

## **القسم الثاني**

**الممارسات الجيدة بالمعامل وعلاقتها بجودة النتائج**

**Good Laboratory Practices (GLP)**



## مقدمة

تعتبر حماية المواطنين (والبيئة التي يعيشون فيها) من المواد الخطرة المختلفة - مسئولية المنظمات والهيئات المسؤولة عن الصحة العامة - ولكي يتم توفير الأمان لمنتج معين يجب أن تتوفر بيانات ومعلومات دقيقة ، وكذلك تكون هناك قدرة على تتبع مصادر هذه المخاطر. ولكي يتم تحقيق ما سبق فإن تطبيق كل من GLP ، GMP هو الوسيلة العملية لذلك. ومن أمثلة المنظمات والهيئات السابق الإشارة إليها : Federal Food, Drug and Cosmetic Act (المنظمة الفيدرالية للأغذية والأدوية ومستحضرات التجميل في الولايات المتحدة) ، حيث إنها تعد مسؤولة عن إرساء وضممان الأمان والفعالية في الأغذية والمضافات اللونية التي يستخدمها المصنعون ، وذلك للمنتجات التي تنتج بشكل منتظم. أيضاً الهيئات الشهيرة مثل USFDA في الولايات المتحدة ، وكذلك وزارة الصحة في اليابان (Ministry of Health and Welfare) ، فهذه الهيئات تكون مسؤولة عن مراجعة نتائج إختبارات المصنعين ؛ والحكم على كونهم يستطيعون أو لا يستطيعون ضمان أمان وفعالية هذه المنتجات ، حيث يتم التصريح فقط للمنتج الذي يحصل على موافقة هذه الجهات ؛ ويمتاز الإختبارات التي تحددها بنتائج مرضية. كذلك منظمة: The United States Environmental Protection Agency EPA (وكالة حماية البيئة في الولايات المتحدة) ، حيث نشرت هذه المنظمة أغلب القواعد المعروفة والمتفق عليها سنة ١٩٨٣ م ، وذلك بغرض تغطية متطلبات الصحة والأمان فيما يخص الكيماويات الزراعية والصناعية من مييدات الحشرات والفطريات والقوارض ، والتحكم في فعل المواد السامة (Toxic Substances Control Act - TSCA).

والـ GLPs وضعت لمواجهة المشاكل المتعلقة بدقة طرق التحليل ومدى قبول نتائجها.

### ممارسات التصنيع الجيد والممارسات الجيدة بالعامد GMP and cGMP

ممارسات التصنيع الجيد (GMP) تنظم العملية التصنيعية ومدى ارتباطها بضبط الجودة ، وفي المقابل فإن (GLP) تغطي معظم الأنشطة الخاصة بتطوير الأدوية. ومن الناحية التاريخية فإن الـ GMP سابقة للـ GLP ؛ ولذلك فقد حدث تألف بين

الصناعة والـ GMP وأما الـ GLP فهي تسيير فى نفس الخط ويمكن القول بأن الإختلاف الواضح هو ما يتعلق بالمتطلبات الخاصة بالعينات وبياناتها.

وفى الوقت نفسه فإن قواعد GMP تطورت لضمان أن المنتجات الصيدلانية والطبية تنتج بشكل مناسب ويتم ضبط جودتها حسب المواصفات المناسبة وتبعاً للاستخدام الخاص بها.

فى الولايات المتحدة GMP تسمى cGMP أى Current GMP للتأكيد على أن قواعدها ليست جامدة ، ولكنها متطورة دائماً Dynamic ، ومنذ ١٩٩٦م أقرت الـ FDA مراجعة هامة للقواعد المعمول بها؛ بحيث إن أى عقار يتم تسويقه لابد أن يصنع طبقاً لقواعد GMP، ولذلك فإن قواعد الـ FDA أعمدت كقواعد دولية لصناعة العقاقير.

وفى أوروبا فإن هناك قواعد محلية خاصة لـ GMP ، وهم يعتمدون على إدارة الاتحاد الأوروبى (GMP للمنتجات الطبية فى دول الإتحاد الأوروبى) ، ويعتبر تطبيق الـ GMP الأوروبية ضرورة وشرط للسماح بحرية التجارة فى المنتجات الطبية بين الدول أعضاء الاتحاد الأوروبى، وتسمح قواعد هذا الإتحاد بتسويق الأدوية الجديدة فى كل دول الإتحاد بتصديق واحد أو موافقة واحدة with a single marketing approval وعموماً فإن الإتحاد الأوروبى إعتبر الـ GMP الأوربية هى الحد الأدنى للصناعة فى كل الدول الأعضاء . وهى بالطبع تتوافق مع اتفاقية التفتيش على العقاقير . Pharmaceutical Inspection Convention (PIC) .

### القواعد المحلية والدولية لـ GLP

بعد وقت قصير من إقرار الـ US FDA لقواعد الـ GLP فإن منظمة التنمية والتعاون الاقتصادى Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) قد نشرت وثائق ونصوص خاصة بممارسات المعامل الجيدة (GLP) ، وأصبح بين أعضاء هذه المنظمة تعاون من أجل دمج قواعد الـ GLP فى قوانينهم . وكذلك فى أوروبا قد بذلت منظمة (EEC) The Commission of the European Economic Community جهداً كبيراً فى هذا الصدد ، وكذلك فقد تم نشر إرشادات

وأدلة عن ضمان الجودة فى قياسات الأجهزة ومعايرة المعامل ، وذلك بعد إعدادها بواسطة لجان فنية من الـ (International Organization for Standardization (ISO) وغيرها (على سبيل المثال ISO/IEC 17025).

وهناك أيضاً مذكرات تفاهم ثنائى Memoranda of Understanding (MOU) and Bilateral Agreements ؛ قد وضعت لحل الخلافات التجارية ، ولكى تكون GLPs قادرة على التوسع والإنتشار ، ولذلك فقد تم توقيع هذه المذكرات أو الإتفاقيات بين كل البلاد المشتركة فى الاتحاد الاقتصادى الأوروبى . وبعد توقيع هذه الاتفاقيات فإن الأنشطة التى يتم التصديق عليها من قبل السلطات المحلية لكـ GLP لدولة ما فسوف تقبلها السلطات المحلية لكـ GLP للدولة الأخرى.

### كيف يحدث تكامل بين قواعد GLP / cGMP

فى الأساس فإن قواعد الـ GLP وضعت من أجل اختبارات السمية فقط ، وأنها خصّصت للمعامل المهتمة بالدراسات الطبية الأولية على الحيوانات . ولكن طبيعتها الشاملة والعامّة وقدرتها على التطبيق على أى طرق أو أجهزة ؛ كل هذا جعلها قادرة على التطبيق والتنفيذ ، وخصوصاً فيما يتعلق بالقياسات التحليلية . وبعض المعامل تتبع الـ GLP's فى الدراسات البحثية والتسويقية (التصريح بالتسويق) ، حيث تقدم هذه الدراسات لهيئة FDA ، ومثال ذلك عند عمل اختبارات الـ Biocompatibility (التوافق الحيوى) لمادة جديدة.

وقواعد الـ GLP تشمل دراسات المعامل الغير طبية لدعم الدراسات البحثية، ودراسات السماح بالتسويق لتقدمها لكـ FDA ، أو المنظمات الأخرى المناظرة. ويوجد جداول توضح العقاقير الطبية والبيطرية وإضافات اللون والنكهة فى الأغذية، وكذلك الإضافات الغذائية لعلائق الحيوانات ، وكذلك المنتجات البيولوجية. وعموماً فإن الـ GLP مطلوبة لكل من :

(١) دراسات الأمان الخاصة بتطوير العقاقير.

(٢) تطوير المبيدات الزراعية.

(٣) تطوير الكيماويات السامة.

(٤) إضافات الأغذية.

(٥) إختبارات المواد الخاصة بمخاطر الانفجار Explosive Hazards.

\*\*\*\*\*

## الفصل الأول

### عناصر وشروط الـ GLP

#### GLP (organization and conditions)

المعمل الذي يريد أن يطبق GLP سوف يكون معنياً بقائمة الشروط الآتية :

(١) لكل دراسة يتم إنجازها يجب أن يكون هناك مدير لهذه الدراسة Study Director وهو المسئول عن إدارة هذه الدراسة من النواحي الفنية بالإضافة إلى مراجعة وتوكيد نتائج ومستندات وتقارير هذه الدراسة.

(٢) وحدة توكيد الجودة (Quality Assurance Unit (QAU)

هذه الوحدة تكون معنية بمراجعة الدراسات المعملية وكل البيانات والإحصائيات ، وقد تكون هذه الوحدة قسم مستقل أو شخص واحد يعمل كل الوقت أو جزء من الوقت ، ولكن يجب أن يكون شخص غير مدير الدراسة ، وتهتم هذه الوحدة بالتنسيق مع الهيئات الرقابية مثل FDA وغيرها وتزويدها بالبيانات والمعلومات ، ولذلك فإن هذه الوحدة QAU أيضاً تكون مزودة بالتسهيلات والامكانيات الخاصة بإدارة هذه المهام.

(٣) إجراءات العمل القياسية (SOPs) Standard Operating Procedures

كل الأنشطة المعملية يجب أن تتم وفقاً لما تم كتابته وتصحيحه والتصديق عليه في الـ (SOPs) . ويجب أن تكون هذه الإجراءات والخطوات المكتوبة متاحة للإطلاع عليها من قبل الأشخاص المعنيين . وهذه الإجراءات تغطي كل من السياسات والتقنيات والمعدات والأجهزة وطرق التحليل.

(٤) المواد الخاصة بضبط الإختبار Control and Test Articles

وهذه المواد يجب أن تكون محددة ومعلومة القوة والنقاوة والتركيز وظروف التخزين وتاريخ الصلاحية.

(٥) الأفراد Personnel

وهؤلاء الأفراد يجب أن يتمتعوا بكفاءة خاصة من خلال التعليم والتدريب والخبرات الخاصة بما يضمن متابعتهم لأحدث الاتجاهات العلمية ؛ فيما يخص الإختبارات والطرق اللازمة لها.

## (٦) المعدات Equipment

الأجهزة والمعدات يجب أن تصمم لتناسب المتطلبات التحليلية ويتم صيانتها دورياً ويتم معايرتها وعمل سجلات ومستندات لكل هذه الإجراءات.

### أولاً: مدير الدراسة Study Director

وهو يمثل نقطة فريدة في ضبط الدراسة ، وهذا الفرد تقع عليه المسئولية الكاملة لوضع التقنيات أو الأساليب الخاصة بالسلامة وتفسير النتائج وعمل التقارير الخاصة بهذه النتائج ، ويجب أن يكون هذا المدير مؤهل ومدعوم من الإدارة ، ومن المهم أن يكون شخص واحد وليس قسم أو مجموعة من الأفراد . وهذا المدير قد يكون مدير المعمل وقد يكون مسئولاً عن أكثر من دراسة.

### مسئوليات مدير الدراسة Responsibilities

- (١) يقوم بالتصديق على البروتوكولات (التعاقدات) ، وبالتالي أى تغييرات تتم فيها.
- (٢) يضمن أن التعاقد تم متابعته ومراجعته ، ولذلك فإن هناك واجبات محددة فى هذا الخصوص تشمل :
  - تقدير مدى ملائمة نظام الإختبار ؛ وأنه قد تم اتخاذ القرار العلمى فى الإدارة عند التصديق على التعاقد.
  - يضمن أن متطلبات البروتوكول يتم أتباعها وتنفيذها.
- (٣) يضمن التسجيل الصحيح للبيانات والقراءات (داتا) الخاصة بالتجارب وفى هذا الخصوص فإن واجبات المدير تشمل :
  - يجب أن يضمن أن الداتا المجمعة قد تمت كما خطط لها وحددت فى التعاقد ، ولا يشترط أن يكون ملماً بكل الداتا المجمعة.
  - يجب أن يراجع الداتا دورياً ، أو على الأقل عليه أن يضمن أن مثل هذه الداتا يتم مراجعتها.
- (٤) عمل سجلات خاصة بالمقارنة والفحص Collating ، والتحقق Verifying لكل البيانات (الداتا) التجريبية ، وربما يشمل ذلك المشاهدات والملاحظات وتتضمن هذه المسئولية كذلك :

- ملاحظة احتمالية التأثير على الجودة وصحة الدراسة.
- عمل الإجراءات التصحيحية الواجب اتخاذها وتوثيق ذلك بمستندات.
- (5) ضمان أن كل قواعد الـ GLP الممكن تطبيقها يتم متابعتها ، وذلك من خلال :
  - عمل تقرير دورى عن الحيود عن متطلبات الـ GLP ، وعرض ذلك على الإدارة.
  - إذا كانت هذه التقارير تتضمن المخافات وحيود عن القواعد للـ GLP فيجب عمل الإجراءات التصحيحية اللازمة ، وضمان أن الإجراءات التصحيحية قد تم اتخاذها.
- (6) يقر أن الدراسة قد أُنجزت فى إطار قواعد الـ GLP ، وذلك فى نهاية الدراسة أى أنه صاحب الكلمة النهائية ومسئول عنها.
- (7) يضمن أن توثيق المستندات يتم وفقاً لجدول زمنى محدد ، حيث إن كل الداتا الأصلية والوثائق والتعاقدات والعينات والتقارير النهائية تنقل للأرشيف فى نهاية الدراسة أو فى حالة وقف الدراسة.

## ثانياً: وحدة ضمان الجودة (QA) Quality Assurance Unit (QAU)

فهى وحدة مسئولة عن مراقبة توكيد جودة الإدارة ومدى التوافق مع قواعد الـ GLP لكل من التسهيلات والأفراد والسجلات والمواد الضابطة Controls والـ SOPs والتقارير النهائية والوثائق . بالإضافة إلى كتابة التقارير للمشاكل الفورية (اللحظية) ، وعمل حفظ دورى لهذه المستندات على صورة مكتوبة تتضمن قائمة بالمشاكل التى حدثت ؛ وما يمكن أن يساعد على حلها من توصيات وذلك من خلال جدول زمنى . وهذه الإجراءات المكتوبة تكون موضع سؤال من ممثلى الهيئات الرقابية مثل FDA ، EPA ، وهذه الجهات قد تطلب من إدارة المعمل مستندات وشهادات الفحص ، ومدى تنفيذها وكونها متوافقة مع القواعد التى حددتها سلفاً وحدة الـ QAU .

وكون الأفراد يعملون كل الوقت أو جزء منه ، فإن ذلك يتوقف على حجم العمل الكافى لتشغيل هؤلاء الأفراد المحترفون فى عملية ضمان الجودة ، وهؤلاء الأفراد المحترفون يفضل أن يعملون بنظام الوقت الكامل ؛ لأن ذلك يعطى درجة من الاستقلالية ويمنع

حدوث تداخل فى وظيفة ومهام الشخص فى مكانين مختلفين ، مما قد يؤثر على أدائهم فى عملية الـ QA، أما فى الهيئات الصغيرة فإنه يكون من الصعب تشغيل شخص منهم وقت كامل.

هذه الوحدة QAU تكون ملزمة أيضا بحفظ السجلات وتحفظ أيضا طرق الفهرسة للطرق وعمل فهارس لسجلاتها ، كذلك تاريخ الفحص ووصف العينة (الشيء الذى تم عمل فحص له) ، ومرحلة الدراسة واسم الفرد القائم بالفحص ، كل هذه البيانات يجب أن تكون متاحة للمراجعة بواسطة المفتشين التابعين للهيئات الرقابية.

ويمكن أن نلخص أنشطة الـ QAU فيما يلى :

(١) الاحتفاظ بنسخة أصلية من الجدول الزمنى للدراسة المطلوبة ، بحيث تكون مبنية ومدون فيها موضوع الاختبار ونظامه ، وطبيعة الدراسة ، وتاريخ بدايتها ، والمرحلة الحالية لها ، وطالبها ، واسم مديرها Study Director.

(٢) حفظ نسخ من كل البروتوكولات (التعاقدات) المتعلقة بالدراسات المسئول عنها وحدة الـ QAU.

(٣) فحص الدراسات منفصلة عن بعضها ؛ وضمان تكاملها فى مراحلها المختلفة والاحتفاظ بمستند كتابى معتمد لكل فحص دورى ، بحيث يتضمن البيانات (الداتا) الخاصة بموضوع الفحص (الدراسة التى تم فحصها) ، المرحلة من هذه الدراسة ، الشخص القائم بها ، ماتم الكشف عنه من مشاكل فى هذه الدراسة ، والإجراءات التصحيحية الموصى بها لحل هذه المشاكل ، وكذلك الجدول أو الجداول الزمنية لهذا الفحص ، ويراعى أن أى مشاكل تم الكشف عنها ؛ يجب أن توضع تحت نظر ورعاية مدير الدراسة والإدارة فوراً.

(٤) يجب أن نقدم للإدارة ومدير الدراسة تقرير دورى مكتوب عن حالة كل دراسة ، والمشاكل الملحوظة والإجراءات التصحيحية التى تم اتخاذها.

(٥) يجب تقدير الإنحرافات التى تحدث فى البروتوكولات الموقعة والـ SOPs وإحاطة السلطات بها علماً ، لأخذها فى الاعتبار ، وكذلك عمل وثائق وسجلات لهذه الإنحرافات.

(٦) استعراض ومراجعة التقرير النهائى للدراسة لضمان أنها تشرح بدقة الطرق والـ

SOPs ، وأن النتائج المتحصل عليها تعكس بدقة البيانات (الداتا) الأصلية لهذه الدراسة.

(٧) مراجعة دقة التعليق الذى يضعه مدير الدراسة عن مدى توافق هذه الدراسة مع قواعد الـ GLP.

(٨) مراجعة المعدات والأجهزة المعملية.

وجدير بالذكر أن الأنشطة السابقة للـ QAU يلحق بها التجهيزات المعملية والإجراءات ، وهذا لا يتطلب من القائمين على الـ QAU أن يكونوا خبراء فى التعامل مع الكمبيوتر ، ولكن على الأقل يكونوا متأكفين مع خطوات الاختبار ولديهم مقدرة وكفاءة فى الفحص والمراجعة للخطوات ، وكذلك قدرتهم على تقييم مدى التوافق مع الـ GLPs.

### ثالثاً: إجراءات العمل القياسية (SOPs) Standard Operating Procedures

وهى كتابة خطوات برنامج العمل . وغالباً يتم كتابتها فى قائمة بخطوات فعلية بمجدول زمنى. ويمكن تلخيص أهم هذه المهام والتي تعتبر الحد الأدنى المطلوب فى SOPs فيما يلى:

(١) الفحص الروتينى والتنظيف والصيانة والإختبار والمعايرة والتقييس Standardization للأجهزة.

(٢) ماهى الإجراءات الواجب اتخاذها عند تعطل معدة أو جهاز بالمعمل.

(٣) الطرق التحليلية Analytical Methods المراد استخدامها.

(٤) تحديد البيانات الأصلية Raw Data.

(٥) تاريخ التداول والتخزين والاستعادة Retrieval للمستندات.

(٦) مؤهلات الأشخاص (الأفراد).

(٧) الاحتياطات المتعلقة بالصحة والسلامة.

(٨) تجديد ترخيص الأجهزة Increase the authorized to equipment .

(٩) الإستلام والتعريف والتخزين وطرق أخذ العينات ومواد الضبط (المواد الضابطة القياسية).

(١٠) حفظ السجلات والتقارير والتخزين واسترجاع البيانات.

(١١) تكويد الدراسات ، وتداول واستخدام البيانات (الداتا) بما يشمل ذلك من نظم وبرامج الكمبيوتر الخاصة بمعالجة البيانات.

(١٢) عملية ضمان أو توكيد الجودة بواسطة الأفراد فى إنجاز وعمل التقارير التى تخص مراجعة الدراسة والفحص ، ومراجعة التقارير النهائية للدراسة ، والـ SOPs يجب كتابتها فى المعمل فى مكان قريب من الأجهزة وليس فى المكاتب ؛ لسهولة الرجوع إليها، والـ SOPs يجب أن تحدد كيف يكون العمل وليس لشرح الخطوات المفترض اتخاذها ، وهذا يضمن أن المعلومات تكون مناسبة وأن المستندات المطلوبة فقط يتم استدعائها دون أن تعوق العمل الروتينى.

### ومحتويات الـ SOPs يجب أن تغطى الآتى :

(١) للـ SOP رقم موحد ورقم للمراجعة SOP unique number and revision number.

(٢) رقم الصفحة والعدد الكلى للصفحات.

(٣) فى حالة إختبار الأجهزة : يتضمن الـ SOPs معيار قبول الأداء ، والإجراءات التصحيحية الموصى بها ، خاتم (تختم بخاتم خاص) ويتم عمل أو طبع نسخة تتضمن تاريخ الطباعة.

(٤) من ناحية المكان Location : يجب أن توضع نسخ من الـ SOPs للمعدات ملاصقة للأجهزة بحيث يسهل على المشغل للأجهزة الحصول عليها.

(٥) من ناحية الإنحرافات عن المتوقع Deviation فإن أى حيود أو إنحرافات عن الـ SOPs فى دراسة ما يجب أن يصدق عليها بواسطة مدير الدراسة ، وإذا كان هناك تغيرات جوهرية فى الـ SOPs ؛ فيجب أن يوافق عليها أو يصرح بها كتابة من قبل الإدارة (من الجهة الإدارية).

(٦) مستوى التفاصيل Level of Detail

يتوقف ذلك أساساً على التعليم والتدريب والخبرات لأفراد الدراسة . وهناك أشياء قد تتغير بشكل متكرر فعلى سبيل المثال : فإن الموردين للمواد المختلفة لا يجب أن يكونوا معرفين فى الـ SOP.

يجب أن تكتب SOP بلغة مفهومة في مكان العمل.

### - اطحاليك ومواد التحليل Reagents and Solutions

- كل هذه المحاليل أو المواد المستخدمة في التحليل يجب أن يلصق عليها بطاقة Lable يوضح فيها نوعها ، تركيزها ، عياريتها ، ظروف التخزين المطلوبة ، وتاريخ الصلاحية.
- وبخصوص المحاليل ومواد التحليل التي فسدت أو تخطت تاريخ الصلاحية فيمنع استخدامها.
  - ومن الممارسات الجيدة في المعمل أن يتم كتابة تاريخ فتح العبوة ، وهذا له أهمية خاصة لبعض الكيماويات مثل الإيثر.

#### أ- تاريخ الصلاحية Expiration date

وهو يعتمد على طبيعة المادة الكيماوية . في بعض الحالات قد يكون من الناحية العملية ألا يكون هناك تاريخ صلاحية وفي مثل هذه الحالات يكون من المقبول أن تكتب على البطاقة None أو Not Applicable (N/A) بدلاً من تاريخ الصلاحية. والمعمل يراعى في تصميمه استيعابه لهذه المتطلبات وإمكان تطبيقها بسهولة.

#### ب- ظروف التخزين Storage Conditions

يجب أن يشار في البطاقة Lable الخاصة بمواد التحليل إلى الظروف البيئية الملائمة أو الخاصة بالمادة المخزنة ، على سبيل المثال : تخزن في الثلاجة أو يجمى من الضوء وهكذا.

### رابعاً: المواد الضابطة للإخبار (نعرف أحيانا بأنها اطواد المرجعية)

#### Test and Control Articles (Reference Substances)

وهذه المواد لها أهمية قصوى لأنها تستخدم غالباً في معايرة الأجهزة ، ولذلك فإن هذه المواد يجب أن تتسم بالدقة والنموذجية ، وهذه الدقة لها أهميتها في منح شهادات أو السماح بتداول هذه المواد الضابطة.

#### أ- خصائص هذه المواد Characterization

يجب أن يكون معروفاً تماماً خواص هذه المواد من تحديد نوعها وقوتها ونقاوتها وغير ذلك من الخواص ، ويجب أن تقدر هذه الخصائص في المواد الضابطة عند إنتاجها في كل

batch ويتم توثيق ذلك بالمستندات ، كذلك يجب أن توثق طرق تشييد هذه المواد ، أو طرق عمل مشتقات منها ؛ بمعنى توثيق عملية الحصول على هذه المواد ؛ سواء كان ذلك بالتشييد الكيماوى أو إشتقاقها من مصادر معينة وغير ذلك ، ويجب أن تكون نسخة من هذه الوثائق متاحة لمفتشى الـ FDA أو الهيئات الرقابية المشابهة.

#### (ب) الثبات Stability

يجب أن يتم تقدير ثبات هذه المواد الضابطة ، وذلك قبل بداية الدراسة أو بالتوازي معها ، وذلك طبقاً لما تم كتابته فى الـ SOPs ، ويجب عمل تحليل دورى لها مع كل batch يتم إنتاجه منها.

#### (ج) أوعية تخزين المواد الضابطة Storage Container

كل وعاء تخزن فيه هذه المواد الضابطة ؛ يجب أن يوضع عليه بطاقة مدون عليها الإسم ، الرقم الكودى ، رقم الوجبة batch ، تاريخ الصلاحية ، وقد يكون من المناسب ذكر تعريف المادة وقوتها ونقاوتها والتركيب الكيماوى ، ويجب أن تحدد الأوعية للمواد الضابطة المستخدمة فى اختبار معين خلال مدة الدراسة.

#### (د) المواد القياسية Standards

هذه المواد يمكن شراؤها من مورد متخصص ومناسب ، وفى حالة عدم توافر هذه المواد القياسية ؛ فيمكن أخذ كمية من المادة الموجودة بالمعمل ويتم تحليلها وعمل شهادة لها واستخدامها كمادة قياسية ، وأحياناً تكون المادة القياسية الحاصلة على شهادة مكلفة جداً عند استخدامها فى التحاليل الروتينية يوم/ بيوم ، وفى هذه الحالة يمكن عمل مادة قياسية معملياً Homemade لاستخدامها كمادة قياسية Working Standard ، وهذه تكون عالية النقاوة ، ويتم مقارنتها بمادة قياسية أولية Primary Standard لضمان عمل تتبع Traceability ، ويتم المقارنة باستخدام طرق رسمية معادلة Validated . وكل المواد القياسية المرجعية سواء تم شراؤها أو تم إعدادها معملياً ، فإنها يجب أن تخضع لإجراءات مراقبة الجودة ؛ والتي تتضمن مراجعة منتظمة للنقاوة ، ومطابقتها للنوع والتركيزات .

#### (هـ) البيانات الأصلية (الداتا) Raw Data

يعنى بها أى أوراق عمل Work Sheet خاصة بالمعمل أو سجلات أو مذكرات أو

ملاحظات أو نسخ منها مما يكون نتائج أو مشاهدات أصلية أو أنشطة خاصة بدراسة ما. وهذا المصطلح Raw Data يغطي كل البيانات الضرورية لإعادة هيكلة أو كتابة تقرير الدراسة ، وقد تشمل الـ Raw Data كل من الملاحظات المكتوبة بخط اليد ، والصور الفوتوغرافية ، ونسخ الفاكس ، ومطبوعات الكمبيوتر والشرائط المغنطة والملاحظات المملأ Dictated ، والبيانات المسجلة أوتوماتيكياً إلكترونياً من الأجهزة مثل مخرجات الأجهزة . ومن الأمثلة التي يمكن ذكرها في هذا الصدد ، سجلات استلام الحيوانات ، نتائج المراقبة البيئية ، سجلات معايرة الأجهزة ، مخرجات معدات التحليل المختلفة وهكذا.

### (أ) كراسة المعمل The Laboratory Notebook

لإدخال البيانات الأصلية Rawdata يوصى باستخدام نماذج معينة أو كراسة معمل لكل دراسة ، قديماً كان العلماء والفنيين أحياناً يسجلون Rawdata على ورق منفصل أو قصاصات أو حتى على المناشف ، حيث يكون اهتمامهم منصب على نقل المعلومة من شكل إلى شكل آخر من أشكال التدوين ، ويجب الامتناع عن ذلك لأنها تعتبر ممارسة غير جيدة ، حيث يجب أن يحتفظ بهذه القصاصات والورق المنفصل ، وهذا يصعب تنفيذه، وحديثاً تستخدم الكراسة الإلكترونية Electronic Notebook بديلاً عن الكراسة الورقية ، وهناك نظم للمعامل يتم فيها استخدام التسجيلات الإلكترونية وذلك طبقاً لـ .US-FDA GLP/GMP

كراسة معمل  
الإلكترونية



(ب) نقل الـ raw data إلى الكمبيوتر

إذا تم نقل الـ Rawdata إلى الداتا الأساسية للكمبيوتر فإن كلاً من الداتا المخزنة إلكترونياً والورق المطبوع منها لا يمكن أن يحل محل الأصل Original.

(ج) النقل المباشر للبيانات بواسطة الكمبيوتر Direct data capture by a computer .computer

حتى سنة ١٩٩٧م كانت البيانات تنقل مباشرة للكمبيوتر (على سبيل المثال إذا كان جهاز مثل الميزان موصل بالكمبيوتر) فإن المعامل كانت تختار بين أن تكون المعلومات مسجلة إلكترونياً أو تكون على ورق مطبوع من الكمبيوتر ، وبالطبع فهذه تعتبر Rawdata ، وفي هذه الحالة إذا تم الاحتفاظ بالمطبوعات فيمكن مسح أو نحو النسخة المغنطة ، وفي سنة ١٩٩٧م تم تغيير هذا حيث أنه بمجرد أن البيانات تم تخزينها بنجاح على الـ Hard Disk للكمبيوتر، فإن البيانات الإلكترونية تصبح Rawdata ، ويجب حفظها لمدة معينة طبقاً لقاعدة التنبؤ Prediction Rule.

(د) تعديل أو تغيير البيانات Modification of raw data

إذا كانت البيانات Rawdata مسجلة على أوراق ، فإنه إذا حدث تعديل أو تغيير بها يوضع خط واحد تحت الجزء المعدل ، وتسجل المعلومات المصححة وتاريخ هذا التغيير أو التعديل وسبب ذلك ، ويتم التوقيع على هذا من الشخص القائم به. أما إذا كانت البيانات يتم تجميعها أوتوماتيكياً ، فيجب تحديد الجهاز والشخص المسئول عن تجميع البيانات (عند إدخالها على الجهاز) ، ويتم عمل حفظ (تخزين) للبيانات والتغييرات التي تمت عليها وتحديد الشخص الذي أجرى هذه التعديلات ، ويسجل ذلك أوتوماتيكياً بالكمبيوتر في نفس الوقت . كذلك يتم ختم هذا التغيير بخاتم الوقت ، وهذا يساعد في المراجعة الأوتوماتيكية as part of the automated audit trial وحيث أننا نعمل في إطار الـ GLP فإن سبب التعديل أو التغيير يجب أن يتم تسجيله.

(هـ) سلامة وتمام الـ Rawdata

يجب أخذ الإحتياطات الكاملة عند العمل بنظم الكمبيوتر من أجل أمان وسلامة هذه البيانات. حيث إن هناك خطر كبير من المستخدمين غير الرسميين ، حيث يمكن أن يعثروا أو يغيروا في هذه الملفات الإلكترونية ، حيث إن العبث بها أسهل من العبث في السجلات الورقية . ولهذا يجب استخدام وسائل أمان من Password ، وغيرها من نظم الأمان اللازمة.

## التخزين والنويف Storage and Archiving

كل الداتا والمستندات الـ SOPs والتعاقدات والتقارير النهائية والعينات (ماعدًا الخاصة باختبارات الـ Mutagenicity والعينات الرطبة مثل الدم والبول والبراز والسوائل البيولوجية) يجب أن يحتفظ بها.

### أ- التسهيلات (الإمكانات) Facilities

الظروف المثلى لتخزين المستندات والوثائق أو التقارير أو العينات أو خلافه (وذلك من درجة حرارة ورطوبة) ، يجب أن تراعى للحد بقدر الإمكان من تلف هذه المستندات أو العينات خلال المدة المتفق عليها للاحتفاظ بها ، على سبيل المثال فإن المستندات الورقية يجب عدم حفظها فترة طويلة في جو رطوبته عالية . كذلك يجب أن تتوفر غرف منفصلة لمثل هذه الأغراض فمثلاً العينات المحتوية على فورمالدهيد لا يجب أن تخزن في نفس الحجرة مع الورق ، كذلك يجب عمل مراقبة لمتابعة أى تغيير في ظروف التخزين وعمل التعديل المناسب.

### ب) مدة التخزين Time Period

المدة الزمنية التى تحفظ فيها المستندات أو العينات ؛ تختلف من بلد إلى بلد آخر ، وربما تصل إلى ١٥ سنة . كقاعدة عامة فإن المواد يجب أن يحتفظ بها طالما مادة الإختبار فى حالة استخدام ، فى حين أن العينات يجب أن يحتفظ بها فقط لمدة تتناسب مع مدة بقائها المتوقعة ، أى بحيث تحتفظ بجودتها والتى تسمح بإعدادها وعمل تقييم لها. أى قبل حدوث أى تغييرات بها تؤثر على جودتها وصلاحياتها للإختبار.

### ج) من له حق دخول الأرشيف ؟ Who has access?

لابد أن يكون هناك شخص واحد مسؤولاً عن الحفظ ، وشخص واحد فقط هو الذى من حقه أن يدخل الأرشيف ويكون محددًا فى الـ SOPs. فإذا أخرجت مادة من الأرشيف فيجب حفظ مستند يتضمن ماهية هذه المادة ومن أخرجها. وبقى المواد فى الأرشيف يتم عمل فهارس لها تسمح بسرعة مراجعتها Retrieval.

### د) الـ SOPs ودليل المشغل SOPs and operator manuals

منظمة FDA تشترط أن يحتفظ بالأرشيف بكل المراجعات التى تتم على الـ SOPs والدليل الخاص بالمشغل Operator يجب أن يحتفظ بالأرشيف بعد اعتماده ، وإذا تم عمل

مراجعة للبرامج Software أثناء الدراسة ، فيجب أن تحتفظ بالأرشيف بمراجعات الأدلة المختلفة.

(هـ) كيفية تخزين السجلات الإلكترونية؟  
How should electronic records be stored?  
هناك جدل ومناقشات حول طول مدة تخزين الداتا المحمولة على أجهزة الكمبيوتر ومايرادفها من وسائط الكترونية مثل الأشرطة أو الديسكات ، من الناحية النظرية فإن كل الوسائط السابقة يمكن تخزينها لوقت كبير عند الرغبة في ذلك ، ولكن المشكلة الكبرى هي مدى إتاحة هذه البرامج Hard ware, Software وإمكانية إعادة هذه الداتا.  
أحد الحلول ربما يكون في تحويل الملفات المصححة Validated Fate إلى نظم كمبيوتر حديثة New Computer Systems.

جهاز كمبيوتر للتعامل  
مع البيانات المعملية



(و) المورد (المقاول من الباطن). Subcontractors

من المهم أن نعرف أن المورد له مسئولية أو له دور في توثيق أجزاء من الدراسة ، وأهمية ذلك أن المقاول من الباطن أو المورد يتجه بعيداً عن Business.

### خامساً: الأفراد Personnel

كل فرد له علاقة أو مسئولية في الإشراف على الدراسة أو التحاليل المعملية. يجب أن يتمتع بقدر من التعليم والتدريب والخبرة لكي يمكنه إنجاز المهام الموكلة إليه. وكذلك يجب أن يكون مؤهلاً لأداء العمل المنوط به. ومشغلوا الأجهزة يجب أن يكونوا مدربين بدرجة كافية وخبرة في التشغيل الصحيح للأجهزة فضلاً عن تحديد وتعريف هذه الأجهزة.

## (أ) توثيق المؤهلات Documentation of Qualification

يجب الاحتفاظ بملخصات متجددة عن التدريب والخبرة ووصف الوظيفة لكل فرد له علاقة بالإشراف أو العمل في دراسة التحاليل المعملية الغير طبية ، ووصف الوظيفة والمشاركة في دورات تدريبية ، وغير ذلك من التعليمات الفنية والمتعلقة بال GLP/GMP وتشغيل الأجهزة ، وهذه المستندات يجب أن تحفظ لكل شخص على حدة في سجل خاص به ، ويجب عمل تجديد لهذه المستندات بما يستجد من بيانات وخبرات لهذا الشخص مع حفظ هذه المستندات بالأرشفة.

## (ب) العمل جزء أو كل الوقت Part-time or full-time personnel

الأفراد قد يوظفون جزء من الوقت أو كل الوقت لإنجاز دراسات GLP حسب المستوى من التدريب الكافي للشخص والملائم لأداء وظيفته.

## (ج) إحتياطات الصحة والسلامة Health Precautions and Safety

يجب أن يؤخذ في الاعتبار عند إدارة المعامل صحة وسلامة العاملين . الحد الأدنى من هذه الإحتياطات أن يرتدى العاملون في معامل التحليل بلاطى المعامل والواقيات الزجاجية عند تعاملهم مع المواد الخطرة. والمعمل يجب أن يتبنى سياسة عامة تختص بسلامة وأمان تداول الكيماويات ، والأفراد الذين يعانون من أمراض يجب استثناءهم من الاحتكاك المباشر مع نظم الإختبار ، وكذلك مع المواد الضابطة ومواد الإختبار (أنظر القسم الأول من هذا العمل).

## سادساً: المعدات (الأجهزة) Equipment

الأجهزة المستخدمة في قياس وتقييم الداتا ، وكذلك المستخدمة للتحكم في الظروف البيئية ؛ تكون في تصميمها وسعتها مناسبة وقادرة على أداء المطلوب ؛ تبعاً لما تم التعاقد عليه (البروتوكول) ، ويختار لها مواضع مناسبة في المعمل لسهولة تشغيلها وفحصها وتنظيفها وصيانتها ، ويجب أن تخضع هذه الأجهزة والمعدات لعمليات تقييم صلاحية (معادلة) Validation لضمان فعاليتها وكفاءتها في أداء العمل المصممة من أجله.

ومن أمثلة الأجهزة التحليلية جهاز التحليل الكروماتوجرافى بأنواعه ، وأجهزة الأسبكتروفوتومتر ، والأجهزة التى يتم التحكم فيها بالكمبيوتر وأجهزة حفظ وتخزين

الداتا ، وأجهزة نقل الداتا ، وأجهزة تقييم الداتا ، وأجهزة الطباعة ، التوثيق والإسترجاع.  
(وسوف يستكمل بالتفصيل كيفية تأهيل ومعادلة وتقييم صلاحية الأجهزة فى موضع آخر  
من هذا العمل).

\*\*\*\*\*

## الفصل الثاني

### كيف يتم إدارة وتنفيذ دراسة GLP؟

#### How to conduct a GLP study?

فى البداية يجب وضع بروتوكول لكل دراسة GLP ، وذلك قبل أن تبدأ الدراسة ، وهذا البروتوكول لابد أن يتابع ، وقد تتم عمليات تعديل لهذا البروتوكول على أساس علمى ، وهذه التعديلات يتم عمل مستندات بها ، ويتم إقرارها من مدير الدراسة Study Director.

#### (أ) تعريف العينات Identify Specimens

من الأهمية التعرف الجيد للعينات بما يشمله ذلك من نظم الإختبار وطبيعة وتاريخ تجميع هذه العينات.

#### (ب) متطلبات تسجيل الداتا Meet data recording requirements

الداتا يجب أن تسجل مباشرة دون إبطاء وبخط واضح مقروء ؛ باستخدام حبر خاص، وذلك لمنع أى محو أو إزالة أو تعديل غير مناسب ، كل السجلات يجب أن تؤرخ وتوقع (يتم التوقيع عليها) ، وليس معنى ذلك أن كل جزء منفرد يتم التوقيع عليه ، ولكن يكتفى بتوقيع واحد وتاريخ واحد لكل داتا مجمعة فى جلسة أو عملية تجميع واحدة Session.

#### (ج) التغييرات Changes

التغييرات التى تتم على الداتا ؛ يجب أن تكون معروفة وغير مجهولة ومعروف أصلها ، ويجب أن يتم شرحها والتوقيع عليها بوضوح . ولكن فى حالة نظم تجميع الداتا أوتوماتيكياً ؛ فإن التغييرات التى تتم يخطط تحتها بخط فردى Single Line وذلك خلال تغيير هذه الداتا.

#### (د) نظم تجميع الداتا اونوماتيكياً

##### Automated data collection systems

يتم تحديد وتعريف الشخص المسئول عن إدخال الداتا فى وقت إدخالها . إذا تم إدخال أى تغيير فى الداتا ؛ فيجب أن لا تضيع معالم الداتا الأصلية ، مع الإشارة إلى سبب هذا التغيير وتاريخه والشخص القائم بهذا التغيير. يتم استخدام كلمة السر Password ، ال ID للتعريف وحماية المعلومات وخصوصيتها مثل التوقيع Signature.

## وضع الممارسات الجيدة بالمعامل موضوع التنفيذ

### Enforcement GLP

اعتماد ومراجعة معامل التحليل بخصوص الـ GLP تقع مسئوليته على منظمة FDA ومنظمة EPA فى الولايات المتحدة الأمريكية ، أو مسئولية الأقسام المسئولة عن الصحة والثروة البشرية فى OECD والدول الأعضاء فى الاتحاد الأوروبى EU. كل من هذه المنظمات الحكومية تقوم بعمل تقييم لإمكانات المعامل فى حدود قوانينها وتشريعاتها ، ويتم ذلك فى زمن معقول وبطريقة معقولة ، وهناك مراجعات تتمثل فى فحص الإمكانيات وسجلات الأجهزة والعينات ، وربما يتضمن مراجعة كل الخطوات من الـ Raw Data وحتى التقارير النهائية.

### (1) مدى تكرارية التفتيش Frequency of inspections

وهذا يختلف من بلد إلى آخر ، وفى الولايات المتحدة تقوم الـ FDA بنوعين مختلفين من التفتيش هما.

- التفتيش الروتينى :

وهذا يتم عن طريق عمل تقييم دورى عن مدى توافق إمكانيات المعمل مع القواعد المنظمة للـ GLP. يتم أيضاً التفتيش عن الإمكانيات الخاصة بالتعامل مع السموم وحيوانات التجارب ، وذلك يتم سنوياً . كذلك تتم مراجعة للبيانات.

- التفتيش لسبب طارئ :

وهذا النوع ليس له تكرارية محددة ، ولكنه يتم عندما يحدث عدم توافق واضح مع قواعد الـ GLP ، ويجب أن يكون هذا التفتيش مفاجئاً بمعنى أن لا يتم إخطار المعامل به مسبقاً.

### دور ممارسات التصنيع الجيد فى تحقيق الـ GLP

الـ GMP كما هو معلوم ترتبط بكل من الإنتاج ومراقبة الجودة وأساس متطلبات مراقبة الجودة يتضمن مايلى :

(1) إمكانيات (تسهيلات) مناسبة

أشخاص مدربين وطرق وأساليب معتمدة ( مصدق عليها ) . كل هذا يجب أن يتوفر

فى أخذ العينات والفحص والمواد الخام ، ومواد التعبئة ، المراحل الواسطة والمنتج النهائي وكذلك مراقبة الظروف البيئية اللازمة لأغراض GMP.

- يتم أخذ عينات المواد الخام ومواد التعبئة والمراحل الواسطة والمنتج النهائي بواسطة أشخاص وطرق معتمدة.
- طرق الإختبار تكون معادلة Validated.
- يتم عمل سجلات يدوياً ، أو من سجلات الأجهزة التى تعبر عن كل العينات المطلوبة وعن إجراءات الفحص والإختبار التى تمت فعلاً ، وكذلك أى المحرفات أو حيود يتم تسجيلها كاملة ودراستها.
- المنتجات النهائية تحتوى مواد نشطة لها أهميتها من ناحية التقييم الواسفى والكمى والسماح بالتسويق للمنتج ، ويجب أن تكون المنتجات النهائية بالنقاوة المطلوبة ومعبأة فى عبوة مناسبة وعليها بطاقة بيانات صحيحة.
- يتم عمل سجلات لنتائج فحص المواد الخام ، الخطوات الواسطة والمنتجات النهائية حيث يتم تقييمها ومقارنتها بالمواصفات والخصائص Specification ، وكذلك يشمل تقييم المنتج مراجعة مستندات الإنتاج وتقدير مدى الحيود عن طريقة الإنتاج المتخصصة.
- أى دفعة من المنتج لا يسمح لها بالبيع أو التوريد قبل أن يصرح لها بشهادة من المسؤولين ، وذلك بالتوافق مع إدارة التسويق.
- يجب أن يتم الاحتفاظ بعينات مرجعية كافية من المواد الخام والمنتجات النهائية لغرض تحاليل مستقبلية إذا كان ذلك ضرورياً.

## (ب) تفتيشات الـ GMP

كل قواعد GMP وتعليماتها فى دولة معينة تطبق على كل المنتجات الطبية المصنعة فى هذا البلد أو المستوردة من بلاد أخرى ، وكل منتج يجب أن يحصل على تصريح بالتسويق قبل بيعه ، فى أوربا يتم الفحص من عضو واحد له صفة رسمية فى السياسة التسويقية المحلية ، أو يتم هذا الفحص عن طريق مندوب الوكالة الأوروبية لتقييم المنتجات الطبية EMEA والتصريح بتسويقها. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) ، أما فى الولايات المتحدة فإن الـ FDA تتبع نظام عام للفحص ، ونظام

متخصص لفحص منتج معين قبيل التصديق عليه أو إقراره . وقد يتم الفحص كل عامين وقد يكون الفحص ضرورياً قبل دخول هذه المنتجات إلى الولايات المتحدة.

### (ج) دليل التفتيش على مراقبة جودة المنتجات الصيدلانية

في الولايات المتحدة نشرت الـ FDA دليل للتفتيش على معامل مراقبة الجودة للعقاقير الصيدلانية ، ويشمل هذا الدليل على قسم خاص عن تداول نتائج المعامل الغير مطابقة للمواصفات ، وعن كيفية إعادة الفحص لهذه المعامل . وهذا الدليل يحتوي أيضاً على إرشادات عن كيفية عمل السجلات العملية والمستندات والمحاليل القياسية العملية ، وعمل Validation (معادلة) لطرق الفحص ، والأجهزة والمعدات ، المواد اللازمة للإختبارات ، والمراقبة أثناء التصنيع ، ونظم معالجة الداتا بالكمبيوتر ، وكذلك ما يخص إدارة المعمل.

### (د) دليل دراسة نتائج اختبارات المخالفة للخصائص

**Guide to investigating out of specifications (OOS) test results**  
تعتبر عملية إعادة اختبار العينات التي هي خارج حدود الخصائص (بدون دراسة) من أكثر العيوب أو الإخفاقات في ضبط المعامل . من أجل ذلك فإن USFDA قد طورت إرشادات خاصة على هذه النقطة ، حيث يمكن تقييم الشك أو الخروج عن الخصائص ونتائج الاختبار ، والمصطلح OOS results يشمل كل النتائج المشكوك فيها ، والتي وقعت خارج الخصائص والمواصفات ، أو المعايير المقبولة في تطبيقات الأدوية الجديدة.

وهذا يطبق في حالة اختبارات المعامل أثناء تصنيع المواد التي لها نشاط علاجي (عقاقير) والمواد التي تضاف لها لتحسين استساغتها (Excipients) والمكونات الأخرى ، واختبار المنتجات النهائية ، وذلك لتأكيد أن قواعد cGMP يتم تطبيقها.

### استمرارية المراجعة والفحص Surviving an audit and inspection

من المعروف أن المراجعة الداخلية من أهم العناصر لأي نظام جودة . وعموماً فإن التفتيش يهتم بتقييم مدى توافق الشركات مع النظم المتفق والمصدق عليها ، وكذلك توافقها مع الـ SOP للشركة ، وكذلك توافقها مع المواد القياسية.

ويمكن تقسيم هذا التفتيش إلى مايلي :

#### 1- الإعداد Preparation

وذلك من خلال :

- (١) إتاحة كل الداتا والمستندات الخاصة بدراسة GLP للمراجعة بحيث لا تجعل المفتشين يبحثون عنها فى أماكن حفظ الملفات.
- (٢) لا بد من التجاوب الفنى مع المفتشين عند مراجعة الملفات والإجابة عن كل الأسئلة ، وهذا الاحتكاك الفنى يجب أن يكون مستمراً طول وقت الدراسة.
- (٣) يجب مراجعة ملفات ال QA وإعداد أجندة الفحص وتهيئة منطقة عمل للمفتشين ، ومراجعة الجدول الزمنى للتفتيش ، وتجهيز مسطح بالمعمل (بنش) لتسهيل الإختبارات وتجهيز فريق العمل . وحيث إن المراجعة تزيد من خبرة فريق العمل كله فيجب أن يكونوا على علم تام بموعد إتمام المراجعة ، ويجب أن يستعدوا للإجابة عن الأسئلة المحتملة.

ب- تنفيذ عملية التفتيش والمراجعة Conduct

وذلك من خلال القيام بالآتى :

- (١) حفظ سجل دائم ومستمر للتفتيش.
- (٢) مد المفتشين بنسخ من السجلات مع وجود الأصول متاحة لهم.
- (٣) يجب الاحتفاظ بنسختين من كل المعلومات التى تعطى للمفتشين.
- (٤) إجراء الفعل التصحيحى فوراً عندما يكون ذلك ملائماً.
- (٥) يتم عقد اجتماع لإعادة المناقشة مع فريق العمل للوقوف على مدى التقدم فى عملية التفتيش.
- (٦) يجب أن تحفظ كل المستندات فى منطقة العمل.
- (٧) يجب ملازمة ومصاحبة المفتشين طول الوقت.
- (٨) التعامل بمودة وتعاون مع المفتشين.
- (٩) يجب الإجابة عن كل الأسئلة التى توجه من المفتشين.
- (١٠) إذا كانت هناك صعوبة فى الإجابة عن سؤال يجب توضيح ذلك للمفتشين صراحة.
- (١١) يجب عمل حماية للمعلومات الهامة.

(ج) إنهاء التفتيش Close

يتم إنهاء المراجعة والاستفسار عما إذا كان هناك أسباب ( أو أوجه قصور ) لعدم

الرضا. وفي النهاية يجب عمل ملف عن المواد التي تم فحصها وإعداد تقرير المراجعة  
.Audit report

## ملاحظات هيئة الـ FDA وخطابات التحذير

### FDA observations and warning letters

إحدى المشكلات في معامل التحاليل ؛ هو التغير في ممارسات التفتيش والإلزام .  
لذلك يجب الاهتمام بما يصدر من هيئة FDA سواء ذلك عن طريق محاضرات وعروض  
من المفتشين Presentation ، أو خطابات التحذير من مخالفات معينة ، أو توصيات  
مرحلة ما قبل التصديق على المعمل ، ويمكن الحصول على بعض من هذه المعلومات من  
خلال مواقع الهيئة على شبكة الإنترنت.

### اتجاهات التفتيش Inspection trends

خلال مرحلة الثمانينات ركزت الـ FDA في أنشطتها على مراقبة العمليات  
التصنيعية ، أما في فترة التسعينات فإن الاهتمام اتجه أكثر للمعامل . ويمكن القول أن فشل  
مراقبة المعامل يرجع إلى العوامل الآتية :

- (١) إعادة الإختبار بدون عمل دراسات مناسبة.
- (٢) استخدام برامج ونظم كمبيوتر غير معادلة unvalidated.
- (٣) استخدام أجهزة غير معايرة.
- (٤) استخدام طرق اختبار غير معادلة unvalidated.
- (٥) عدم دراسة الداتا المفقودة أو الشاذة.
- (٦) الاستخدام غير الصحيح للمواد القياسية المرجعية الثانوية.

\*\*\*\*\*

## الفصل الثالث

### تقييم الصلاحية (المعادلة)

#### Validation

التقنين أو المعادلة للطرق والدااتا وأجهزة ونظم الكمبيوتر والأجهزة المختلفة هو من أهم الأسس المطلوبة لتطبيق قواعد GLP and GMP ، وعملية التقنين أو المعادلة هذه تمتد لتغطي كل مراحل الإنتاج والمعلومات.

#### **تعريف تقييم الصلاحية (المعادلة) What is validation?**

الـ (Validation) هي تقييم المعاملات أو المنتجات أو طرق التحليل ؛ لضمان توافقها وتطابقها مع متطلبات المعاملة أو المنتج أو طريقة التحليل. وبالنسبة لمعامل التحليل يجب أن تكون وظيفتها معروفة ، ومستندات الأجهزة التي بهذه المعامل تكون موثقة جيداً ، وبرامج الكمبيوتر الأصلية ، وطرق التحليل تكون أيضاً معادلة Validated. وتشمل المعادلة Validation أيضاً ؛ التأكد من إخراج واكتمال النتائج وسرية هذه النتائج (تأمينها من العبث) وإمكانية التتبع والاستقصاء.

#### **التقييم مقابل التأهيل Validation versus qualification**

هناك تداخل بين هذين المصطلحين ؛ فتأهل المعدات يعنى التأكد من أن وظيفة هذا الجهاز معروفة مسبقاً ، وأن الجهاز مؤهل لأدائها بكفاءة ، وكذلك تأهل العمليات والمواد القياسية للأداء المناسب.

أما المعادلة Validation فتكون مرتبطة أكثر بالمدخلات الخاصة بالعينة بما يشمله ذلك من إعداد العينة وتحليلها وتقييم الدااتا المتحصل عليها من البرامج Soft Ware ، ومعنى آخر فإنها (أى الـ Validation) تشمل المعاملات الكاملة من التصميم إلى آخر مراحل المنتج ، أى تشمل المعاملات التي تضبط النظام كله.

ومن ناحية أخرى يمكن القول أن التأهل Qualification تكون متعلقة جداً باختبار مدى توافق كل مرحلة على حدة مع الخصائص المطلوبة.

العديد من مديري المعامل يربطون بين الـ Validation وزيادة حجم العمل فى المعمل ، فى حين أن تطوير أجهزة التحليل والطرق التحليلية والحسابات الإحصائية ؛ كل ذلك يتم بغرض الحصول على أداء صحيح لها ؛ من حيث معقولية ودقة هذه الأجهزة والطرق . والجديد فى إجراءات الـ Validation الحالية ؛ هو تخطيط سياسات للـ Validation والتوثيق لكل تجارب الإختبارات.

## مجالات تطبيق المعادلة Validation

جهود الـ Validation فى معامل التحاليل يجب أن توجه إلى مكونات منفصلة مثل : تعريف المعدات (يشمل أجهزة التحاليل وأجهزة الكمبيوتر المتحكممة فيها) ، وطرق التحليل التى تتم بهذه الأجهزة والمعدات . وبعد ذلك يتم اختبار هذه الأجهزة للتأكد من ملاءمتها للأداء المتوقع منها ، وذلك ما يعرف بالـ System Suitability Testing . ثم فى النهاية وبعد تحليل العينات يتم تجميع الداتا والتعامل معها بنظام يجب أن يكون موثقاً مع التأكد من الصلاحية ، وهناك أنشطة أخرى تشمل التأكد من المواد القياسية المرجعية ومؤهلات الأفراد.

ويمكن مناقشة ماسبق بشئ من التفصيل على النحو التالى :

(أ) الأجهزة والمعدات Equipment : كل الأجهزة التى تعمل بالكمبيوتر التى تستخدم لإنشاء وتعديل وحفظ وتوثيق وتأكيد توزيع الداتا البالغة الأهمية لكل من أغراض GMP/GCP/ GLP ؛ يجب أن يكون ذلك معادل Validated ، ويشمل نظم معالجة النصوص لإنشاء وحفظ SOPs ، فإذا كانت هذه الأجهزة تتكون من عدة أجزاء Modules على سبيل المثال أجزاء الـ HPLC فان النظام كله يجب أن يعادل Validated ، ويجب التأكيد على أن تقييم نظم الكمبيوتر يجب أن يشمل تأهل كل من الـ Hardware والـ Software للقيام بالوظائف المطلوبة منهما.

(ب) طرق التحليل Analytical Methods : معادلة Validation طرق التحليل ؛ يجب أن تغطى الخصائص والمهام لهذه الطرق على سبيل المثال حساسية هذه الطرق Sensitivity وإعطاء نتائج متماثلة لنفس العينة Reproducibility.

(ج) الداتا Data : عند تحليل العينات يجب أن تعادل هذه الداتا ، وذلك يشمل التوثيق

والتأكد من أنها مقبولة ظاهرياً ، وإمكان استقصاء وتتبع مدى صحتها وسلامتها وكونها متناسقة ، ويجب أن تكون من الممكن مراجعتها مراجعة كاملة بما يسمح بتتبع واستقصاء النتائج بدءاً من النتائج النهائية ورجوعاً إلى الداتا الأصلية Raw Data ، والتأكد من سلامتها واكتمالها.

(د) نظام التحليل Analytical System : وتعنى بالنظام هنا كل من الجهاز الذى يقوم بالتحليل والكمبيوتر الملحق به وطريقة التحليل، حيث إن المعادلة عادة يعبر عنها بما يسمى (System Suitability Testing) بمعنى إختبار النظام من حيث خواص الأداء المتوقعة لطريقة التحليل المتخصصة.

(هـ) الأفراد Personnel : يجب أن يكون الأفراد مؤهلين لأداء وظائفهم ، وذلك من خلال التعليم والتدريب والخبرة.

(و) المواد القياسية المرجعية Reference Standards : المواد القياسية المرجعية يجب أن يتم التأكد من نقاوتها ونوعيتها وتركيزها وثباتها.

### منى يجب عمل تقييم الصلاحية (معادلة)

(١) يجب عمل معادلة (Validation) لهادر ديسك الجهاز قبل الاستخدام الروتينى وبعد الإصلاح ، وكذلك على فترات بينية محددة.

(٢) يجب أن يتم عمل معادلة (Validation) لأنظمة الكمبيوتر أثناء وفى نهاية عملية تطويرها ، كذلك أثناء التشغيل وقبل وأثناء الاستخدام الروتينى ، وبعد عمل تحديث للبرنامج (ال-Software).

(٣) نظم الكمبيوتر التى لها برامج معقدة يتم تطويرها دورياً كل عدة سنوات ، ولكى نضمن الجودة خلال عمليات التطوير هذه يجب استخدام مفهوم دورة الحياة (The Life Cycle) ، وبدخول هذا المفهوم فى تعريف المعادلة (Validation) ؛ فإننا نضمن جودة التطوير عند اكتمال عملية التطوير هذه ، ونضمن الإختبار والتقييم الكامل للمنتج النهائى.

(٤) بالنسبة لطرق التحليل يجب أن يتم معادلتها (Validation) قبل الاستخدام الروتينى ؛ وبعد إجراء أى تغيير فى عواملها.

(٥) نظم التحليل يجب تقييم صلاحيتها (Validation) قبل وأثناء الاستخدام الروتيني وعملياً على أساس يوم بيوم ، وذلك باختبار مايسمى ملائمة النظام ( System Suitability).

## خطوات معادلة الأجهزة

يمكن تحديد خطوات معادلة الأجهزة فيما يلي:

(أ) وضع خطة المعادلة الرئيسية Validation master plan

من الممارسات الجيدة أن يتم توثيق كل الأنشطة المتعلقة بتقييم الصلاحية أو المعادلة (Validation) على شكل خطة رئيسية ؛ أو فى شكل مستندى مكافئ لذلك ، وإذا كانت الـ FDA لا تطلب خطة رئيسية متخصصة لتقييم الصلاحية (Validation) فإنه وفى نفس الوقت ؛ فإن المفتشين التابعين لها يطلبون معرفة الوسائل التى تتبعها الشركة الخاضعة للتفتيش من أجل تحقيق أو تنفيذ المعادلة (Validation) .

ويمكن القول أن وضع خطة رئيسية للمعادلة هى وسيلة نموذجية لإرساء هذا الهدف داخلياً ، وفى نفس الوقت فإنها أحد مطالب المفتشين.

(ب) لجنة المعادلة Validation committee

(١) فى حالة الأجهزة المبرجة ببرامج معقدة ، فإن لجنة تقييم المعادلة (Validation) يجب أن تتشكل بحيث تضم فى عضويتها كل الأقسام التى تتعامل مع الجهاز بأى شكل من أشكال التعامل ؛ مثل أن يكونوا من معامل التحاليل ، أو من قسم ضمان الجودة QA.

(٢) مسئوليات هذه اللجنة يجب أن تحدد فى خطة المعادلة الرئيسية ، وعلى العموم فهى تشمل مايلي :

- تحديد متطلبات عمل معادلة لهذا الجهاز المعنى.
- ماهى الأولويات التى يجب أن تتم أولاً من عملية المعادلة.
- عمل مراجعات فورية للخطة الرئيسية للمعادلة.
- وضع الإجراءات اللازمة لمعادلة نظم الكمبيوتر المستخدمة.

(ج) الجرد أو المسح Inventory

(١) يجب أن يكون متاحاً مسح أو جرد لكل المعدات والأجهزة بالمعمل.

(٢) يجب عمل قائمة بكل برامج الهارد والسوفت المستخدمة من خلال المعمل.  
(٣) يجب توفر معلومات عن حالة المعادلة بالمعمل ، وعن أهمية الداتا الناتجة عن هذه الأجهزة.

(٤) وعموماً فإن هذا المسح أو الجرد يمثل نقطة البداية فى عملية التفتيش.

(د) مدى ملائمة وكفاءة التصميم (DQ) Design qualification

أى عملية معادلة (Validation) يجب أن تبدأ بتحديد وتوثيق الخصائص والمتطلبات التى يرغب فيها المستخدم لهذه الأجهزة ، وكذلك يجب أن تحدد كفاءة ووظيفة الجهاز المطلوب.

ويعنى آخر فإنه يجب مطابقة ومقارنة الخصائص المتعلقة بتصميم الجهاز بتلك الخصائص التى يطلبها المستخدم User. وعموماً فإنه يمكن القول مجازاً أنه بدون وجود خصائص Specification فمعنى ذلك أنه لا توجد (Validation) ولذلك فإن الخطوة الأولى فى التفتيش هى السؤال عن خصائص الجهاز المطلوب معادلته (Validation).

ويمكن القول أن مدى ملائمة وكفاءة تصميم الجهاز (DQ) هى الخطوة الأكثر أهمية فى عملية المعادلة (Validation) ، وإن أى أخطاء تحدث فى هذه المرحلة تتراكم ، ومع سير العمل تتضخم وتتراكم هذه الأخطاء بشكل كبير.

(هـ) كفاءة ومؤهلات مورد الجهاز Qualification of the vendor

برغم أن المستخدم User للجهاز له المسئولية القصوى عن عملية المعادلة (Validation) إلا أن هناك بعض أنشطة معادلة (Validation) ترتبط بالمورد لهذا الجهاز خاصة فيما يتعلق ببرامج تشغيل هذا الجهاز Software . لذلك فإن مستخدمى الجهاز يجب أن يساعدوا مورد الجهاز حتى يتوافق مع متطلبات المعادلة (Validation).

(و) كفاءة ومؤهلات تركيب الجهاز Installation qualification

خصائص تركيب الجهاز تحدد وتوثق ؛ بحيث تضمن أن الجهاز الذى تم شراؤه قد وصل بنفس الخصائص ، وأنه يمكن تركيبه بشكل مناسب.

(هـ) كفاءة ومؤهلات التشغيل (OQ) Operational qualification

يجب أن تكون كفاءة ومؤهلات التشغيل محددة وموثقة ؛ لضمان أن الجهاز سوف يؤدي وظائفه وأداؤه في معمل المستخدم User ، كما سبق أن تم تحديده من قبل في مرحلة الـ (DQ).

#### (ط) كفاءة الأداء Performance qualification (PQ)

مؤهلات الأداء الكاملة (المتطورة باستمرار) تشمل كل من عمليات الصيانة والفحص الدوري للجهاز ؛ مثل عملية ملاءمة النظام System suitability ، وتحاليل مراقبة الجودة مع عمل خرائط الـ QC (Quality control chart). وبخصوص أنظمة الكمبيوتر ؛ فإن مؤهلات أدائها تشمل مراجعة الداتا بانتظام ، والتأكد من وجود أو عدم وجود فيروسات ، وعمل إجراءات للتحكم والسيطرة على عمليات التغيير والتعديل إن حدثت.

(ظ) معادلة الداتا من حيث تناسقها وأمانها وتماها وإستقصائها وإمكان تتبعها

#### Data validation for consistency, security, integrity and traceability

هذه الخطوة هي الأكثر أهمية في الأنظمة التي تعمل بالكمبيوتر ، وهي خطوة محل اهتمام معظم مفتشى الـ FDA. وهذه الخطوة تشمل زيادة في إمكانية التتبع للنظام ، والتطبيقات والطرق والداتا . أيضاً تشمل هذه المرحلة مراجعة إلكترونية مع توفر وسيلة لإزالة أو تغيير السجلات.

#### (ع) تقرير معادلة الجهاز Validation report

حتى تكتمل مؤهلات وكفاءة مراحل تركيب الجهاز وتشغيله وتوثيق ذلك ، فإنه يجب أن يكون متاحاً مايلي :

- (١) خطة المعادلة والتعاقدات (بروتوكولات) الخاصة بالجهاز.
- (٢) متطلبات المستخدم والخصائص الوظيفية للجهاز.
- (٣) ما يدل ويبرهن على مؤهلات المورد Vendor.
- (٤) مستندات مؤهلات التركيب ، ويشمل وصف الهارد والسوفت وير.
- (٥) دليل التشغيل والصيانة الـ SOPs.
- (٦) تقارير فحص المؤهلات والكفاءة للأجهزة مع التوقيعات والتواريخ.
- (٧) ملخص نتائج الفحص ، وما يفيد أن النظام قد تم قبوله Accepted.
- (٨) التصديق والاعتماد من كل من المستخدم ومن قسم المعادلة للجهاز وضمان الجودة.

## طرق التحليل الحيوية (البيولوجية) Bioanalytical methods

هناك مسودة نشرتها الـ FDA خاصة بطرق التحليل البيولوجية المتعلقة بالإنسان. والمعلومات الواردة بها يمكن تطبيقها بشكل عام على الأجهزة (GC، HPLC) حيث إن هذه الأجهزة تستخدم في تحاليل الأدوية ونواتج التمثيل لها Metabolites؛ والمتحصل عليها من المواد البيولوجية مثل الدم والسيرم والبلازما والبول. وهذا أيضاً يمكن استخدامه وتطبيقه على الطرق الميكروبيولوجية والمناعية، أو المواد البيولوجية الأخرى مثل: عينات الأنسجة كالجلد مثلاً، وبرغم تنوع هذه المواد واختلافها؛ فإن تقدير وضبط ظروف التخزين والتحكم في ثبات المادة المحللة في العينات هو موضوع يجب دراسته جيداً.

## كفاءة ومؤهلات الأداء (PQ) Performance Qualification

يقصد بها العمليات التي تؤكد أن جهاز ما يؤدي أداءً متناسقاً (متناسقاً) مع الخصائص المطلوبة للاستخدام الروتيني.

والـ PQ يجب أن تضمن أن الجهاز تحصل منه على نتائج معقولة متناسقة ودقيقة على أساس يوم بيوم، لذلك فإن كل معمل يجب أن يتبنى برنامج صيانة وقائية لهذه الأجهزة لمنع حدوث عيوب أو كشف العيوب وعمل إصلاح لها. وهناك عدة خطوات يجب أن تؤخذ في الاعتبار لكي تكون هناك كفاءة في الأداء تشمل مايلي:

(١) عمل صيانة وقائية.

(٢) اختبار الوظائف الهامة لهذا الجهاز، وذلك من خلال ما يسمى اختبارات ملاءمة

النظام System Suitability Tests، أو تحليل العينات الخاصة بمراقبة الجودة

لهذا الجهاز Quality Control Samples.

(٣) عمل معايرة للجهاز Instrument Calibration

(٤) عمل تغييرات أو تعديلات برامج الكمبيوتر الخاصة بالجهاز بطريقة يمكن التحكم فيها وضبطها.

(٥) التسجيل الدقيق للأخطاء ونظام التداول.

- (٦) إجهاز خطة الاختبار على مستوى المحترفين.
- (٧) القيام بتنفيذ برامج تدريب للعاملين الجدد.
- (٨) عمل اختبارات منتظمة لتفادي دخول فيروسات كمبيوتر على الجهاز.
- (٩) مراجعة دورية للبيانات المتعلقة بالكمبيوتر الخاص بالجهاز.
- (١٠) عمل إزالة دورية للبيانات الكمبيوتر الغير ضرورية.

## اختبارات الـ PQ (Tests for PQ)

إختبار مؤهلات أو كفاءة الأداء للجهاز يجب أن يتم تحت ظروف مماثلة تماماً لما سوف يتم عند تحليل العينات بهذا الجهاز فى العمل الروتينى ، فى حالة أجهزة التحليل الكروماتوجرافى يعنى هذا أن نستخدم نفس عمود الفصل Column ، ونفس ظروف التحليل مثل الوسط المتحرك (Mobile Phase) ، والطول الموجى الخاص بالكاشف (Detector) ، ونفس المركبات المفصولة أو مركبات مماثلة لها ، وعملية اختبار مؤهلات وكفاءة أداء الجهاز (PQ) يجب أن تتم يومياً فى الأساس مادام الجهاز يستخدم يومياً ، ومدى تكرار اختبار الجهاز لا يعتمد فقط على ثبات هذا الجهاز ، ولكن على كل شئ فى النظام (System) يمكن أن يؤثر على النتائج المتحصلة من هذا الجهاز ، فى حالة التحليل الكروماتوجرافى السائل HPLC ؛ فإن هذا قد يكون عمود الفصل الكروماتوجرافى ، أو اللبنة الخاصة بالكاشف.

ومعيار الاختبار ومدى تكراره ؛ يجب أن يحدد أثناء عملية إعداد طريقة التحليل وكذلك خلال عمل معادلة هذه الطريقة Validation ، ومن الناحية العملية فإن الـ PQ قد يعنى مدى ملاءمة نظام الإختبار (System Suitability Testing) حيث إن نجاح خصائص الأداء لنظام الجهاز يقاس ويقارن بالسجلات التى تم توثيقها لهذا الجهاز ، ومدى ضبط حدود وإمكانيات هذا الجهاز . فعلى سبيل المثال : فإن المادة القياسية الجيدة يمكن حقنها خمس أو ست مرات ، ويتم مقارنة الانحراف القياسى SD هذه القيم مع قيم سبق تحديدها أولاً . وإذا كانت حدود الكشف الوصفى Detection Limit ، وكذلك حدود الكشف الكمى Quantification لها أهميتها البالغة فى تقييم الجهاز ؛ فإن مدى كفاءة لمبات الكاشف ، وكذلك الذبذبات فى الخط الأساسى Baseline تكون من

الأهمية بحيث يجب التأكد منها واختبارها.

## العوامل المؤثرة على ملائمة النظام System Suitability Parameters

يمكن التوصية بالخطوات التالية عند عمل الاختبار للجهاز :

(١) تحديد معيار الأداء وخطوات الاختبار . وحيث إن الاختبار يتم تكراره كثيراً ، لذلك فإن من الأهمية البالغة أن يتم ذلك الاختبار بطريقة أوتوماتيكية.

(٢) اختبار العوامل الهامة (الحرارة) ، وهذه العوامل بالنسبة لنظام HPLC (التحليل الكروماتوجرافي عالي الأداء) يمكن أن تكون كما يلي :

(أ) تماثل وثبات تكرارات النتائج Precision للكميات التي يتم تحليلها.

(ب) ثبات وتماثل وقت خروج المركب من عمود الفصل Retention Time .

(ج) مدى الفصل الجيد بين كل منحنيين متجاورين.

(د) عرض المنحنى عند نصف إرتفاعه أو مدى وجود ذيل للمنحنى (Peak Tailing).

(هـ) حدود الكشف الوصفي وحدود التقدير الكمي Limit of detection and limit of quantitation .

(و) دقة الطول الموجي للكاشف الضوئي من النوع UV-visible

وهناك بعض العوامل تتعلق بالجهاز ، وأخرى تتعلق بعمود الفصل.

(٣) تحديد المدة البينية بين أى اختبار والذي يليه ، وقد يكون ذلك يوماً أو كلما استخدمنا النظام HPLC أو قبل وأثناء وبعد عدد من الحقتات Runs.

(٤) تحديد الإجراءات التصحيحية بحيث يكون معروفاً مسبقاً ماذا نعمل من إجراءات تصحيحية إذا لم يتلاءم النظام مع المعيار المعروف ، أو بعبارة أخرى إذا كان النظام خارج إطار الخصائص المطلوبة للنظام ؛ فيجب عندها عمل الإجراءات التصحيحية المناسبة.

## عينات مراقبة جودة النظام (الجهاز) وخرائط مراقبة الجودة

### Quality Control Samples and QC Charts

يقترح عمل التحليلات لعينات الـ QC على شكل رسم هندسى Charts لمراقبة الجودة وذلك كوسيلة أخرى لأداء الـ PQ.

يتم عمل عينات الكونترول بكميات معروفة وبنسب معينة وتوزيعها بين العينات الحقيقية على أوقات بينية ، ويتم تقدير هذه العينات كنسبة محددة من العدد الكلى للعينات ، وهذا يؤدي إلى ثبات النظام ودقة تكرارية النتائج Precision ، والفائدة من هذه الخطوات ؛ أن القياس يتم تحت الظروف التى تكون مشابهة جداً للتطبيق الحقيقى . ويمكن باستخدام برنامج كمبيوتر مناسب ؛ فإن العينات يمكن تحليلها بشكل أوتوماتيكي ، وكذلك فإن النتائج المتحصل عليها يمكن عرضها على شكل صور Graphical ، ويعتبر ذلك خريطة مراقبة الجودة QC Charts .

### تقييم صلاحية الطرق Method validation

الهدف الرئيسى من عملية معادلة الطرق ؛ هو إعطاء دلالة على أن الطريقة تنجز ما هو مستهدف منها ، وذلك بدقة Accuracy للنتائج ومعقولية لها Reliability وإعطاء تجارب متكررة بنفس الكفاءة Reproducibility .  
(أ) مدى ملاءمة الطريقة للتطبيق فى الغرض المستهدف منها

### Suitability for intended application

يقصد بتقييم (معادلة) الطريقة Validation ؛ أنها العملية التى يتم بها إثبات أن كفاءة وخصائص طريقة التحليل مناسبة وملائمة لما هو مستهدف منها ، أو لما يتم تطبيقها فيه . فمثلاً طرق التحليل الكروماتوجرافى تحتاج لعمل Validation أو Revalidation فى الحالات الآتية:

- (١) قبل استخدام الطريقة فى التحليل الروتينى .
- (٢) فى حالة حدوث تغيير فى الطريقة التى سبق عمل تقييم صلاحية لها فعلى سبيل المثال قد تتغير خواص الجهاز أو أن تكون العينات بها مواد Matrix مختلفة .
- (٣) إذا حدث تغيير فى الطريقة يخرجها عن المجال أو الهدف الأسمى التى صممت من أجله إلى خارج الـ Scope الأسمى للطريقة .

ويمكن القول أنه للحصول على نتائج دقيقة ؛ فإن كل عوامل أو متغيرات الطريقة

يجب أن توضع فى الإعتبار ، ويشمل ذلك كل من :

(١) طريقة أخذ العينات. (٢) طريقة إعداد العينات.

(٣) ظروف الفصل الكروماتوجرافى. (٤) تقييم الداتا.

(٥) استخدام نفس مادة العينة (Matrix) المراد تحليلها.

ويجب عمل كل الإجراءات الخاصة بمعادلة الطريقة Validation بمنتهى الجدية والحزم ، ويجب توثيق كل التجارب أو الاستنتاجات عن مدى معادلة الطريقة ، وذلك فى تقرير.

### عوامل المعادلة Validation parameters

هذه العوامل الخاصة بمعادلة طريقة تحليل ما ؛ تم تعريفها من مجموعات عمل اللجان المحلية والدولية ، وتم عقد مؤتمرات خاصة بعمل تناغم وتناسق بين هذه التعريفات .International Conference on Harmonization (ICH)

### أولاً: اختيارية أو تخصص الطريقة (Selectivity (specificity)

قد يستخدم كل من المصطلحين Selectivity والـ Specificity غالباً فى نفس المعنى بالتبادل ، وقد تمت مناقشات تفصيلية عن هذا المصطلح لتعريفه من قبل عدة منظمات . وبرغم التناسق مع ICH فإن المصطلح Specific يفيد أن الطريقة تعطى استجابة للمادة المقصودة فقط Single Analyte، بينما المصطلح Selective يعنى أن الطريقة تعطى استجابة لعدد من المركبات الكيميائية الموجودة فى العينة ، ويمكن تمييزها من بعضها البعض . فإذا كانت الطريقة تميز بين الاستجابات المختلفة للمركبات المختلفة ؛ فيقال عن الطريقة أنها Selective ، وحيث إن هناك طرق قليلة جداً هى التى تستجيب لمركب واحد فإن المصطلح Selectivity يكون عادة أكثر ملاءمة.

وهناك مرجع آخر يعرف الـ Selectivity بأنها قدرة الطريقة للقياس بدقة لمركب معين فى وجود متداخلات أخرى Interference ، والـ Selectivity فى التحليل الكروماتوجرافى السائل ؛ يتم الوصول إليها باختيار عمود الفصل المثالى ، وتثبيت الظروف الكروماتوجرافية مثل : الوسط المتحرك من حيث تركيبه ، ودرجة حرارة عمود الفصل ،

والطول الموجي للكاشف.

وقديماً كان من الصعب التحقق في التحليل الكروماتوجرافي من أن ال Peak المعبر عن مركب ما ؛ هل هو يمثل مركب واحد أو أكثر من مركب . لكن التطبيقات الحديثة مثل كاشفات UV-visible diode array قد حل المشكلة وكذلك ما يسمى Mass-spectrometer حيث يمكن باستخدامها معرفة هل ال Peak يمثل مركب واحد أم أكثر .

### ثانياً: مقياس مدى التشابه بين نتائج الاختبار الواحد لمكررات عينة Precision

معنى هذا المصطلح Precision لطريقة ما ؛ هو درجة التشابه بين نتائج الاختبار الواحد عند تطبيق الطريقة على مكررات العينة ، ويمكن قياس ال Precision بمقن سلسلة حقنات من المادة القياسية ، وتبعاً لإرشادات ال ICH فإن الإنحراف في قياس المادة القياسية يقسم إلى ثلاثة مراحل هي :

Repeatability (١)

Intermediate precision (٢)

Reproducibility (٣)

فيتم استخدام المصطلح الأول Repeatability للتعبير عن مدى التشابه بين نتائج الإختبار الواحد ؛ إذا تم الإختبار في معمل واحد بواسطة شخص واحد وباستخدام جزء واحد من جهاز التحليل وفي وقت قصير نسبياً.

أما ال Intermediate precision فإنه يستخدم إذا تمت التحاليل أو تم قياسها في معمل واحد ولكن لعدة أيام بواسطة أشخاص (محللين) مختلفين.

أما ال Reproducibility فيعبر عنها إذا كان القياس قد تم في معامل مختلفة بأشخاص مختلفين وبأجهزة مختلفة ، ولذلك فإن الحيود Deviation في قيم ال Reproducibility للمادة القياسية يبلغ ٢-٣ أضعاف أكبر منه في حالة ال Repeatability.

### ثالثاً: الدقة Accuracy

ال Accuracy لطريقة تحليل ما ؛ تعبر عن مدى التوافق (التطابق) بين النتائج

المتحصل عليها بهذه الطريقة وبين القيمة الحقيقية ، وهذه القيمة الحقيقية لتقييم الـ Accuracy يمكن الحصول عليها بعدة طرق أهمها:

(١) مقارنة نتائج الطريقة بالنتائج المتحصل عليها ؛ عن طريقة مرجعية معترف بها ، وهذه الوسيلة تفترض أن اللابقيين Uncertainty لهذه الطريقة المرجعية معروفة.

(٢) يمكن تقييم الدقة Accuracy بتحليل عينة بتركيزات معروفة ، على سبيل المثال بوجود مادة قياسية موثوق بها Certified ، ثم مقارنة القيم الناتجة (المقاسة) بالقيم الحقيقية التي دعمناها (أضفناها) للمادة.

وإذا كانت المادة القياسية غير متوفرة، فيمكن عمل إضافة Spiking لتركيز معروف بالوزن أو بالحجم من المادة المراد قياسها ، ثم نستخلص هذه المادة المضافة من العينة Matrix، ثم حقنها في جهاز التحليل ، ويتم حساب نسبة الاستعادة Recovery ، وذلك بمقارنة الاستجابة Response الخاصة بالمستخلص مع الإستجابة Response الخاصة بالمادة المرجعية المذابة في مذيب نقي ، ونحسب كنسبة مئوية.

وقياسات تقييم الدقة Accuracy لكي تكون فعالة وذات كفاءة عالية ؛ تتطلب أن يتم عمل محاكاة تامة في عملية إعداد وتجهيز العينة (قبل القياس) ، بحيث يكون مماثلاً تماماً لما يتم في إعداد العينة الحقيقية.

ويراعى أن تكون التركيزات تغطي المدى Range المتوقع، ويجب أن تشمل أحد التركيزات القريب جداً من حد التقدير الكمي Quantitation Limit ، ونسبة الاستعادة Recovery المتوقعة تعتمد على طبيعة مادة العينة Matrix ، وعملية تجهيز العينة وعلى تركيز المادة المراد تقديرها.

#### رابعاً: خطية النتائج Linearity

الـ Linearity لطريقة تحليل معينة ؛ هو قدرتها على إظهار نتائج الاختبار ؛ بحيث تكون متناسبة مع تركيزات المادة المقطرة في العينة خلال المدى المراد . وقد تكون نتائج الاختبار هذه مباشرة أو نتائج محسوبة من تحاليل إحصائية موثوق بها.

ويتم تقدير الـ Linearity بسلسلة من الحقنات في الجهاز من المادة القياسية في حوالي ستة تركيزات مختلفة تغطي من ٥٠ - ١٥٠% من المدى المتوقع للاختبار المطلوب.

والاستجابة من الجهاز تكون خطية حسب تركيزات المادة القياسية ، كما أن معادلة الإرتداد الخطية Linear Regression التي يتم استنتاجها من النتائج المتحصل عليها ؛ يجب أن يكون الجزء المقطوع فيها من المحور الصادي (Intercept) قريب جداً من الصفر.

### خامساً: مدى النائية Range

المدى range لطريقة ما يجب أن يكون واقعاً بين أعلى وأقل المستويات التي ثبت أنها مقدرة بدقة وتكرارية وخطية Linearity, Precision & Accuracy باستخدام الطريقة كما تم كتابتها. والمدى Range عادة يعبر عن قيمته بنفس الوحدات المقاس بها نتائج الإختبار والمتحصل عليها بواسطة نتيجة التحليل (على سبيل المثال % أو جزء في المليون وهكذا).

### سادساً: حد الكشف Limit of detection

حد الكشف هو النقطة التي تكون القيمة المقاسة عندها أكبر من حد اللايقين Uncertainty المرتبطة بها . وهو التركيز الأقل من المادة المقدره في العينة الذي يمكن الكشف عنه ، لكن ليس بالضرورة يمكن تقديره كميأ.  
ففي التحليل الكروماتوجرافي ؛ فإن حد الكشف هو الكمية المحقونة من المادة ؛ والتي ينتج عنها Peak له إرتفاع يساوى على الأقل ضعف إرتفاع الـ Baseline Noise (الذبذبات التي تكون مصاحبة للخط الأساسى فى الكروماتوجرام والمسمى Baseline).

### سابعاً: الحد الذي يمكن قياسه كميأ Limit of quantitation

وهو الكمية المحقونة من المادة والتي تنتج (بتكرارية مناسبة) Reproducible مساحات منحنى مكافئة لهذه الكمية المحقونة.  
وإرتفاع هذا المنحنى الناتج يكون مكافئاً لـ ١٠-٢٠ مرة قدر إرتفاع الذبذبات المصاحبة للخط الأساسى فى الكروماتوجرام Base Line Noise.

## ثامنا: مدى عدم مرونة (قساوة) الطريقة Ruggedness

وال Ruggedness غير معرفة في وثائق الـ (ICH) Int. Conf. Harmonization . ويمكن أن يحل تعريف الـ Reproducibility محلها حيث لها نفس المعنى كما عرف بواسطة USP (United States Pharmacopeia) لتكون درجة الـ Reproducibility للنتائج المتحصل عليها تحت ظروف مختلفة مثل المعامل المختلفة - مواد محللة مختلفة - أجهزة مختلفة ، ظروف تشغيل مختلفة ، وقائمين بالتحليل مختلفين- وطبيعة مادة العينة.

ويمكن القول أن الـ Ruggedness هي قياس لكـ Reproducibility لنتائج الاختبار تحت ظروف طبيعية ، وتحت ظروف تشغيل متوقعة من معمل إلى معمل ومن مادة محللة Analyt إلى أخرى ويتم تقدير الـ Ruggedness لطريقة ما عن طريق تحليل جزء نسبي Aliquots من لوطات متجانسة في معامل مختلفة.

## ثاسعا: مدى قوة الطريقة Robustness

الـ Robustness تقيس تأثير عوامل التشغيل على نتائج التحليل. ولتقدير الـ Robustness لطريقة ما ؛ يتم تقدير التأثير الكمي لعدد من المتغيرات على نتائج التحليل من هذه العوامل (عوامل الطريقة) على سبيل المثال درجة pH ، معدل السريان Flow Rate ، درجة حرارة عمود الفصل ، الحجم المحقون من العينة ، الطول الموجي المستخدم في الكشف ، تركيب الوسط المتحرك Mobile Phase ، وهذه العوامل تختلف في حدود واقعية Realistic.

وإذا كان تأثير هذه العوامل على نتائج التحليل في حدود المتوقع مسبقاً ؛ فإن هذه العوامل Parameters ؛ يمكن أن يقال عنها أنها في مدى الـ Robustness لهذه الطريقة.

وفي حالة توفر داتا عن تأثيرات عوامل الطريقة ؛ فإن هذا يسهل الحكم على الطريقة عما إذا كانت في حاجة إلى عمل إعادة معايرة Revalidation أم لا.

في وثائق الـ ICH تم التوصية بالأخذ في الاعتبار مدى قوة الطريقة Method's

**Robustness** أثناء مرحلة تطوير أو إنشاء الطريقة ؛ مع مراعاة توثيق وعمل مستندات أو سجلات لأي نتائج هامة للطريقة في هذا الشأن.

## استراتيجية عمل معادلة الطرق Strategy for Validation of Methods

إجراء المعادلة Validation لطريقة متخصصة يجب أن يتم باستخدام تجارب معملية باستخدام عينات أو مواد قياسية مماثلة للعينات المجهولة Unknown التي يتم تحليلها في العمل الروتيني.

إعداد وتنفيذ عملية المعادلة Validation لطريقة ما ؛ يجب أن يكون وفقاً لاتفاق (بروتوكول) يفضل كتابته خطوة بخطوة على شكل تعليمات محددة . وفيما يلي الخطوات التي يجب عملها لإتمام عملية المعادلة Validation لطريقة بشكل تام وكامل ، ولكن هذه الخطوات تتم بافتراض أن الجهاز المستخدم في التحليل قد تم اختباره ، وأن الطريقة قد تم تطويرها لتناسب الغرض وسهولتها في الاستخدام ، وقدرة هذه الطريقة على أن تعمل أو يتم التحكم فيها من خلال نظام أوتوماتيكي عن طريق نظام كمبيوتر ، وأيضاً يكون معروف تكلفة التحليل والوقت اللازم للتحليل على نحو تقريبي ، بالإضافة لمعرفة الإحتياجات والمتطلبات الخاصة بالبيئة المحيطة واعتبارات السلامة والأمان.

وفيما يلي أهم الخطوات الواجب اتخاذها لعمل معادلة لطريقة ما ، وهو ما يعرف بالـ

**Validation :**

(١) عمل إتفاقية (بروتوكول) وتحديد إجراءات أو خطوات التشغيل أو عمل خطة

رئيسية للمعادلة Validation.

(٢) تحديد التطبيقات والغرض ومجال استخدام الطريقة (Scope).

(٣) تحديد عوامل Parameters الأداء ، ومعيار القبول لهذا الأداء.

(٤) تحديد التجارب العملية الخاصة بالـ Validation.

(٥) التحقق من خصائص الأداء للجهاز المستخدم في التحليل.

(٦) وجود المواد المؤهلة مثل المواد القياسية ومواد التحليل ، بحيث نتأكد من نقاوتها

وكمياتها بدقة ، وأنها ثابتة بدرجة كافية.

(٧) عمل التجارب الأولية لعملية الـ Validation.

(٨) ضبط عوامل الطريقة وضبط وتحديد المعيار المقبول منها ، إذا كان ذلك ضرورياً.

(٩) إتمام التجارب الخاصة بالمعادلة Validation الداخلية منها والخارجية.

(١٠) إعداد الـ SOPs لتنفيذ الطريقة بشكل روتيني.

(١١) تحديد المعايير اللازمة لعمل إعادة المعادلة Revalidation.

(١٢) تحديد نوع وتكرارية إختبارات مدى ملائمة النظام System Suitability

Tests ، أو التأكد من ضبط جودة التحاليل ، وذلك أثناء العمل الروتيني.

(١٣) توثيق وتسجيل تجارب المعادلة Validation ، وكذلك توثيق وتسجيل النتائج

المتحصل عليها من تقرير المعادلة Validation Report.

مع العلم بأن نجاح وقبول كل من عوامل الـ Validation والأداء والمعايير المستخدمة بواسطة كل المشاركين فيها يتطلب أن تتضافر جهود أقسام متعددة تشمل أقسام التحاليل وقسم مراقبة الجودة وقسم الشئون الإدارية ، وكذلك توفر المعلومات والبيانات اللازمة . إجراءات التشغيل أو خطة عمل المعادلة يجب تعريفها جيداً ، ويجب تحديد الأدوار والمستويات لكل قسم له علاقة بالمعادلة لطرق التحاليل.

ومن ناحية أخرى فإن مجال Scope الطريقة ومعايير صلاحيتها ، يجب أن تحدد مبكراً

في هذه العملية. وهذه وتلك تشمل مايلي :

(١) ماهى المادة أو المواد المراد تحليلها أو الكشف عنها؟

(٢) ماهى التركيزات المتوقعة من هذه المادة؟

(٣) ماهى طبيعة مادة العينة Matrix؟

(٤) هل هناك مواد متداخلة يمكن توقعها؟ وهل هذه المواد المتداخلة يتم الكشف عنها أو تقديرها كميأ؟

(٥) هل هناك قوانين أو حدود خاصة أو متطلبات قانونية لهذه المادة؟

(٦) هل المعلومات المتاحة وصفية أم كمية؟

(٧) ماهى حدود الكشف أو حدود التقدير الكمي المطلوب تحقيقها ؟

(٨) ماهى درجة الدقة Accuracy وتمائل النتائج Precision المتوقعة؟

(٩) ماهو مدى التركيزات المتوقعة؟

(١٠) ماذا عن قوة الطريقة Robustness المراد استخدامها؟

(١١) أى نوع من الأجهزة والمعدات يجب استخدامها ؟ وهل الطريقة لها جهاز متخصص أم أنها يمكن استخدامها مع كل الأجهزة من نفس النوع؟  
(١٢) هل الطريقة يمكن استخدامها فى معمل متخصص؟ أم أنها يمكن أن تطبق فى كل المعامل؟

(١٣) ماهى المهارات التى يجب أن يتمتع بها المستخدمين لهذه الطريقة؟  
وعموماً فإن خواص الأداء لطريقة التحليل يجب أن تعتمد على الاستخدام المستهدف من هذه الطريقة ، كذلك فإنه فى بعض الحالات لا يشترط عمل معادلة Validation لكل عوامل التحليل التى تكون متاحة لتكنيك معين . فعلى سبيل المثال فإذا كان الهدف من الطريقة تقدير وصفى لآثار Traces من مادة معينة ، ففى هذه الحالة لا يكون هناك حاجة لإختبار أو لمعادلة الحدود الكمية للطريقة ، أو أن تكون الـ Linearity خارج المدى للجهاز المستخدم أم لا وهكذا...

ويلاحظ أيضاً أن خبرة القائم بالتحليل Analyst، والتحكيم الجيد من أهم العوامل التى يعتمد عليها إختيار العوامل الأولية لعملية المعادلة Validation، أما العوامل النهائية لعملية المعادلة Validation ؛ فيجرى بشأنها عملية توفيق وتفاهم بين إدارة المعمل والمحلل الكيميائى لإنجاز المعادلة للطريقة Validation.

### ملى يكون من الضرورى إعادة عملية المعادلة للطريقة ؟

When is method revalidation required?

الـ Operating Ranges (حدود تشغيل الطريقة) يحدد لكل طريقة بناءً على الخبرة المستفادة من الطرق المماثلة ، حيث يجب أن يتم تحقيق حدود هذه الطريقة خلال عملية تطويرها وتكون حدود التشغيل لهذه الطريقة جزءاً من خصائص الطريقة: Method Characteristics  
(١) ويتم عمل إعادة المعادلة للطريقة Revalidation كلما حدث تغير فى الطريقة ، وأن يكون هذا التغير خارج نطاق حدود التشغيل لهذه الطريقة . على سبيل المثال إذا كانت حدود التشغيل Operating Ranges (فى التحليل الكروماتوجرافى) لدرجة حرارة عمود الفصل Column تم تحديدها لتكون بين ٣٠ ، ٤٠°م ، فإنه فى حالة عمل إعادة معادلة Revalidation لهذه الطريقة يكون عامل التشغيل الجديد لدرجة حرارة عمود الفصل هو ٤١°م.

(٢) يتم عمل إعادة معاودة Revalidation للطريقة إذا حدث تغيير فى مادة العينة Sample Matrix.

(٣) يتم عمل إعادة معاودة Revalidation للطريقة إذا تم تغيير نوع الجهاز المستخدم فعلى سبيل المثال إذا حدث تغير معنوى فى خواص الأجهزة المستخدمة فتكون ال Revalidation ضرورية (إذا حدث تعديل فى طريقة تحليل كروماتوجرافى على الأداء HPLC ؛ بأن تم تعديل المضخة من مضخة تعطى حجم ٥ مل إلى مضخة جديدة تعطى حجم نصف مل فقط).

(٤) قد يحدث إعادة معاودة Revalidation جزئياً أو كلياً ؛ إذا كانت اختبارات مدى ملائمة النظام (System Suitability Tests) ، أو نتائج مراقبة جودة التحليل للعينة خارج المعيار المتوقع والمقبول ، وأن يكون مصدر الخطأ لا يمكن تتبعه سواء للأجهزة أو أى شىء آخر.

### تقرير معاودة الطريقة Validation Report

بمجرد إتمام عملية المعاودة لطريقة التحليل فإنه يجب إعداد تقرير المعاودة ، والذي يجب أن يشتمل على مايلى :

- (١) مجال تطبيق هذه الطريقة ونوعها.
- (٢) ملخص خطوات الطريقة Methodology.
- (٣) نوع المركبات المراد تقديرها ، ونوع مادة العينة Matrix.
- (٤) بيانات كل الكيماويات والمواد المختلفة والمواد القياسية المرجعية وعينات مراقبة الجودة ، وذلك من حيث نسبة النقاوة والدرجة والمصدر وتعليمات إعداد هذه المواد.
- (٥) إجراءات التأكد ومراجعة (Checks) كل من المواد القياسية والكيماويات المستخدمة.
- (٦) إحتياطات السلامة والأمان.
- (٧) خطة وخطوات تنفيذ الطريقة من طريقة معمل مطورة إلى طريقة روتينية.
- (٨) عوامل الطريقة Method Parameters.
- (٩) العوامل الهامة (البالغة الأهمية) التى تستتج من إختبارات قوة الطريقة ، والمعروفة

## بال Robustness.

(١٠) قائمة بالمعدات والأجهزة ووظائفها ومتطلبات أدائها ، على سبيل المثال :

(أ) أبعاد الخلية Cell dimensions.

(ب) ذبذبات الخط الأساسى للكروماتوجرام Baseline noise

(ج) حدود درجة حرارة عمود الفصل Temp. range of column

(د) فى حالة المعدات أو الأجهزة المعقدة ؛ فإنه يفضل وضع رسم تخطيطى أو صورة لهذا الجهاز.

(١١) الشروط التفصيلية عن كيفية إنجاز التجارب بما يتضمنه ذلك من إعداد العينة ، ويفضل أن يكون التقرير مفصلاً بدرجة كافية تضمن إمكانية تكراره بواسطة فنيين مناظرين باستخدام جهاز مناظر.

(١٢) الطرق الإحصائية والحسابات المثلة بيانياً.

(١٣) إجراء مراقبة الجودة فى العمل الروتينى مثل (اختبارات ملاءمة النظام) S.S.T.

(١٤) الرسومات التوضيحية مثل الكروماتوجرامات ومنحنيات الطيف ومنحنيات المعايرة.

(١٥) الداتا الخاصة بأداء الطريقة فى الحد المقبول لها.

(١٦) اللايقين Uncertainty المتوقع لنتائج القياسات.

(١٧) معايير إعادة معاولة الطريقة Revalidation.

(١٨) من هو الشخص الذى يعد ويبدأ عملية المعاولة Validation للطريقة.

(١٩) المراجع المستخدمة References.

(٢٠) الملخص والاستنتاجات.

(٢١) الإعتماد و التوقيع من المسئولين عن المراجعة والتصديق على خطوات إختبارات التحليل ، ويكون التوقيع بالأسم والوظيفة والتاريخ.

\*\*\*\*\*