تجري بمدى تكرارية قصير (كل 10 دقائق أو كل 5 دقائق)، وبالتالي فإن المسافة الكبيرة بين هذا المخبر وخط الإنتاج سوف تسبب هدر الكثير من الوقت.

• المختبر الميكروبيولوجي: Microbiological laboratory

• المختبر البيولوجي: Biological laboratory

المصادر المنهجية

Methodology Sources

1- دساتير الأدوية والمتطلبات الوطنية:

• تعتبر دساتير الأدوية مراجع قديمة، إذ لا يتم تسجيل الدواء فيها إلا بعد مضي 10 إلى 15 عاماً من إطلاقه في الأسواق.

يتم اقتباس المتطلبات الوطنية من :

الخلاصات الرسمية. Official compendia.

دساتير الأدوية المعترف بها عالمياً:

(الدولي international Pharmacopeia) (الأمريكي - USP) (البريطاني - BP)

(الياباني - JP) (الأوروبي - EP) (الألماني DAB).

الدولي IP: دستور عملت به منظمة الصحة العالمية من أجل دول العالم الثالث، والدول التي لا تمتلك دساتيراً للأدوية.

2 - الشركة الأم، قسم البحث والتطوير:

Standards and analytical methods developed by the manufacturer (when monographs are not available).

3 — الكتب المرجعية العلمية المعتمدة، مثل:

AOAC Official Methods الذي تصدره جمعية المجتمعات التحليلية

Association Of Analytical Communities (AOAC).

- Clarke's Analysis of Drugs and Poisons.
- Remington.

4 النشرات الدورية العلمية:

خصوصاً من المجالات التي تمتلك عامل تأثير impact factor عالياً

pharmacopeia

- A book containing directions for the identifications of the drugs, published by the authority or any pharmaceutical or medical convention.
- it is a reference work for the pharmaceutical drug specification.
- description of preparations are called monographs

يضع الدستور حدودا Ranges معينة للمواصفة وحدود الانحراف Deviation limits إلا أنه لا يحددها بدقة إلا إذا كان ذلك ضروريا.

يراعى الدستور عمليات التصنيع أو أخطاء الطرائق التحليلية، إلخ..

أما مجالات (معايير) السماحية Acceptance criteria فهي نوع من التسهيلات المساعدة للتصنيع، والذي قد يحتوي انحرافات التي قد تكون ناجمة عن أخطاء التقانات المستخدمة والأخطاء العرضية في عملية التصنيع والتحليل محتملة الحدوث وغيرها.

مثال: كأن تكون معايير السماحية للباراسيتامول بين % 90 و % 110 من المادة الفعالة في كل قرص.

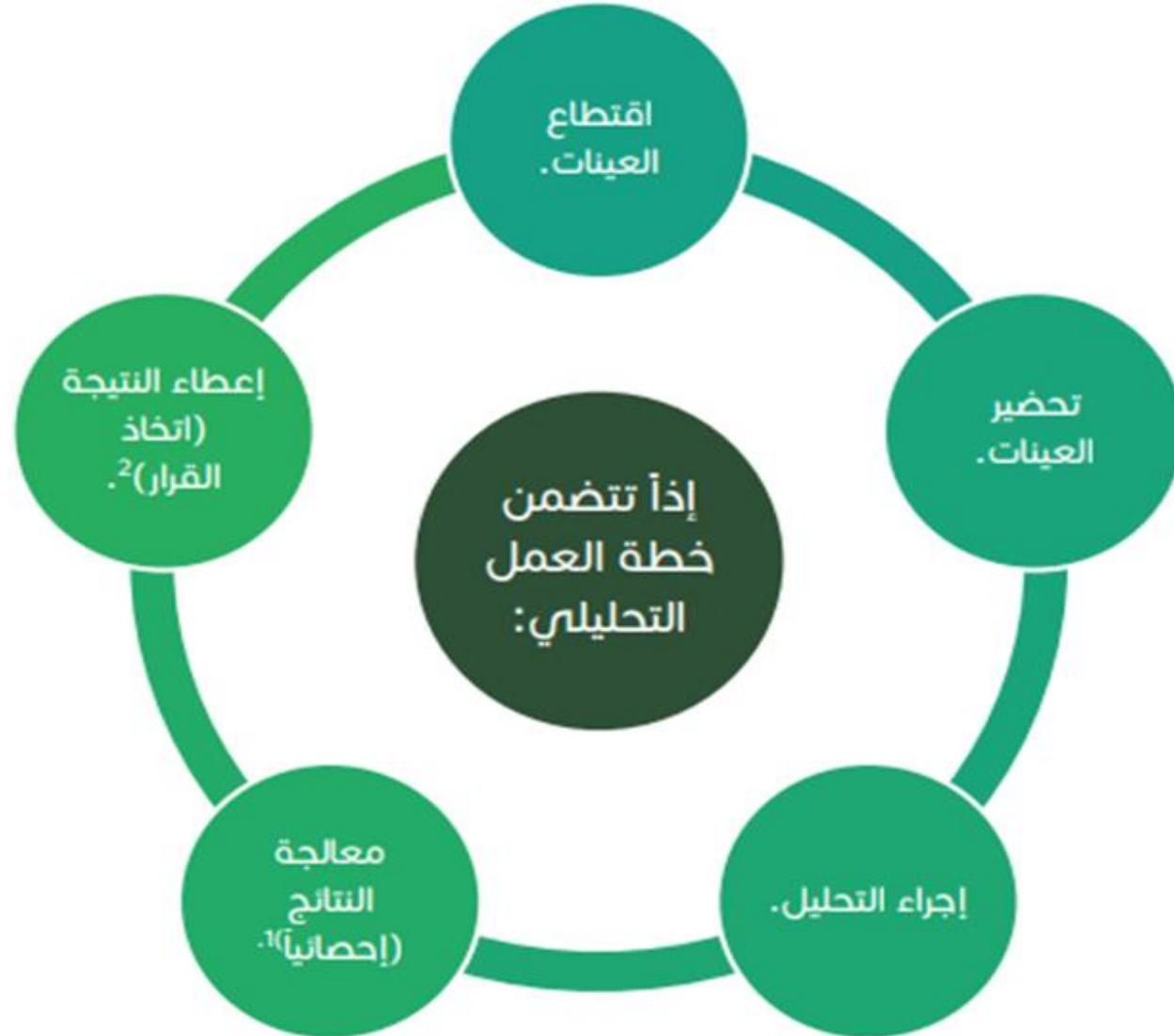
➤ إن نقص المتطلبات أو المواصفات أو حتى عدم ورود المادة في دستور الأدوية يفسح المجال لبعض المصنعين بإنتاج نوعيات مختلفة من الدواء، فكثير من الأدوية لم تدرج بعد في دساتير الأدوية ومع ذلك فهي موجودة في الأسواق بشكل أدوية مقلدة أو جنيسة، وبالتالي فإن مراقبة جودتها غير مبنية على مواصفات معتمدة من الشركة الأم.

➤ قام مؤتمر المواءمة الدولي للمتطلبات الفنية لتسجيل الأدوية ICH الذي تأسس عام 1990 في بروكسل بالاهتمام بتوحيد المواصفات بين دساتير الأدوية للدول الأهم في صناعة الأدوية (الولايات المتحدة، الاتحاد الأوروبي، اليابان) بهدف تسهيل حركة الأدوية واستيرادها وتصديرها.

➤ أما أهم عمل دوائي تعاوني فكان إصدار دستور الأدوية العالمي IP من قبل منظمة الصحة العالمية، والذي يمكن أن تمثل لمواصفاته أية دولة في العالم.

➤ تحديث الدساتير وتطوير المواصفات.

خطة العمل التحليلي:

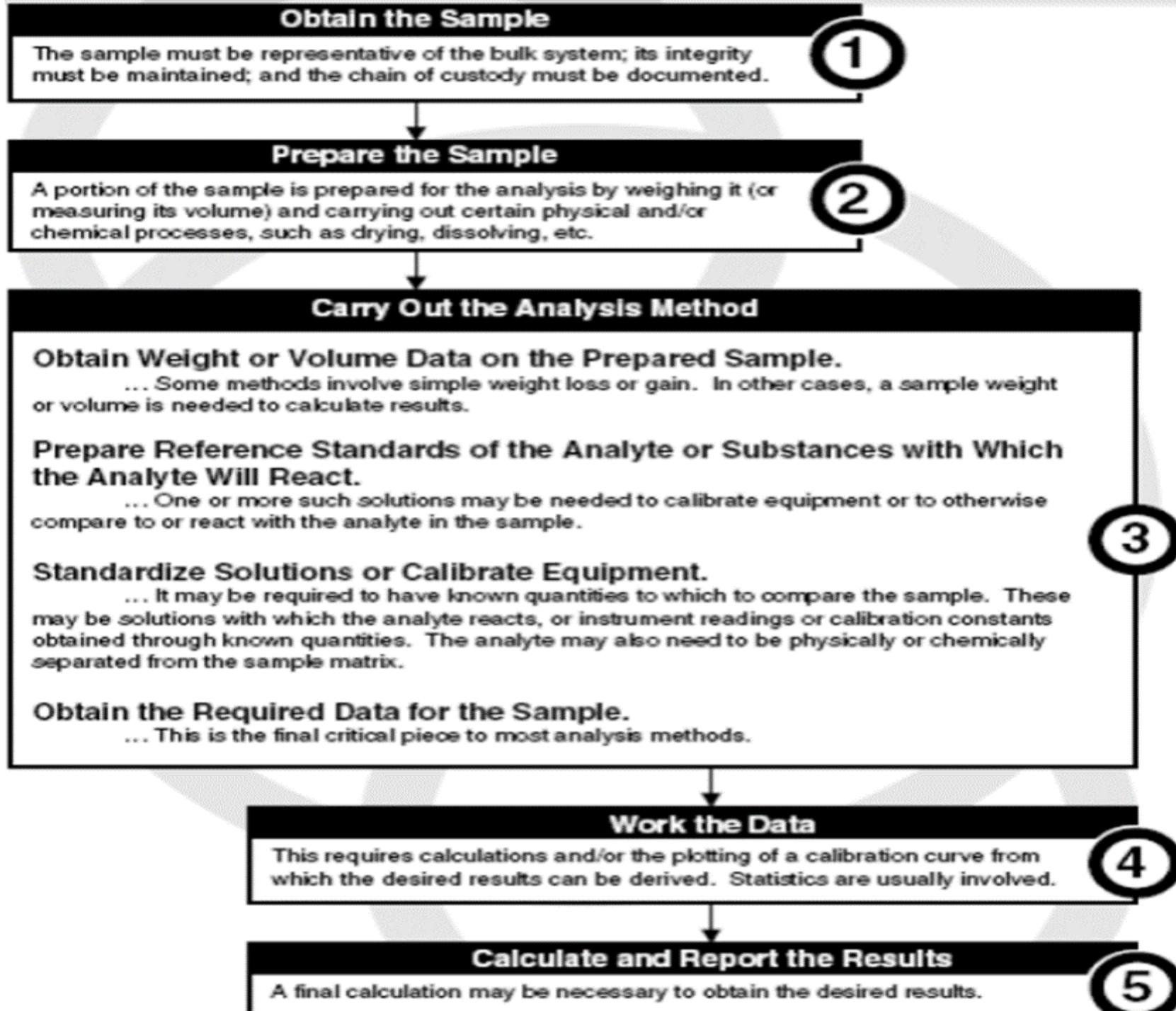


Sampling

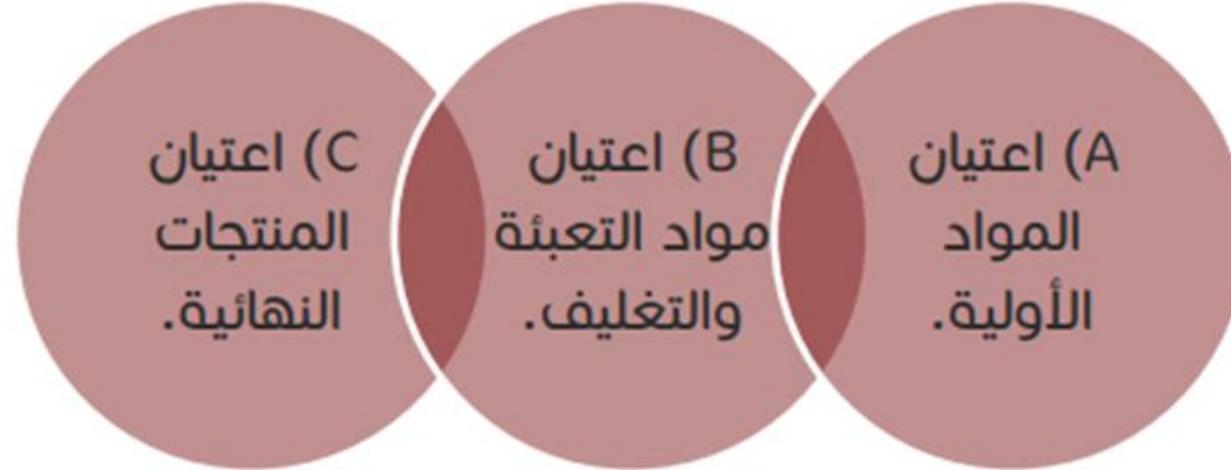
• يختلف حجم العينة و عملية اقتطاعها باختلاف نوع المادة التي تقتطع منها العينات.

الهدف من الاعتيان هو الحصول على أكبر كمية من المعلومات من أقل كمية وأقل عدد من العينات.

« تصمم عملية الاعتيان على أساس تخفيض المخاطرة المحتملة إلى الحد الأدنى لرفض وجبة جيدة بسبب عينة مقتطعة بشكل سيء، أو قبول وجبة سيئة بسبب عينة غير ممثلة».



تعريف: الاعتيان هو انتقاء لجزء ممثل من مجتمع، وفي حالتنا هذه هو انتقاء لجزء ممثل من مواد أولية أو مواد نصف مصنعة أو منتجات نهائية أو مواد تعبئة وتغليف.



Sampling for the starting materials

إن الصناعة الدوائية ليست بمنأى عن الأخطاء، وقد تحدث فيها أخطاء عديدة، ومن الأمثلة على هذه الأخطاء:

1 – أخطاء في توريد المادة الأولية، وكمثال على ذلك:

• توريد الأتروبين أحادي النترات Atropine mononitrate بدلا من سلفات الفيزوستيغمين Physostigmine sulphate.

• أو توريد حمض الليمون Citric Acid عوضا عن حمض الأوكزاليك Oxalic acid.

• أو توريد الستركنين كأساس Strychnine base بدلا من ملحه السلفاتي.

2- العنونة الخاطئة لبعض حاويات المواد الأولية، وهي أخطر بكثير من أن تكون جميع الحاويات في وجبة ما معنونة بشكل خاطئ.

لذلك توصي الـ GMP بإجراء اختبار تعيين هوية كل حاوية من حاويات المواد الأولية باستخدام الأشعة تحت الحمراء القريبة NIR.

فمثلاً: كلوريد البوتاسيوم الذي يؤخذ عبر الفم بكميات كبيرة ودون ضرر يمكن أن يسبب بكمية قليلة منه الموت لو أخذ حقناً بالخطأ.

أدوات الاعتيان

- 1- أدوات لفتح الحاويات (البراميل - العلب - الرزم) مثل: السكين، المطرقة، المفتاح الإنكليزي monkey wrench وغيرها من المعدات اللازمة لعملية الفتح.
- 2- أدوات لإزالة الغبار، مثل: المكنسة الكهربائية Vacuum cleaner.
- 3- أدوات لإعادة الإغلاق، مثل: الشريط اللاصق.
- 4- لصاقات Labels لتوضيح الحاويات التي جرى اعتيانها، وتسجيل الكميات المقطعة منها.
- 5- أدوات الاعتيان النظيفة (يفضل وجود لكل مستحضر مجموعة اعتيان أو مجموعات اعتيان لمرة واحدة disposable)، وأدوات اعتيان عقيمة للمواد الأولية الخاصة بالمستحضرات العقيمة.
- 6- وسائل ومواد تنظيف لمكان الاعتيان.

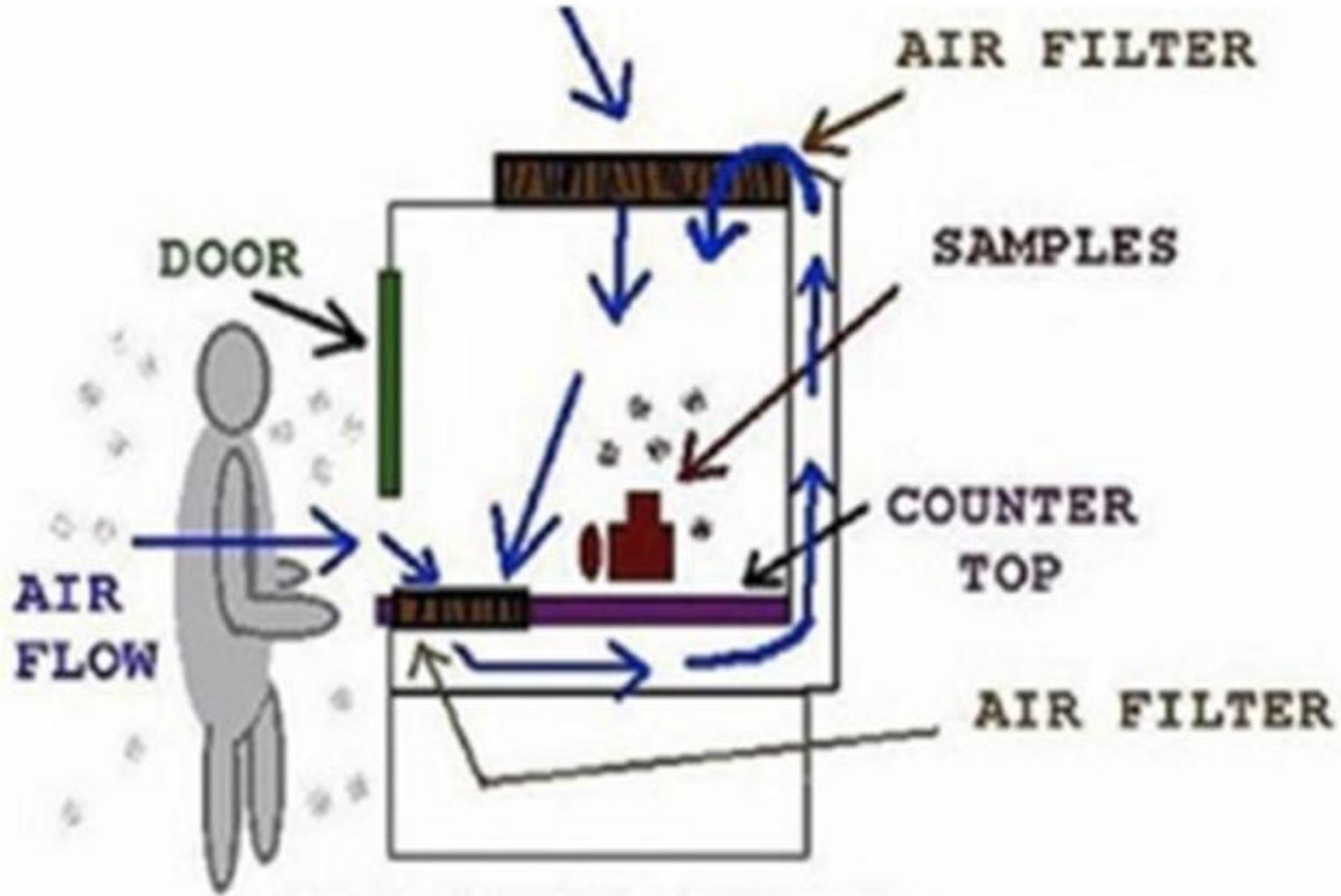


• يجب الكشف عن أي اختلاف في موحودية الحاويات وسلامتها وسلامة المعلومات، مثل:
اسم الشركة الصانعة، رقم الوجبة، تاريخ انتهاء الصلاحية أو إعادة الاختبار.. ثم تفتح
الحاويات أو بعض منها بحسب نظام الاعتيان للبحث في محتواها وملاحظة موحودية المادة،
والشكل، والرائحة، واللون، وحجم الجسيمات البلورية، أو الحثيرات، أو الماد الصلبة،
وملاحظة وجود تكتلات ناجمة عن الرطوبة، أو ترسبات صلبة في المواد السائلة أو نصف
الصلبة.

• تعاد أوضاع المادة إلى حالتها الأساسية فيما لو كانت هذه الظواهر عائدة لسبب التخزين
الطويل، أو التعرض المطول للحرارة أثناء عملية الشحن وليست عائدة لتخرب ما.
وفي هذه الحال تعزل الأجزاء غير المتجانسة وتختبر بمفردها.

- تؤخذ العينة من أي جزء من البضاعة إذا كانت المادة المستلمة موحدة بينما تستعمل أدوات اعتيان خاصة إذا كانت المادة المستلمة غير موحدة ظاهريا أو فيزيائيا.
- تعد المواد ذات المنشأ الطبيعي أو من مواد طبيعية أو مواد معدنية غير موحدة.
- يكون الاقتطاع من أعلى الحاوية ووسطها وأسفلها.
- يسجل في سجل الاعتيان التاريخ ونوع عبوة العينة واسم قاطع العينات. كما يسجل رقم وجبة المادة ورقم العبوة التي جرى اعتيانها وكمية العينة وهدف الاعتيان (تعيين هوية، مقايسة..).

- يجب وسم الحاويات التي اعتينت بالمعلومات الواضحة مهما طال زمن تخزينها.
- يجب أن يضع إجراء الاعتيان بالحسبان الخبرات السابقة مع المادة المراد اقتطاع العينات منها، ومع مورد هذه المادة، وعدد وحدات البضاعة المستلمة.
- عند عطب ختم حاوية فلا بد من إعلام المورد بنوع العطب، وكيفية تحريره، وملاحظته، وطريقة إعادة تصحيح الختم إذا كان ذلك ممكناً، أو إعادة المادة لمصدرها، ويجب أن يتم عزلها.
- يغلق بشكل تام ثقب العبوة أثناء الاعتيان، ويوسم بطريقة مناسبة.
- لا بد من الانتباه إلى الشروط البيئية.
- لا بد من الانتباه إلى اعتيان المواد العقيمة ضمن جهاز تدفق الهواء الصفائحي
Laminar air flow LAFl.



Laminar Flow Cabinet

• لا بد من إجراء التنظيف بعد عملية الاعتيان مباشرة وتوثيق ذلك خوفا من حدوث أي تلوث تصالبي.

• تعاد الحاويات غير المعنونة إلى المصدر

• يجب أن لا يترك فراغ في أعلى العلبة أو أن يكون ضمن حدوده الدنيا منعا للتخرب بالأكسدة، أو يجري حقن غاز النتروجين إذا كان ذلك ضروريا.

أنواع الاقترطاع :

الاقترطاع الرتبيي Systematic sampling:

للعيئات المتحركة (مثل العيئات التي تؤخذ كل 5 دقائق أو 10 دقائق من المواد أثناء التصنيع).

الاقترطاع العشوائي Random Sampling:

للعيئات الثابتة (مثل العيئات التي تؤخذ من البراميل قبل التصنيع).

أهم خطط اعتيان المواد الأولية

The "n Plan": *

" n plan" used with great caution and then only when : material is considered uniform and is supplied from a recognized source.

"n plan" is based on the formula $n = 1 + \sqrt{N}$

Where N is the number of sampling units in the consignment.

- The value of n is rounded up to the next higher integer.

The "p Plan": *

- The "p plan" may be used when: material is uniform and is received from a recognized source, and the main purpose is to check the identity
- The "p plan" is based on the formula $p = 0.4\sqrt{N}$

Where N is the number of sampling units.

The "r Plan":*

- The "r plan" may be used when: material is suspected to be non-uniform and/or is received from a source that is not well known.
- The "r plan" may also be used for Herbal medicinal products as starting materials
- This plan is based on the formula

$$r = 1.5\sqrt{N}$$

Where N is the number of sampling units.

Sampling For Packaging Materials

ثمة خوف من حدوث التشويش (mix – up الخلط) confusion أثناء عملية اعتيان مواد التغليف، لذا يتم التعامل مع مادة واحدة فقط وخلال زمن محدد.
بعض التعليمات التي يجب مراعاتها:

- يجب عدم إعادة أية مادة تعبئة إلى البضاعة الأصلية بعد سحبها
- يجب اتخاذ إجراءات الحماية أثناء الاعتيان خوفاً من حصول خطأ أو انكسار
- لا بد من حماية مواد التعبئة الأولية أثناء الاعتيان لمنع التلوث البيئي
- يجب أخذ الاستخدام النهائي لمواد التعبئة ومتطلبات حماية العبوات في الحسبان
- لا بد من فحص الحاويات وملحقات مواد التعبئة بالتوافق مع المواصفات المكتوبة
- يمكن الاعتماد على شهادة المورد شرط القيام بفحص تعيين الهوية واعتماد المورد

Sampling plans for packaging materials should be based on defined

sampling standards:

for example: British Standard BS 6001-1, ISO 2859

لا ترد مواصفات مواد التعبئة في دساتير الأدوية، إلا في حالات نادرة .
كضرورة الحفاظ على قلوية محددة للأمبولات مثلا
يتم اختيار عدد عينات مواد التعبئة والتغليف وفق النموذج الألماني الآتي :

الحد الأدنى من عدد العينات	عدد العبوات
2	8 -1
3	15 - 9
5	90 —16
8	150 —91

Sampling For in Process items

يتم اعتيان السوائل والمواد نصف الصلبة والمساحيق والحثيرات والأقراص وغيرها المنقولة بحاويات كبيرة لغرض معالجتها أو لعملية أخرى أو لمتابعة التعبئة والتغليف.

يجري الاعتيان في مواقع الإنتاج مباشرة منهجيا (بشكل رتيبي) Systematic

sampling بحسب سرعة العمل (لأنها متحركة).

ملاحظة:

الاعتيان العشوائي للعينات الثابتة، والترتيبي للمتحركة.

Sampling For Finished Preparations

✓ من المهم جدا أخذ العينات وتحليلها كما لو أننا لا نعرف أي شيء عن المستحضر (بالرغم من كل التحاليل

السابقة) لأنها المرحلة الحاسمة للحكم على المستحضر.

✓ يتم تحديد الحد الأدنى للعينات من خلال متطلبات الاختبارات التحليلية.

✓ (ولا ننسى ضرب عدد العينات بـ 3)

1- مجموعة للتحليل

2- مجموعة لإعادة التحليل

3- مجموعة للاختبارات المستقبلية

✓ يجب حفظ عينات المستحضرات النهائية لمدة سنة واحدة بعد انتهاء تاريخ صلاحيتها

Sample preparation

• يجب إبعاد العوامل المؤثرة التي يمكن أن تؤثر على نتائج التحليل مثل الرطوبة، خصوصا في المواد الأولية الماصة للرطوبة Hygroscopic، ويجب التفريق بين الرطوبة المكتسبة والرطوبة الموجودة أصلا في بلورات المادة الدوائية (التي تكون من نوع hydrate).

• لا بد من إجراء عملية الوزن بتأن.

• يجب أن تكون العينات متجانسة سواء في السوائل أو المساحيق أو الأشكال نصف الصلبة، ويستعمل لذلك تقنيات منها:

تقنية المخروط والمربع

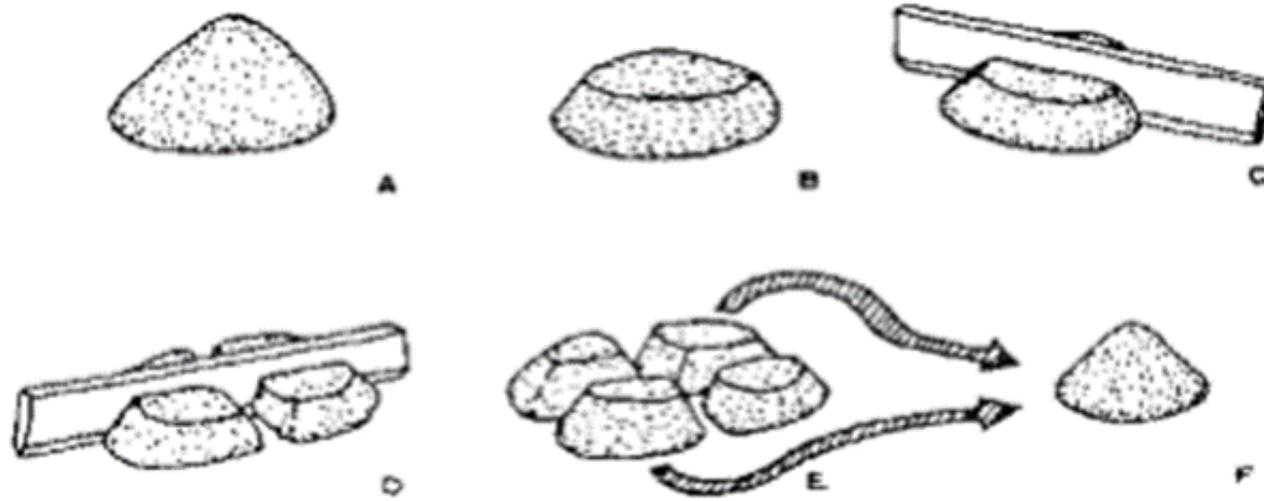
أو الصهر للمراهم

أو التحريك للسوائل

الأمواج فوق الصوتية لتسريع الإذابة

طريقة المخروط والمربع

هي طريقة لمجانسة أبعاد العينات ، وتنطوي على :
تشكيل المادة الدوائية قبل وزنها بشكل مخروط باستخدام الملوق.
ثم يتم تطبيق ضغط على رأس المخروط لجعله بشكل دائرة.
ثم تقسيمها إلى أربعة أرباع.
ثم استبعاد ربعين متقابلين وأخذ الربعين الآخرين .
وتشكيل مخروط آخر وتكرار الخطوات السابقة حتى الوصول إلى الوزن المطلوب.



يجب أن تؤخذ الرطوبة بعين الاعتبار، سواء الرطوبة الجزيئية (التي تكون ضمن بنية المادة البلورية) أو المكتسبة.

يجب التخلص من تشويش الرطوبة المكتسبة على الوزن، ولا بد من حساب ماء التبلور داخل جزيء المادة.

إجراءات الاختبار على العينة المحضرة

- هناك قياسات حسية معتمدة دستوريا (الصفات الظاهرية، الطعم، الرائحة، اللون..). وهي قياسات يجب عدم إهمالها، بل يجب التأنى في إجرائها نظرا لسهولة تسهيلها ولكم المعلومات المتوافر عنها.
- وهناك قياسات يدوية أو نصف آلية أو instrumental تعتمد على أدوات وتجهيزات مختلفة.
- يفضل عادة إجراء القياس بالمقارنة مع مادة عيارية، أو بالمقارنة مع مواد مختبرة مسبقا، أو بالاعتماد على معطيات نظرية مرجعية.

Statistical treatment of finite samples

✓ المتوسط الحسابي Mean

ويحصل عليه بقسمة مجموع البيانات على عددها

✓ الوسيط Median

وهو القيمة المركزية لمجموعة البيانات، ويحصل عليه بترتيب قيمة البيانات تصاعدياً أو تنازلياً

✓ الانحراف المتوسط

Average deviation (Mean deviation)

وهو يعبر عن انحراف القيم عن معدلها، وهو متوسط مجموع انحرافات القيم عن متوسطها الحسابي ثم تحويل الانحرافات إلى انحرافات مطلقة بإهمال الإشارة الجبرية ثم حساب مجموع الانحرافات المطلقة، وأخيراً قسمة نتيجة الخطوة السابقة على عدد المشاهدات.

مثال: احسب الانحراف المتوسط للقياسات

17.00-16.75-16.72

الحل:

$$\frac{17.00 + 16.75 + 16.72}{3} = 16.82$$

ويكون فرق كل قيمة عن متوسطها

$$|X1 - X| \quad X1$$

0.1 16.72

0.07 16.75

0.18 17.00

0.35 50.47

ويقسم الانحراف المتوسط إلى الانحراف المطلق، ويساوي

$$\frac{0.35}{3} = 0.116$$

والانحراف النسبي، ويحسب بالشكل:

$$\frac{0.116}{16.82} \times 100\% = 0.69\%$$



Standard
Deviation
Formula

$$= \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{N-1}}$$



الانحراف المعياري Standard deviation (SD)

وهو الجذر التربيعي الموجب للتباين، وهو من أهم مقاييس التشتت وأكثرها انتشاراً. يعتمد في استدلالاته على جميع قيم بيانات العينة، وبالتحديد على انحراف المشاهدات عن وسطها الحسابي، وتتطلب طريقة حساب الانحراف المعياري إماماً جيداً بالعمليات الرياضية، لكنّها تصبح معقّدة كلما كان حجم العينة كبيراً لذا فاللجوء إلى حسابه إلكترونياً عن طريق دالاتّ حسابية جاهزة أكثر صحّة من حسابه يدوياً

معامل الاختلاف

Coefficient of variation

هو مقارنة لتشتت مجموعتين (أو أكثر) من البيانات، فإذا كانت البيانات تختلف في أوساطها الحسابية و/أو تختلف في وحدات القياس (كمقارنة بيانات الكلفة حيث تقاس بالليرة ببيانات الوزن حيث تقاس بالكغ) فإن المقارنة لا تتم مباشرة بمقارنة الانحراف المعياري لكل منهما بل تتم من خلال مقياس آخر هو «معامل الاختلاف» أو ما يسمى أحياناً بمقياس التشتت النسبي (أو الانحراف المعياري النسبي (RSD) relative standard deviation)

حيث يُنسب الانحراف المعياري لكل مجموعة إلى وسطها الحسابي ويُضرب في مائة فنحصل على مقياس نسبي أو مئوي (ودون تمييز)، أي تتم المقارنة بحساب معامل الاختلاف لكل منهما، والمجموعة التي لها معامل اختلاف أكبر تكون أكثر تشتتاً والعكس بالعكس

$$RSD = \frac{SD}{X} \times 100\%$$



*Thank
You!*