

..... 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

**In-process controls (IPCs) in
the pharmaceutical
industry**

(P105)

LEARNER GUIDE



مؤسسة التدريب المهني (VTC)

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

الفحوصات البيئية

(P105)

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 لإنتاج هذه النشرة بما في ذلك المدخلات التنافسية، والقيادة التي تضطلع بها الصناعة الدوائية في الأردن. والمدرسين. 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 لمنتجي 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 لمنتجي الأدوية (JAPM)

السيد رامي الداري

رام الدوائية

م. سناء عباس

الأردنية لإنتاج الأدوية

د. عياد رمان

مركز عياد رمان للاستشارات الصيدلانية

السيدة سوزان جريوليت

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 للاستشارات، 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 الناشر 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 ٢٠١٤

جميع الحقوق محفوظة.

هذا المشروع يتمويل من الإتحاد الأوروبي



Contents

- 10** **Overview Of The Module**
- 14** **The Application Of In-Process Controls (Ipcs)**
- 25** **In Process Sampling In Pharmaceutical Industry**
- 34** **In Process Control Tests (Ipcts)**

جدول المحتويات

11 نظرة عامة على الحقبة التدريبية

15 تطبيق عمليات الرقابة البيئية

26 أخذ العينات ضمن الرقابة البيئية في صناعة

المستحضرات الصيدلانية

35 إختبارات الرقابة البيئية

Overview of the Module

In Modules 101, cGMP, we outlined various quality management and controls systems to ensure highest quality, safety and effectiveness of finished products including tablets, capsules and other solid dosage forms. Quality assurance through in-process control system guarantees that a consumer can purchase a product with confidence and be satisfied with its use. In manufacturing pharmaceutical products this is ensured through various quality control processes integrated within the current Good Manufacturing Practices.

This Module, In-Process Controls (IPC) continues to discuss on various in process control and sampling systems integrated within the manufacturing of pharmaceuticals which ensure quality and conformity to the pre-defined standards.

This module has 3 Units dealing with in process controls and sampling within the pharmaceutical production and control processes.

These Units, when completed, will provide you with the necessary competencies to apply theoretical and practical concepts on In-Process Control and sampling procedures and their application in production processes, and document and demonstrate these IPCs in the industry.

Learning outcomes

When you complete the Module, you will have the following specific competencies:

1. Understand the importance of the in-process control in each step of the production process.
2. Apply the skills of sampling required for in-process control.
3. Implement in-process control testing on different reactions.
4. Document accurately results and processes of IPCTs



نظرة عامة على الحقيبة التدريبية

تستكمل هذه الحقيبة التدريبية، الرقابة البيئية، مناقشة مختلف أنظمة الرقابة البيئية وأخذ العينات ضمن صناعة المستحضرات الصيدلانية والتي تضمن الجودة والمطابقة مع المعايير المحددة مسبقاً.

تتكون هذه الحقيبة التدريبية من ٣ وحدات والتي تعنى بالرقابة البيئية، وأخذ العينات ضمن عمليات الإنتاج بالإضافة إلى عمليات الرقابة.

ستزودك هذه الوحدة بالكفايات اللازمة لتطبيق المفاهيم النظرية والعملية على الرقابة البيئية وإجراءات أخذ العينات وتطبيقاتها في عمليات الإنتاج، وتوثيق وتمثيل هذه الاختبارات البيئية في الصناعة.

مخرجات التعلم:

عند استكمال هذه الوحدة، سيكون لديك الكفايات المحددة التالية:

- ١- فهم أهمية الرقابة البيئية في كل خطوة من عملية الإنتاج.
- ٢- تطبيق مهارات أخذ العينات اللازمة للرقابة البيئية.
- ٣- تنفيذ اختبارات الرقابة البيئية خلال المراحل المختلفة.
- ٤- توثيق نتائج وعمليات الرقابة البيئية بدقة.

في الحقيبة التدريبية (١٠١)، ممارسات التصنيع الجيد الحالية، وضحتنا مختلف نظم إدارة وضبط الجودة لضمان أعلى مستوى من الجودة والسلامة والفعالية للمنتجات النهائية بما في ذلك الأفراس والكبسولات والأشكال الصيدلانية الصلبة الأخرى. إن ضمان الجودة من خلال عملية الرقابة البيئية يمنح المستهلك الثقة عند شراء المنتج والرضى عند استخدامه. يتم ضمان ذلك في صناعة المستحضرات الصيدلانية من خلال عمليات مراقبة الجودة المختلفة المدمجة ضمن ممارسات التصنيع الجيدة الحالية.



Credit value

The credit value of this module is 4 credits which equals to 85 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 with the opportunity to apply knowledge and skills you have acquired. You should successfully complete all the learning and assessment activities as evidence that you actually master the skills and related knowledge in this module.

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

In this module, your continuous assessment, both theoretical and practical consisting of 30% of all units, will be considered 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.

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.

النقاط المعتمدة

قيمة النقاط المعتمدة لهذه الحقيبة التدريبية هي ٤ نقاط معتمدة بما يعادل ٨٥ ساعة من وقت التعلم الفعلي. ويشمل هذا الدروس النظرية وجلسات التطبيق العملي. وجلسات التطبيق العملي الخاضع للإشراف والموجهة ذاتياً. والتقييم المستمر والتقييم النهائي (ضوابط التعلم).

التقييم

وضع في نهاية كل وحدة أنشطة تعلم وأنشطة للتقييم الذاتي. تتيح أنشطة التعلم والتقييم المذكورة الفرصة للمتدرب لتطبيق المعرفة والمهارات التي إكتسبها. يجب عليك كمتدرب إستكمال جميع أنشطة التعلم والتقييم بنجاح وبشكل كامل كدليل على أنك قد أتقنت جميع المهارات والمعارف ذات الصلة بهذه الوحدة.

سيقوم مدرك أيضاً بإجراء تقييم رسمي لمنحك شهادة اجتيازك للدورة. كما ذكرنا من قبل. إن طريقة التقييم تكون من خلال التقييم المستمر والتقييم النهائي (التقييم الخارجي).

في هذه الحقيبة التدريبية، يشكل التقييم المستمر. سواء النظري أو العملي ٣٠٪ من جميع الوحدات. وسيؤخذ بعين الاعتبار في وضع الدرجات النهائية.

يمثل التقييم النهائي للحقيبة التدريبية بأكملها اختباراً للجزء النظري (٣٠٪). والتطبيقي (٤٠٪). وسيتم ترحيل النتائج لغرض منح الشهادة.

Unit 1

The application of In-Process Controls (IPCs)



Learning outcomes

You will:

1. Understand the importance of in-process control in the manufacturing of drugs.
2. Understand the different parameters to be tested for in-process controls.
3. Apply different tests for each stage of production of formulation.

1.1 Introduction

In this unit, we discuss the meaning and significance of various tests carried out during manufacturing stages as part of process controls in order to ensure quality and safety of the final products. Firstly, we discuss what In-Process Control (IPC) checks are, and their importance, and the Unit also talks about various IPCs conducted on both intermediate and finished products.

1.2 What is In-Process Control (IPC)?

IPC refers to the checks performed during the production activity (it can be manufacturing or packaging) in order to monitor and if necessary to adjust the process and/or to ensure that the intermediate or finished products conform to their specifications. In other words, the function of in-process controls is continuous quality monitoring and - if necessary - adaptation of the manufacturing process in order to comply with the predetermined

specifications as provided in the master formula record or batch production record.

In-Process Controls (IPC) are checks that are carried out before the manufacturing process is completed. During manufacturing and packaging a lot of data are recorded which represent control factors of the manufacturing process. These data may be process parameters (e.g. outlet air temperature of a fluid bed dryer) or product attributes (e.g. hardness of tablet cores). The results of the measurements may indicate that a corrective action is required to maintain the process and the product within the specified ranges.

In-process control Tests may be performed at regular intervals during a process step (e.g. tableting, encapsulation, blistering) or at the end of a process step (e.g. granulation, blending).

The objectives of in-process control are both quality control and process control. Before any processing begins, a check should be made that the equipment and work station are clear of previous products, documents, or materials not required for the planned process, and that the equipment is clean and suitable for use. This check should be recorded.

All tests should follow the instructions given in the relevant written test procedure for each material or product. The result should be checked by the supervisor before the material or product is released or rejected.

تطبيق عمليات الرقابة البيئية

ستتمكن
في نهاية هذه الوحدة من:

- 1- فهم أهمية الرقابة البيئية في تصنيع المستحضرات الصيدلانية.
- 2- فهم المعايير المختلفة التي ينبغي فحصها ضمن الرقابة البيئية.
- 3- تطبيق اختبارات مختلفة لكل مرحلة من مراحل إنتاج الصيغة الرئيسية.

إن الرقابة البيئية هي الإختبارات التي يتم تنفيذها قبل الإنتهاء من عملية التصنيع. أثناء التصنيع والتعبئة والتغليف. يتم تسجيل الكثير من البيانات التي تمثل عوامل الرقابة على عملية التصنيع. قد تمثل هذه البيانات معايير العملية (مثل: درجة حرارة الهواء الخارج لحوض جفيف السوائل) أو سمات المنتج (مثل صلابة محتوى الأقراص). قد تشير نتائج القياسات أن هناك حاجة إلى إتخاذ إجراءات تصحيحية للحفاظ على العملية والمنتج ضمن النطاقات المحددة.

يمكن إجراء اختبارات الرقابة البيئية على فترات منتظمة خلال أي خطوة من خطوات العملية (على سبيل المثال: كبس الأقراص. تعبئة الكبسولات. والتغليف الأولي ضمن الشرائح) أو في نهاية خطوة من خطوات العملية (مثل التحثير أو الخلط). تهدف الرقابة البيئية لمراقبة وضبط الجودة وضبط العمليات على حد سواء. قبل بدء أية معالجة. ينبغي التحقق من خلو المعدات ومحطة العمل من المستحضرات السابقة أو الوثائق أو المواد غير المطلوبة للعملية المخطط لها. وأن المعدات نظيفة ومناسبة للاستخدام. يجب تسجيل هذا الإختبار.

ينبغي تنفيذ جميع الاختبارات بإتباع التعليمات المنصوص عليها ضمن إجراء الاختبارات المكتوبة والمحددة لكل مادة أو منتج. يجب أن يتم التحقق من النتيجة من قبل المشرف قبل أن يتم الإفراج عن المادة أو المنتج أو رفضها.

سنستطرد في هذه الحقبة التدريبية بمناقشة معنى وأهمية مختلف الإختبارات التي تُجرى خلال مراحل التصنيع كجزء من الرقابة البيئية لضمان جودة وسلامة المستحضرات النهائية. أولاً. سنناقش ماهية اختبارات الرقابة البيئية وأهميتها. نتحدث هذه الوحدة أيضاً عن مختلف اختبارات الرقابة البيئية التي تُجرى على كل من المستحضرات الوسيطة والنهائية.

1,2 ما هي الرقابة البيئية؟

يشير مصطلح الرقابة البيئية إلى الإختبارات التي يتم تنفيذها خلال النشاط الإنتاجي (يشمل ذلك التصنيع أو التعبئة والتغليف) من أجل رصد وإذا لزم الأمر ضبط العملية و/ أو التأكد من أن المستحضرات الوسيطة أو النهائية مطابقة للمواصفات المحددة لها. بعبارة أخرى. إن وظيفة الرقابة البيئية تكمن في الرصد المستمر للجودة وضبط عملية التصنيع- إذا لزم الأمر- لتتطابق مع المواصفات المحددة سلفاً على النحو المنصوص عليه في سجل الصيغة الرئيسية أو التشغيلية.

Box 1.1 USFDA 211.110 Sampling and testing of in process materials and drug products

(a) To assure batch uniformity and integrity of drug products, written procedures shall be established and followed that describe the in-process controls, and tests, or examinations to be conducted on appropriate samples of in-process materials of each batch.

Such control procedures shall be established to monitor the output and to validate the performance of those manufacturing processes that may be responsible for causing variability in the characteristics of in-process material and the drug product. Such control procedures shall include, but are not limited to, the following, where appropriate:

- (1) Tablet or capsule weight variation;
- (2) Disintegration time;
- (3) Adequacy of mixing to assure uniformity and homogeneity;
- (4) Dissolution time and rate;

(5) Clarity, completeness, or pH of solutions.

(6) Bio-burden testing.

(b) Valid in-process specifications for such characteristics shall be consistent with drug product final specifications and shall be derived from previous acceptable process average and process variability estimates where possible and determined by the application of suitable statistical procedures where appropriate. Examination and testing of samples shall assure that the drug product and in-process material conform to specifications.

(c) In-process materials shall be tested for identity, strength, quality, and purity as appropriate, and approved or rejected by the quality control unit, during the production process, e.g., at commencement or completion of significant phases or after storage for long periods.

(d) Rejected in-process materials shall be identified and controlled under a quarantine system designed to prevent their use in manufacturing or processing operations for which they are unsuitable.

In-process controls include the following:

- measured values obtained from process equipment, e.g. temperatures
- measured values obtained by persons, e.g. times
- product attributes, e.g. weight, hardness, friability
- measured values obtained from the room environment, e.g. particle counts
- tests following completion of intermediate products



Fig 1.1 In-process control through visual inspection

المربع 1.1 تعليمات إدارة الغذاء والدواء الأمريكية لأخذ العينات واختبار مواد الرقابة وإنتاج الأدوية.

ب - يجب أن تكون المواصفات البيئية الصحيحة لتلك الخواص متسقة مع المواصفات النهائية للمنتج الدوائي وينبغي أن تكون مشتقة عن متوسط عملية سابقة مقبولة وتقديرات قابلية التغير في العملية حيث أمكن. وأن تقرر من خلال تطبيق الإجراءات الإحصائية الملائمة حيث كان ذلك ممكناً. وينبغي لاختبارات العينات بأن تضمن تطابق المنتج الدوائي المواد البيئية مع المواصفات المحددة.

ج - ينبغي فحص المواد البيئية لتحديد هويتها وقوتها وجودتها ونقاؤها حيث كان ذلك ملائماً. وأن يتم إيجازتها أو رفضها من قبل وحدة مراقبة وضبط الجودة أثناء عملية الإنتاج. على سبيل المثال عند البدء أو اتمام المراحل الهامة أو بعد التخزين لفترات طويلة.

د- ينبغي تحديد المواد البيئية المرفوضة وإخضاعها للمراقبة وفقاً لنظام عزل/ حجر مُصمم خصيصاً لمنع استخدامها في عمليات التصنيع.

أ- لضمان مطابقة وصلاحيه المنتج الدوائي. لا بد من وجود إجراءات موثقة ومتبعة والتي تصف إجراءات الرقابة البيئية والاختبارات التي ينبغي إجراؤها على العينات الملائمة لمواد الرقابة لكل تشغيلة.

ينبغي إنشاء إجراءات التقييم تلك لرصد مخرجات عمليات التصنيع والتحقق من أداء عمليات التصنيع التي قد ينجم عنها اختلافات في خصائص المواد الخاضعة للتصنيع والمنتج الدوائي. ويجب أن تشمل تلك الإجراءات دون أن تقتصر على ما يلي. حيث ينطبق ذلك:

- ١ - التغيرات في أوزان الأقراص والكبسولات:
- ٢ - مدة التفكك:
- ٣ - دقة الخلط للتأكد من التماسك والتجانس:
- ٤ - فترة الذوبان ومعدله:
- ٥ - الصفاء، الاكتمال، أو مؤشر الرقم الهيدروجيني للمحاليل.
- ٦ - إختبارات الحمل الحيوي.

تشمل الرقابة البيئية على ما يلي:

- قراءات القيم التي تم أخذها من المعدات. على سبيل المثال درجات الحرارة.
- القيم المقاسة التي تم تسجيلها من قبل أشخاص. على سبيل المثال: الأوقات.
- سمات المنتج: مثل الوزن، والصلابة، والهشاشة.
- القيم المقاسة المأخوذة من بيئة الغرفة. على سبيل المثال: عدد الجزيئات غير الحية.
- الاختبارات اللاحقة للإنتهاء من المستحضرات الوسيطة.



الشكل 1, 1 الرقابة البيئية من خلال الكشف البصري

Examples of In-Process Controls include:

Physical parameters	Attributive features
Temperature	visible impurity
time	
pressure	colour
weight	
hardness	completeness
disintegration time	
particle size	integrity
loss on drying	
viscosity	fractional part
osmolarity	
pH	



IPC assumes that it is an integral part of Quality Management (QM), Quality Control (QC) and Quality Assurance (QA) in Module 101. You should be familiar with the concepts of QM, QC and QA in order to understand this module on IPC.

1.3 Why In-Process Controls?

So why should you carry out in-process controls? You should know that IPCs may be performed in regular intervals during a process step (e.g. tableting, encapsulation) or at the end of a process step (e.g. granulation, blending).

The primary objective of IPC is to monitor all the features of a product that may affect its quality and to prevent errors during processing.

The objectives of IPCs, as discussed already, are therefore, both quality control and process control. Let us now revisit these points for better understanding of the significance of IPCs.

1.3.1 Quality Control

This function is performed by documenting production parameters. In a broader sense, this includes the following in-process controls:

- measured values obtained from process equipment, e.g. temperatures.
- measured values obtained by persons, e.g. times.
- product attributes, e.g. weight, hardness, friability.
- measured values obtained from the room environment, e.g. particle counts.
- tests following completion of intermediate products.



Fig 1.2 In-plant temperature control

The classic interpretation of the term in-process control includes the recording of measured values by members of the in-process control group (operators and QC department). The documented in-process data are therefore evaluated by quality control.

1.3.2 Process Control

During manufacturing and packaging a lot of data are recorded which represent process control factors of the manufacturing process. These data may be process parameters (e.g. outlet air temperature of a fluid bed dryer) or product attributes (e.g. hardness of tablet cores). The results of the measurements may indicate that a corrective action is required to maintain the process and the product within the specified ranges.

The IPCs for solid dosage forms include:

- determining the drug content of the formulation
- checking the weight variation for tablets and

من الأمثلة على اختبارات الرقابة البيئية ما يلي:

١,٣,١ ضبط الجودة

يتم تنفيذ هذه الوظيفة من خلال توثيق معلّات الإنتاج. بمعنى أوسع، يشمل هذا الضوابط البيئية التالية:

- قراءات القيم التي تم أخذها من المعدات. على سبيل المثال درجات الحرارة.
- القيم المقاسة التي تم تسجيلها من قبل أشخاص. على سبيل المثال: الأوقات.
- سمات المنتج: مثل الوزن، والصلابة، والهشاشة.
- القيم المقاسة المأخوذة من بيئة الغرفة. على سبيل المثال: عدد الجزيئات الغير حية.
- الإختبارات اللاحقة للإنتهاء من المستحضرات الوسيطة.



الشكل ٢,١ ضبط الحرارة داخل المصنع

الفحوصات التكميلية	الخصائص الفيزيائية
وجود الشوائب	الحرارة
اللون	الزمن
الاكتمال	الضغط
التماسك	الوزن
التكسر	الصلابة
	وقت التفكك
	حجم الجزيئات
	الرطوبة (L.O.D)
	اللزوجة
	الأسمولية
	درجة الحموضة

تعتبر الرقابة البيئية جزءاً لا يتجزأ من إدارة الجودة وضمان الجودة (الحقيبة التدريبية ١٠١). يجب أن تكون على دراية بهذه المفاهيم لتتمكن من فهم هذه الحقيبة التدريبية حول الرقابة البيئية.



١,٣,٢ ضبط العملية

يتم تسجيل الكثير من البيانات التي تمثل عوامل الرقابة على عملية التصنيع. قد تمثل هذه البيانات معلّات العملية (مثل: درجة حرارة الهواء الخارج من المجفف) أو سمات المنتج (مثل صلابة محتوى الأقراص). قد تشير نتائج القياسات أن هناك حاجة إلى إتخاذ إجراءات تصحيحية للحفاظ على العملية والمنتج ضمن النطاقات المحددة.

تشمل اختبارات الرقابة البيئية للأشكال

الصيدلانية الصلبة ما يلي:

- أ - تحديد المحتوى الدوائي للتكرية.
- ب - التحقق من اختلاف الوزن للأقراص والكبسولات

١,٣ أهمية الرقابة البيئية؟

لماذا إذاً يجب تنفيذ اختبارات الرقابة البيئية؟ يجب أن نعرف أنه يمكن تنفيذ اختبارات الرقابة البيئية على فترات منتظمة خلال خطوة من خطوات العملية (مثل كبس الأقراص وتعبئة الكبسولات) أو في نهاية خطوة من خطوات العملية (مثل التحثير والخلط).

يكمن الهدف الأساسي من الرقابة البيئية في مراقبة كافة سمات المنتج التي قد تؤثر على جودته، وللحيلولة دون حدوث أخطاء أثناء التصنيع.

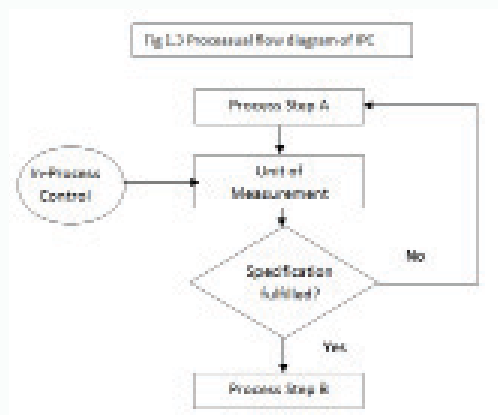
وعليه وكما ذكرنا سابقاً، تتمحور أهداف الرقابة البيئية في ضبط الجودة وضبط العمليات على حد سواء. لنراجع معاً هذه النقاط لنفهم بشكل أفضل أهمية اختبارات الرقابة البيئية.

capsules at predetermined intervals during manufacturing

- c) checking the disintegration and/or dissolution time, hardness, and friability of the tablets at least during the beginning, middle, and end of production or at prescribed intervals during manufacturing
- d) testing soluble tablets for compliance with solution time requirements
- e) examining products by line inspection or other equally suitable means and removing the defective units prior to packaging.

In brief, as part of the production team, you have a direct responsibility to ensure the overall quality of the products, In this case, solid dosage forms such as Tablets and Capsules, through production

control measures, which are in-process controls, in partnership with the quality assurance and control units. You will be learning in detail, various IPC tests briefly discussed above, in Unit 3.6.



1.3.3 Organisation and responsibility of IPCs

Usually, the IPCs are carried out by production personnel. This is favourable for organisational and timely reasons, e.g. in a multi-shift operation. The Head of Production is responsible for carrying out the controls in every case through his production personnel or operators. He or she must ensure that the controls are used as a means of controlling

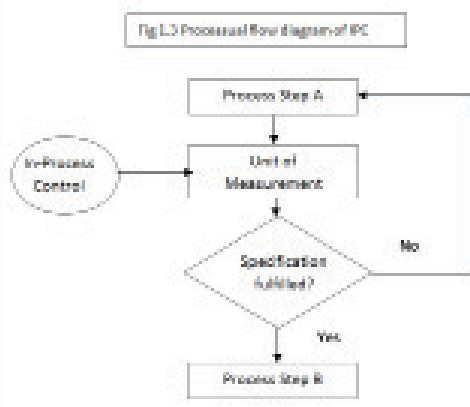
processes in accordance with the instructions, and that the results are taken into account. On the basis of organizational instructions and process descriptions, quality control personnel may also carry out the necessary tasks.

The responsibilities and tasks for in-process control must be clearly laid down in organisational instructions.

Table 1.1 Responsibilities in the context of In-Process Controls

Task	Responsibility
Definition of tests	Head of Production
Compilation and approval for the test procedures	Head of Quality Control and Head of Production
Taking Samples (mechanical/manual)	Production personnel, Quality Control Depart (assigned as IPC personnel)
Monitors	Head of Production/QC IPC Personnel
Transportation of the samples to the test laboratory	
Performing Tests	
Process Control Information channels	
Approval of Equipment	
Measures in the event of deviations	Head of Production/QC
Evaluation of IPC results	Quality Control/Assurance/Head of Production

والتي تمثل الرقابة البيئية وذلك بالشراكة مع قسم ضمان ومراقبة الجودة. ستتعلم بالتفصيل مختلف اختبارات الرقابة البيئية المذكورة أعلاه بشكل مقتضب في الوحدة ٣,٦



كوسيلة لمراقبة وضبط العمليات وفقاً للتعليمات. وأن يتم أخذ النتائج في الإعتبار. وفقاً للتعليمات التنظيمية وأوصاف العملية. يمكن لموظفي قسم مراقبة وضبط الجودة أيضاً تنفيذ المهام الضرورية. ينبغي أن تنص التعليمات التنظيمية بوضوح على المسؤوليات والمهام المتعلقة بتنفيذ اختبارات الرقابة البيئية.

على فترات محددة سلفاً أثناء التصنيع.

ج- التحقق من وقت التفكك و/ أو الذوبان وصلابة وقابلية تفتت الأقرص على الأقل خلال بداية ووسط ونهاية الإنتاج أو على الفترات المنصوص عليها أثناء التصنيع.

د- اجراء اختبار القابلية للذوبان للإمتثال لمتطلبات فترة المحلول.

هـ- فحص المستحضرات عن طريق الكشف الحسي أو غير ذلك من الوسائل المناسبة وإزالة الوحدات التالفة قبل البدء بعملية التعبئة والتغليف.

باختصار. كعضو في فريق الإنتاج. فإن عليك مسؤولية مباشرة لضمان الجودة العامة للمستحضرات. أي الأشكال الصيدلانية الصلبة وفقاً للسباق الحالي مثل الأقرص والكبسولات. من خلال إجراءات مراقبة الإنتاج

١,٣,٣ تنظيم ومسؤولية اختبارات الرقابة البيئية

يتم عادة تنفيذ الاختبارات من قبل العاملين في قسم الإنتاج. تعتبر هذه الممارسة هي المفضلة لأسباب تنظيمية ووقتية. على سبيل المثال في العمليات متعددة الورديات. وتقع على عاتق رئيس الإنتاج مسؤولية تنفيذ الاختبارات البيئية دائماً من خلال العاملين لديه في قسم الإنتاج أو المشغلين. ويتعين على مدير الانتاج أيضاً أن يتأكد بأن استخدام اختبارات الرقابة تستخدم

الجدول ١,١ المسؤوليات في سياق الرقابة البيئية

المهمة	المسؤولية
تعريف الاختبارات	رئيس الإنتاج
التجميع والموافقة على إجراءات الاختبار	رئيس قسم ضبط الجودة ورئيس الإنتاج
أخذ العينات (ميكانيكياً / يدوياً)	العاملين في الإنتاج. وقسم ضبط الجودة (الذين يتم تعيينهم كموظفين للرقابة البيئية) المراقبين
المراقبة	رئيس الإنتاج/موظفو الرقابة البيئية وقسم ضبط الجودة
نقل العينات إلى المختبر	
تنفيذ الاختبارات	
قنوات معلومات ضبط العمليات	
الموافقة على المعدات	رئيس الإنتاج / قسم مراقبة الجودة
التدابير في حال الانحرافات	
تقييم نتائج اختبارات الرقابة البيئية	ضبط / تأكيد الجودة / رئيس الإنتاج

1.4 Different Types of IPC Tests on Pharmaceutical Products

There are many IPCs carried out on Tablets and Capsules, Injectables and Liquids. However, during this course, you will only be concerned with the IPCs related to Tablets and Capsules. Yet, you are encouraged to be informed of the various IPCs in the industry while demonstrating your competencies in IPCs for tablets and capsules.

Different types of in-process tests on various pharmaceutical products some of which will be further explained in Unit 3 are listed below:



"In-process controls may be carried out within the production area provided they do not carry any risk for the production." (3.17 EU-GMP-Guide, see chapter C.4).

IPC Tests for Tablets

1. Physical appearance and colour
2. Moisture contents of granules
3. Tablet weight
4. Hardness test
5. Tablet disintegration
6. Tablet friability

IPC Tests for Semi-Solids

1. Drug contents determination
2. Assay of active ingredients
3. Uniformity and homogeneity test
4. Viscosity and specific gravity test
5. Filling test
6. Leakage test

IPC Tests for Syrups and suspensions

1. pH
2. Weight per ml
3. Particle size
4. Appearance and colour

IPC Tests for Injectables

1. pH
2. Pyrogen test
3. Leakage test
4. Checkup of particulate matters

1.5 Checklist of IPCs for tablets and capsules

A Checklist of various in-process control checks to be carried out is given below.

A. During the IPC following needs to be checked:

- Verification of the status labels on the area, equipment and process containers.
- Online stage wise review of the batch record (Online review).
- Cleanliness of the area, equipment and line clearance.
- Confirming material correctness, arrival receipt number, quantity and vendor against the batch record.
- Product attributes like physical appearance/ colour, weight variation, average weight, hardness, thickness and friability.
- Monitoring environmental conditions. Weight of the blend and other intermediates.
- Checking the appearance tablet during compression and coating
- Solution preparation.
- Film formation and integrity.
- Ensure machine setting parameters match with batch records.

فحوصات الرقابة البيئية للشرب والأدوية المعلقة

- ١- درجة الحموضة.
- ٢- الوزن لكل لتر.
- ٣- حجم الجزيئات .
- ٤- المظهر واللون.

فحوصات الرقابة البيئية لأدوية الحقن

- ١- درجة الحموضة.
- ٢- اختبار مولد الحمى.
- ٣- اختبار التسرب.
- ٤- فحص خلو من الجزيئات.

١,٥ القائمة المرجعية لإختبارات الرقابة البيئية للأقراص والكبسولات

فيما يلي قائمة مرجعية بمختلف اختبارات الرقابة البيئية التي ينبغي تنفيذها.

أ- خلال اختبارات الرقابة البيئية.

لماذا ينبغي التحقق من الإحتياجات التالية:

- التحقق من وجود ملصقات الحالة على المنطقة والمعدات وحاويات العملية.
- مراجعة سجل التشغيل في كل مرحله مرحلتها .
- نظافة المنطقة والمعدات وخلو خط الانتاج.
- التأكيد من صحة المواد. رقم وصل الإستلام والكمية والمورد مقارنة بسجل التشغيل.
- سمات المنتج مثل المظهر المادي/ اللون والتباين والوزن ومتوسط الوزن والصلابة والسماكة والقابلية للتفتت.
- رصد الظروف البيئية.
- وزن الخليط ومنتجات وسيطة أخرى.
- التحقق من مظهر الأقراص خلال علميتي الكبس والتليبس.
- إعداد المحلول.
- تشكيل الفيلم وجانسه.
- التأكد من أن معايرة الآلات متوافقة مع سجلات التشغيل.

١,٤ الأنواع المختلفة من اختبارات الرقابة البيئية

للمستحضرات الصيدلانية المختلفة

يتم إجراء العديد من اختبارات الرقابة البيئية على الأقراص والكبسولات والحقن والسوائل. إلا أنك معني باختبارات الرقابة البيئية المتعلقة بالأقراص والكبسولات. ولكن يستحب لك الإطلاع على اختبارات الرقابة البيئية الأخرى التي تجرى في الصناعة في حين يجب عليك أن تبين عملياً كفاءتك في تطبيق اختبارات الرقابة البيئية على الأقراص والكبسولات.

يمكن إجراء اختبارات الرقابة البيئية في منطقة الإنتاج على أن لا تشكل تلك الاختبارات أي خطر على الانتاج. (١٧,٣ دليل ممارسات التصنيع الجيد الأوروبية. أنظر الباب (C.4



فحوصات الرقابة البيئية للأقراص

- ١- الشكل الفيزيائي واللون
- ٢- مستوى الرطوبة للتحريات.
- ٣- وزن الأقراص.
- ٤- اختبار الصلابة.
- ٥- قابلية الأقراص للتفكك.
- ٦- قابلية الأقراص للتفتت.

اختبارات الرقابة البيئية للمستحضرات شبه الصلبة

- ١- تحديد المحتوى الدوائي.
- ٢- تحليل نقاوة المواد الفعالة.
- ٣- اختبار التوحيد والتجانس.
- ٤- اختبار اللزوجة والثقل النوعي.
- ٥- اختبار الإمتلاء
- ٦- اختبار التسرب.

- Yield verification of various stages of production Sampling

B. In Process Checks during Manufacturing

- Ensure correct materials are brought in for manufacturing activity
- Check sieve integrity
- Ensure manufacturing is carried out as per the instruction given in the BMR
- Ensure operators are wearing hand gloves and nose mask during all stages of manufacturing
- Verify the records for online entries
- Environmental Monitoring
- Check & verify equipment parameters like temperature, drying time etc.
- Checking process parameters like appearance, average weight, group weight, hardness, friability, etc.
- Yield verification.
- Checking the weights of in process materials
- Checking labelling status of the quarantine materials
- Ensure doors are closed during processing

C. In-Process Checks during Packing

- Ensure name, strength, volume and quantity is correct
- Check the status labels on equipment, area and in process container
- Over printing quality
- Batch coding details on primary and secondary pack (Batch no, manufacturing and expiry dates etc.)
- Text matter on the printed foil and carton
- Verification forming and sealing temperature
- Ensure blisters are free from knurling defects.



Fig 1. Knurling effect

- Leak Test
- Ensure correct leaflet is used for the product
- Verify printed matter on the outer cartons and shippers
- Verify blisters & strips for alignment defects & empty pockets
- Ensure doors are closed during processing
- Verify the records for online entries
- Environmental Monitoring
- Sampling



Learning activities

Look at the illustration on your right and carry out a discussion on the following: External Quality Inspection versus Internal Quality Assurance through In Process Controls.



Test yourself

1. Define In-Process Controls (IPCs).
2. Contrast in-process control tests carried out in the process of manufacturing tablets.



الشكل ١. آثار الخدوش

- التأكد من استخدام النشرة الصحيحة للمنتج.
- التحقق من المواد المطبوعة على الكرتون الخارجي وكراتين الشحن.
- التحقق من عدم وجود عيوب المحاذة أو الجيوب الفارغة في الشرائح والشرائط.
- التأكد من إغلاق الأبواب خلال العمليات.
- التحقق من السجلات و الإدخالات اولا بأول.
- الرصد البيئي.
- أخذ العينات.

أنشطة التعلم



أنظر إلى الشكل على يمينك وناقش مع زملائك ما يلي: فحص الجودة الخارجي مقارنة بتأكيد الجودة الداخلي من خلال الرقابة البيئية.

اختبر نفسك



- عرّف الرقابة البيئية.
- حدد اختبارات الرقابة البيئية التي يتم تنفيذها في عملية تصنيع الأقرص.

- التحقق من تسليم كل مرحلة من المراحل المختلفة للإنتاج.
- أخذ العينات.

الاختبارات البيئية خلال عملية التصنيع

- التأكد من إحضار المواد الصحيحة للعملية التصنيعية.
- التحقق من سلامة أداة التنخيل.
- التأكد من إجراء عملية التصنيع وفقا للتعليمات الواردة في أمر التشغيل.
- التأكد من ارتداء مشغلي الآلات لقفازات اليد وقناع الأنف خلال جميع مراحل التصنيع.
- التحقق من السجلات و الإدخالات اولا بأول.
- الرصد البيئي.
- التحقق والتأكد من معايرة المعدات. مثل درجات الحرارة ووقت التجفيف الخ....
- التحقق من سمات العملية مثل المظهر ومتوسط الوزن. ووزن المجموعة. والصلابة.
- والهشاشة ..الخ.
- التحقق من العائد.
- التحقق من أوزان المواد التشغيلية.
- التحقق من وجود ملصقات الحالة على المواد الخاضعة للحجر/ العزل.
- التأكد من إغلاق جميع المنافذ أثناء المعالجة.
- الاختبارات البيئية خلال عملية التعبئة والتغليف
- التأكد من صحة الإسم والتركيز والحجم والكمية.
- التحقق من وجود ملصقات الحالة على المعدات والمنطقة وحاوية العملية.
- التحقق من جودة الطباعة.
- التحقق من وجود تفاصيل ترميز التشغيلية على الغلاف الأولي والنهائي (رقم التشغيلية. تاريخ التصنيع وانتهاء الصلاحية ...الخ.)
- النص المطبوع على الشرائح والكرتون.
- التحقق من حرارة التشكيل والعزل الحراري.
- التحقق من خلو الشرائح من العيوب والخدوش.

Unit 2

In process sampling in pharmaceutical industry



Learning outcomes

At the end of this module, you will:

1. Understand the significance of sampling in pharmaceutical in-process control system.
2. Apply sampling techniques.

2.1 Introduction

Sampling is the process of obtaining representative data or observation from a group - batch, population or universe. A realistic sampling methodology is critical in determining not only the feasibility but the overall success of the drug quality monitoring program. Representative of materials to be sampled are drug, substances, raw materials, intermediate products, finished products before, during and after manufacturing, and packaging operations.

Controlled manufacturing and packing systems enable a reasonable quality assurance for most of the processes today. However, you should be well aware that the quality level of final dosage forms largely depends on continuous tests and inspections. This Unit, therefore, focuses primarily on the various tests and sampling processes for quality control for the dosage form

You should be aware that the sampling in pharmaceutical manufacturing is carried out by the Quality Control (QC) department. It is the primary responsibility of QC for ensuring that the sample plans are developed, implemented and results

Samples are the small units that provide the experimental observations, such as tablet sampled for strength and defects.

Sampling may be defined as the process of removing appropriate number of items from a population in order to make inferences to the entire population.

codified. In order to do this, the QC department should be empowered to collect samples at any time of the manufacturing process, which is the responsibility of the production department including the production machine operators.

The most common and distinct methods of sampling in the industry are single and double sampling methods. In single sampling, only the specific sample is inspected before a decision is reached regarding the disposing of the batch and the acceptance criterion is expressed as an acceptance number.

In double sampling, a second sample for inspection is permitted if the first test fails, and two acceptance numbers are used- the first applying to the observed number of defectives for the first and second samples combined.

أخذ العينات ضمن الاختبارات البينية في صناعة المستحضرات الصيدلانية

مخرجات التعلم



ستتمكن في نهاية هذه الوحدة من:

- ١ - فهم أهمية أخذ العينات ضمن نظام الرقابة البينية الصيدلانية.
- ٢ - تطبيق تقنيات أخذ العينات.

٢.١ مقدمة

أخذ العينات هي عملية الحصول على بيانات تمثيلية أو مشاهدات من المجموعة - التشغيل أو السكان أو الكون. إن وجود منهجية واقعية لأخذ العينات أمر بالغ الأهمية في تحديد ليس فقط جدوى وإتمام النجاح الشامل لبرنامج رصد جودة الدواء. تشمل العينات التمثيلية الأدوية والمواد الكيميائية والمواد الخام والمستحضرات الوسيطة والمستحضرات النهائية قبل وأثناء وبعد عملية التصنيع وعمليات التعبئة والتغليف.

تتيح أنظمة التصنيع والتعبئة والتغليف الخاضعة للرقابة ضمان جودة معقولة بالنسبة لمعظم العمليات في عصرنا الحاضر. ولكن عليك التنبيه إلى أن مستوى جودة الأشكال الصيدلانية النهائية يعتمد إلى حد كبير على الاختبارات وعمليات التفتيش المستمرة. لذلك، تركز هذه الوحدة في المقام الأول على مختلف التجارب وعمليات أخذ العينات لمراقبة جودة الشكل الصيدلاني. تقع مسؤولية أخذ العينات في صناعة المستحضرات الصيدلانية على عاتق قسم مراقبة الجودة. وعليه، فإن قسم مراقبة الجودة مسؤول أيضاً عن توفير خطط أخذ العينات وتنفيذها وترميز النتائج. للقيام بذلك، ينبغي تمكين قسم مراقبة الجودة من جمع العينات في أي وقت

العينات هي وحدات صغيرة توفر مشاهدات جريبية. كالأقراص التي يتم أخذ عينات منها لفحص القوة والعيوب. يمكن تعريف أخذ العينات على أنها العملية التي يتم من خلالها أخذ عدد ملائم من البنود من مجموعة بهدف الاستدلال على كامل المجموعة.

خلال عملية التصنيع، وهذا من مسؤولية قسم الإنتاج بما في ذلك مشغلو آلات الإنتاج.

تتمحور الأساليب الأكثر شيوعاً وبروزاً لأخذ العينات في صناعة المستحضرات الصيدلانية بالأسلوب الأحادي والمزدوج لأخذ العينات. وفقاً للأسلوب الأحادي لأخذ العينات، يتم فحص العينة المحددة فقط للتوصل إلى قرار بشأن تخليص الدفعة. ويتم التعبير عن معيار القبول برقم القبول.

أما بالنسبة للأسلوب المزدوج، فيسمح بفحص عينة ثانية إذا فشل الاختبار الأول. ويتم استخدام رقمي قبول - حيث يعطى الأول للعدد المشاهد من العيوب للعينات الأولى والثانية مجتمعة.

2.2 Purpose of sampling



Sampling may be required for different purposes, such as pre-qualification, acceptance of consignments, batch release testing, in-process control, special controls, inspection for customs clearance, deterioration or adulteration, or for obtaining a retention sample.

The tests to be applied to the sample may include:

- verifying the identity;
- performing complete pharmacopoeial or analogous testing; and,
- performing special or specific tests

2.3 Sampling process



The World Health Organisation (WHO) guidelines are very beneficial to explain elaborately on the sampling process. For the sampling of products, the responsible person should have at his or her disposal all the tools needed to open the containers (e.g. packages, barrels and others). Tools may include knives, pliers, saws, hammers, wrenches, implements to remove dust (preferably a vacuum cleaner), and material to reclose the packages (such as sealing tape), as well as self-adhesive labels

to indicate that some of the contents have been removed from a package or container.

Containers due to be sampled should be cleaned prior to sampling if necessary. The use of glass should be avoided. A suitable inert rod can be used for highly viscous liquid, and spatulas or scoops are needed for powdered and granular solids.

The tools for sampling non-uniform materials are more complicated and more difficult to clean. For example, a sampling tube with a shutter at the lower end may be used to sample liquids in drums or other large containers and a slotted tube with a pointed end may be used to sample solids. It is important to follow the manufacturer's instructions for the use of sampling devices.

All sampling tools and implements should be made of inert materials and kept scrupulously clean. After use or before reuse, they should be thoroughly washed, rinsed with water or suitable solvent, and dried. They should be stored in clean conditions. Adequate washing facilities should be provided in, or in close proximity to, the sampling area, otherwise samplers will need to bring separate clean sets of implements for sampling each product. The cleaning procedure used for all sampling tools and implements should be documented and recorded. The adequacy of the cleaning procedure for the material from which the sampling tool is made should be demonstrated. The use of disposable sampling materials has distinct advantages.

Samples can be differentiated according to their representativeness. Non-representative random samples that intentionally provide a snap-shot of the manufacturing process are used for the purposes of process control.

When defining the amount to be sampled, statistical criteria should be considered and justified, for example:

٢.٢ الغرض من أخذ العينات



المحتويات قد تم إزالتها من الحزمة أو الحاوية.

يجب تنظيف الحاويات المقرر أخذ العينات منها مسبقاً إذا لزم الأمر. وينبغي تجنب استخدام الزجاج. حيث يمكن استخدام قضيب حامل كيميائياً مناسب للسوائل عالية اللزوجة. وهناك حاجة لوجود ملاعق أو مجاريق مواد المساحيق والخثيرات الصلبة.

تتصف الأدوات اللازمة لأخذ عينات من المواد غير المتماسكة بأنها أكثر تعقيداً وأكثر صعوبة في التنظيف. فعلى سبيل المثال، يمكن أن يستخدم أنبوب أخذ العينات ذو المصراع السفلي لأخذ عينات من السوائل المخزنة في براميل أو حاويات كبيرة أخرى في حين يمكن استخدام أنبوب أخذ العينة المثقب ذو النهاية المدببة لأخذ عينات من المواد الصلبة. من المهم اتباع تعليمات الشركة الصانعة عند استخدام أدوات وأجهزة أخذ العينات.

ينبغي أن تكون جميع أدوات أخذ العينات مصنوعة من مواد خاملة كيميائياً وأن تبقى نظيفة جداً، حيث يجب غسلها جيداً بعد الاستخدام أو قبل إعادة استخدامها ومن ثم تشطف بالماء أو محلول مناسب ويتم بعد ذلك جفافها. وينبغي أن يتم تخزينها في ظروف نظيفة. وينبغي توفير مرافق غسل كافية في أو على مقربة من منطقة أخذ العينات. وإلا فإن على جامعي العينات جلب مجموعات نظيفة منفصلة من الأدوات لأخذ العينات من كل منتج على حدة. ويجب توثيق إجراءات التنظيف المستخدمة لجميع أدوات أخذ العينات وتسجيلها. يجب توضيح مدى كفاية إجراء التنظيف للمواد التي صنعت منها أدوات أخذ العينات. في حين أن لاستخدام مواد أخذ العينات القابلة للإتلاف مزايا واضحة.

يمكن تمييز العينات وفقاً لقدرتها التمثيلية. تستخدم العينات العشوائية غير التمثيلية والتي توفر عمدا نظرة خاطفة على عملية التصنيع لأغراض ضبط العملية. عند تحديد الكمية الواجب معاينتها. ينبغي أخذ المعايير الإحصائية بعين الاعتبار وتبريرها. على سبيل المثال:

قد تكون هناك حاجة لأخذ العينات لأغراض مختلفة، مثل التأهيل المسبق، وقبول الشحنات، واختبارات إجازة التشغيل، والرقابة البنينة، والضوابط الخاصة، والتفتيش للتخليص الجمركي، أو للكشف عن التلف أو التزوير، أو للحصول على عينة للحفظ.

يمكن أن تشمل الاختبارات التي ينبغي تطبيقها على العينة مايلي:

- التحقق من الهوية.
- إجراء الاختبارات الواردة في دساتير الأدوية .
- إجراء اختبارات خاصة أو محددة.

٢.٣ عملية أخذ العينات



تقدم المبادئ التوجيهية لمنظمة الصحة العالمية (WHO) شرحاً مسهباً حول عملية أخذ العينات. لأخذ العينات من المستحضرات. ينبغي أن يكون لدى الشخص المسؤول عن العينات جميع الأدوات اللازمة لفتح الحاويات (مثل الحزم والبراميل وغيرها). قد تشمل الأدوات المذكورة مشرباً وكماشة ومناشير ومطارق وشدات وأدوات لإزالة الغبار (بفضل وجود مكنسة كهربائية). بالإضافة إلى المواد اللازمة لإعادة إغلاق الحاويات أو الصناديق (مثل شريط الإغلاق والعزل). فضلاً عن الملصقات التعريفية ذاتية اللصق للإشارة إلى أن بعض

- Component variability
- Confidence levels
- Degree of precision
- Quantity needed for analysis
- Reserve amount needed

2.4 Contents of a sampling procedure

- a. State type of sample container to be used
- b. Describe collection technique
 - Prevent contamination of product being samples
 - Prevent contamination of sample taken
 - Aseptic technique if required
- c. Specify sampling utensils
 - Define type and requirements (clean, sterile and pyrogen free)
- d. Justify any use of composite sample
- e. Describe method for obtaining representative samples
- f. Describe scheme for identifying samples
 - Name of items
 - Lot number
 - Date taken
 - Sampler's name
 - Other details (as applicable)

2.5 Sampling operations and procedures

There should be a written procedure describing the sampling operation. This should include details of the health and safety aspects of sampling.

- Ensure that representative samples are taken in sufficient quantity for testing in accordance with written specifications.
- Closures and labels should preferably be such that unauthorized opening can be detected.

- Samples should never be returned to the bulk.
- The sampling process should be appropriately supervised and documented.
- The sampling procedure should be such that non-uniformity of the material can be detected.
- During the sampling procedure, attention should be paid to any signs of nonconformity of the material. Signs of non-uniformity include differences in shape, size or colour of particles in crystalline, granular or powdered solid substances; moist crusts on hygroscopic substances; deposits of solid pharmaceutical product in liquid or semi-liquid products; and stratification of liquid products.
- Homogeneous portions of the material or bulk such as those mentioned above should be sampled and tested separately from the rest of the material that has a normal appearance.
- Pooling of the samples from the different portions should be avoided, because this can mask contamination, low potency or other quality problems.
- Labelling of samples should provide appropriate details, including the batch number and, if known, the container number from which the sample was taken, the amount taken and for what purpose.
- Labels should be applied at the time of sampling.
- The container used to store the sample should also be properly labelled with appropriate details such as:
 - the name of the sampled materials
 - the batch or lot number
 - the number of the container from which the sample has been taken
 - the number of the sample
 - the signature of the person who took the sample
 - the date of sampling

لا ينبغي أبداً أن تعاد العينات إلى الكمية السائبة.

يجب أن تخضع عملية أخذ العينات لإشراف مناسب وأن يتم توثيقها.

ينبغي أن تسمح إجراءات أخذ العينات بالكشف عن عدم تماثل المواد.

أثناء إجراء أخذ العينات، ينبغي إيلاء الانتباه إلى أي علامات لعدم مطابقة المادة. تشمل علامات عدم المطابقة الاختلافات في شكل وحجم أو لون الجزيئات في المواد الصلبة المبلورة أو الحثيرات أو المساحيق، أو القشور الرطبة على المواد الاسترطابية، أو ترسبات المنتجات الصيدلانية الصلبة في المستحضرات السائلة أو شبه السائلة؛ والتقسيم الطبقي للمستحضرات السائلة.

ينبغي أخذ عينات من أجزاء متجانسة من المواد أو السوائب المذكورة أعلاه واختبارها بشكل منفصل عن بقية المواد التي لها مظهر طبيعي.

وينبغي تجنب تجميع عينات من أجزاء مختلفة، لأن هذا يمكن أن يخفي التلوث أو انخفاض التركيز أو مشاكل الجودة الأخرى.

ينبغي أن توضح البطاقات التعريفية الملصقة على العينات التفاصيل الدقيقة و المناسبه، بما في ذلك رقم التشغيل، إذا كان معروفاً. و رقم الحاويات التي تم أخذ العينة منها، و كمية العينة المأخوذة والغرض من أخذها.

ينبغي إلصاق البطاقات التعريفية في وقت أخذ العينات.

- تباين المكونات.
- مستويات الثقة.
- درجة الدقة.
- الكمية المطلوبة لإجراء التحليل.
- الكمية الاحتياطية اللازمة.

٢.٤ محتويات طريقة أخذ العينات

- وصف نوع حاوية العينة التي ينبغي استخدامها.
- وصف تقنيات أخذ العينات.
- منع تلوث المنتج الذي يجري معاینته.
- منع تلوث العينة المأخوذة.
- استخدام أساليب التعقيم إذا لزم الأمر.
- تحديد أدوات أخذ العينات
- تحديد النوع والمتطلبات (النظافة والتعقيم وخلوها من مولدات الحمى)
- تبرير استخدام العينة المركبة.
- وصف طريقة الحصول على عينات ممثلة.
- وصف مخطط تحديد هوية العينات.
- اسماء البنود المأخوذة.
- رقم التشغيل.
- تاريخ أخذ العينة.
- إسم المعاین.
- تفاصيل أخرى (حسب الحالة).

٢.٥ عمليات وإجراءات أخذ العينات

- يجب أن يكون هناك إجراءات مكتوبة تصف بدقة عملية أخذ العينات. وينبغي أن تتضمن تلك الإجراءات تفاصيلاً عن جوانب الصحة والسلامة لأخذ العينات.
- التأكد من أخذ العينات التمثيلية بكميات كافية للاختبار وفقاً للمواصفات المكتوبة.
- يفضل أن تكون الأغشية والملصقات التعريفية من النوع الكاشف للعبث أو محاولات الفتح غير المصرح بها.

UNIT OPERATION: Tablet compressing, lot # _____
TEST: Content Uniformity (SOP # XX-XXX)
SAMPLE: 10 Tables each from beginning, middle, and end of batch
 Sample #1 by _____ Date _____
 Sample #2 by _____ Date _____
 Sample #3 by _____ Date _____

TEST RESULTS (Circle P -- Pass or F -- Fail)

Sample #1	Sample #2	Sample #3
_____ P / F	_____ P / F	_____ P / F
_____ P / F	_____ P / F	_____ P / F
_____ P / F	_____ P / F	_____ P / F
_____ P / F	_____ P / F	_____ P / F
_____ P / F	_____ P / F	_____ P / F
_____ P / F	_____ P / F	_____ P / F
_____ P / F	_____ P / F	_____ P / F
_____ P / F	_____ P / F	_____ P / F
_____ P / F	_____ P / F	_____ P / F
_____ P / F	_____ P / F	_____ P / F
_____ P / F	_____ P / F	_____ P / F
_____ P / F	_____ P / F	_____ P / F

RECORDED BY: _____

VERIFIED BY: _____

Fig 2. Sample Test Result Form

- The sampling procedure should also take account of past experience with the pharmaceutical product or related material and with the supplier, and of the number of sampling units in the consignment.

When a container is sampled outside the control of the consignee of the product, the following precautions should be taken. If the tamper proof seal is broken to obtain a sample, then the consignee of the product should be informed and the container resealed with an appropriate tamper-proof seal, and the consignee of the product informed of its type and its identification. If a bag has been punctured to take a sample, then the sampling hole should be appropriately closed and identified as a sampling hole made by an authorised sampler.

2.6 Storage and retention of samples

The container used to store a sample should not interact with the sampled material nor allow contamination. It should also protect the sample from light, air and moisture, as required by the storage directions for the pharmaceutical product or related material sampled. As a general rule the container should be sealed and preferably tamper-evident.

Samples of loose materials, whether solid or liquid, should be placed in one or more clean containers. Liquid samples should be transported in suitable bottles closed by screw tops with inert liners that provide a good vapour-proof (moisture-proof) seal for the contents.

Suitable screw-top jars may be used for solid or semi-solid pharmaceutical products. Light-sensitive materials should be protected by using amber glass containers or by wrapping colourless glass containers in foil or dark-coloured paper.

Solid dosage forms such as tablets or granules should be protected during transit, either by totally filling the container with the product or by filling any residual space with a suitable material. All containers should be sealed and labelled, and all samples should be packaged adequately and transported in such a way as to avoid breakage and contamination during transport.

Samples should be stored in accordance with the storage conditions as specified for the respective drug product. Packaging materials similar to those in which the bulk is supplied should be used for long-term storage.



Learning activities

With additional reading, develop a sampling plan on IPCT for Tablets and submit to your Instructor as part of your internal assessment.



Test yourself

1. What are the reasons for Sampling?
2. Explain the sampling process and procedures.

من البخار (مقاوم للرطوبة).
يمكن استخدام أواني مناسبة لولبية ذات أغطية
للمنتجات الصيدلانية الصلبة أو شبه الصلبة. وينبغي
حماية المواد الحساسة للضوء باستخدام العبوات
الزجاجية غير المنفذة للضوء أو عن طريق تغليف
العبوات الزجاجية الشفافة بأغطية قصديرية أو ورقية
داكنة اللون.

وينبغي حماية الأشكال الصيدلانية الصلبة مثل
الأقراص أو الحثيرات أثناء نقلها، إما عن طريق ملء
العبوة تماماً بالمنتج بما لا يسمح بحركة المنتج داخلها
أو عن طريق ملء المساحة المتبقية بمادة مناسبة. يجب
أن تكون جميع العبوات والحاويات مختومة ومعرفة
باستخدام الملصقات التعريفية. وينبغي تغليف جميع
العينات بشكل كاف ونقلها بطريقة من شأنها تفادي
كسرها وتلوثها أثناء النقل.

يجب أن يتم تخزين العينات وفقاً لظروف التخزين
المحددة لهذا الصنف الدوائي. وينبغي استخدام مواد
تعبئة وتغليف ماثلة لتلك التي تستخدم مع الشحنات
السائبة للتخزين طويل الأمد.

UNIT OPERATION: Tablet compressing, lot # _____
TEST: Content Uniformity (SOP # XX-XXX)
SAMPLE: 10 Tables each from beginning, middle, and end of batch
Sample #1 by _____ Date _____
Sample #2 by _____ Date _____
Sample #3 by _____ Date _____

TEST RESULTS (Circle P -- Pass or F -- Fail)

Sample #1	Sample #2	Sample #3
_____ P / F	_____ P / F	_____ P / F
_____ P / F	_____ P / F	_____ P / F
_____ P / F	_____ P / F	_____ P / F
_____ P / F	_____ P / F	_____ P / F
_____ P / F	_____ P / F	_____ P / F
_____ P / F	_____ P / F	_____ P / F
_____ P / F	_____ P / F	_____ P / F
_____ P / F	_____ P / F	_____ P / F
_____ P / F	_____ P / F	_____ P / F
_____ P / F	_____ P / F	_____ P / F

RECORDED BY: _____

VERIFIED BY: _____

الشكل ٢. نموذج نتائج اختبار العينة

- يجب أن تأخذ إجراء المعاينة في الاعتبار
التجارب السابقة مع المنتج الصيدلاني أو المواد ذات
الصلة أو الاختبارات التي أجراها المورد. وعدد وحدات
العينات في الشحنة.
عندما يتم أخذ عينات من حاوية خارج سيطرة متلقي
المنتج، فينبغي اتخاذ الاحتياطات التالية. إذا ما تم كسر
ختم الكشف عن التزوير للحصول على عينة، فينبغي
إبلاغ متلقي المنتج وإعادة ختم الحاويات بختم الكشف
عن التزوير المناسب. على أن يتم إبلاغ متلقي المنتج عن
نوع وهوية هذا الختم. إذا تم ثقب كيس لأخذ عينة، فيجب
إغلاق ثقب أخذ العينة بالشكل الملائم وتعريفه كفتحة
المعاينة تم ثقبها من قبل معاین مخول.

أنشطة التعلم



مع القراءة الإضافية، قم بتطوير خطة لأخذ
العينات ضمن اختبارات الرقابة البينية
على الأقراص ومن ثم قم بتقديم خطتك إلى
مدربك كجزء من التقييم الداخلي.

اختبر نفسك



- ما هي أسباب أو مبررات أخذ العينات؟
- اشرح عملية وإجراءات أخذ العينات.

٢.٦ تخزين العينات والاحتفاظ بها

ينبغي ألا تكون مادة الحاوية المستخدمة للتخزين
قابلة للتفاعل الكيميائي مع مواد العينات وألا تسمح
بالتلوث. وينبغي أيضاً أن يتم حماية العينة من
الضوء والهواء والرطوبة، وفقاً لتعليمات تخزين المنتج
الصيدلاني أو مواد العينات ذات الصلة. وكقاعدة عامة،
يجب أن تكون الحاوية مختومة بختم كاشف للعبث.
ينبغي أن توضع عينات المواد السائبة، سواء الصلبة
أو السائلة، في حاويات نظيفة. ويجب نقل العينات
السائلة في زجاجات مناسبة مغلقة بأغطية لولبية
الإغلاق مع عوازل خاملة كيميائياً بحيث توفر عازلاً وظيفياً

Unit 3

In Process Control Tests (IPCTs)



Learning outcomes

In this Unit, you will:

1. Demonstrate IPC tests on powders including Loss on Drying and Sieving Methods
2. Explain the relevance of various IPCTs on Tablet manufacturing
3. Demonstrate IPCTs on Tablets

3.1 Introduction

In Unit 1, we discussed what IPCTs are and their relevance to overall quality assurance towards acceptable pharmaceutical products. In Unit 3, we will discuss further on various IPCTs that are carried out to monitor the various production processes, which you will be operationally responsible for.

Some of the in-process tests include moisture control tests on the dried granulation from the pre-formulation stage to IPCs on the finished products (such as weight variation, hardness, uniformity etc.)

Let us discuss briefly now on Loss on Drying (LOD).

3.2 Loss on Drying (LOD)

Loss on drying (LOD) can be used to determine whether or not the granulation solvent has been removed to sufficient level during the drying operation (usually less than 2 % moisture).

The method of Loss on Drying is widely applied within the pharmaceutical production as a practical IPC procedure. In the pharmaceutical industry, the

moisture content is considered critical parameter in determining number of physical-chemical characteristics. Powder flow, powder compressibility and chemical stability of the active pharmaceutical ingredients are some of the critical attributes that might be affected by moisture.

Moisture content of a sample is determined by heating a sample to dryness and then calculating the moisture loss. The calculations used to arrive at a result are based on weights taken before and after drying the sample.

The Loss on Drying Test is designed to measure the amount of water and volatile matters in a sample when the sample is dried under specified conditions.



Moisture determination balances provide a primary method of moisture analysis by using the loss on drying (LOD) method. A solid (granulation) sample is placed in the sample pan. The integrated balance weighs the initial sample. The balance's lid is closed, start button pressed, and the sample is dried. The balance periodically weighs the sample (Figure 1). When the test is completed, the weighing balance automatically calculates the moisture content of the initial sample. Depending on the balance, drying can be set for a fixed time, continuous mode, or to dry until a gradient of weight loss is achieved.

اختبارات الرقابة البيئية



مخرجات التعلم

ستتمكن في نهاية هذه الوحدة من:

يطبق اختبار فقدان الوزن عند التجفيف على نطاق واسع في عمليات إنتاج المستحضرات الصيدلانية كأحد إجراءات الرقابة البيئية العملية. تعتبر الرطوبة النسبية في صناعة المستحضرات الصيدلانية استدلالاً هاماً لتحديد عدد من الخصائص الفيزيائية والكيميائية. إن تدفق المسحوق. إنضغاطية المسحوق والاستقرار الكيميائي للمكونات الصيدلانية الفعالة هي بعض من السمات الحرجة التي يمكن أن تتأثر بالرطوبة. يتم تحديد محتوى الرطوبة في عينة ما عن طريق تسخين العينة حتى تجف ومن ثم حساب فقدان الرطوبة. وتستند الحسابات المستخدمة للوصول إلى النتيجة للأوزان التي تم قياسها قبل وبعد تجفيف العينة.

- تنفيذ اختبارات الرقابة البيئية على المساحيق بما في ذلك خسارة الوزن الناجمة عن التجفيف وطرق والتنخيل.
- شرح أهمية اختبارات الرقابة البيئية المختلفة في تصنيع الأقراص.
- تنفيذ اختبارات الرقابة البيئية على الأقراص.

٣.١ مقدمة

ناقشنا في الوحدة الأولى ماهية اختبارات الرقابة البيئية وعلاقتها بضمان الجودة العام للحصول على مستحضرات مقبولة. سنستطرد في الوحدة الثالثة بمناقشة اختبارات الرقابة البيئية المختلفة التي يتم تنفيذها لمراقبة وضبط عمليات الإنتاج المختلفة. والتي هي جزء من مسؤولياتك التشغيلية.

تشمل بعض الاختبارات البيئية اختبارات مراقبة الرطوبة على الحثيرات الجففة من مرحلة ما قبل الصياغة وصولاً إلى الرقابة البيئية على المستحضرات النهائية (مثل فقدان الوزن، الصلابة، والتجانس وغيرها). دعونا نناقش باختصار موضوع فقدان الوزن عند التجفيف.

٣.٢ فقدان الوزن عند التجفيف

إن اختبار فقدان الوزن عند التجفيف مصمم لقياس كمية الماء والمواد الرطبة في العينة عند جفافها تحت ظروف محددة.

يمكن استخدام اختبار فقدان الوزن عند التجفيف لتحديد ما إذا تم تبخير محلول التحنير إلى مستوى كاف أثناء عملية التجفيف (عادة أقل من ٢٪ رطوبة).

إن اختبار فقدان الوزن عند التجفيف

مصمم لقياس كمية الماء والمواد الرطبة

في العينة عند تجفيفها تحت ظروف

محددة.

توفر موازين تحديد الرطوبة طريقة رئيسية لتحليل الرطوبة باستخدام فقدان الوزن عند التجفيف. يتم وضع العينة الصلبة (الحثيرات) في حوض العينة. ويتم توزين العينة الأولية باستخدام الميزان المتكامل. يتم إغلاق غطاء الميزان والضغط على التشغيل ليتم جفاف العينة. يقوم الميزان بتوزين العينة دورياً (الشكل ١). عند الانتهاء من الاختبار، يقوم الميزان تلقائياً بحساب محتوى الرطوبة في العينة

The LOD Process steps are illustrated below.



a. Granulation sample placed in the sample pan.



b. Sample pan is placed in the heating chamber and integrated balance.



c. The heating chamber is closed and start button is pressed.



d. Drying process in progress and the balance periodically weighs the sample.



e. End of drying process.



f. Removal of dried sample.

فقدان الوزن عند التجفيف



(أ) توضع عينة الحثيرات في حوض العينة



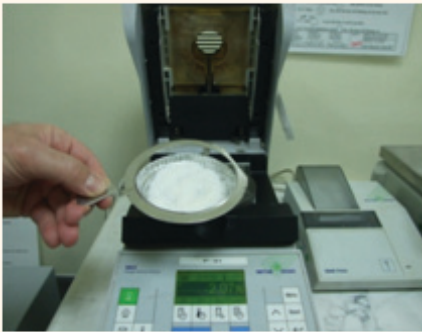
(ب) يوضع حوض العينة في حجرة التسخين والميزان المتكامل.



(ج) يتم إغلاق حجرة التسخين والضغط على زر التشغيل.



(د) تستمر عملية التجفيف ويقوم الميزان بتوزين العينة دورياً.



(و) انتهاء عملية التجفيف



(هـ) ازالة العينة من الجهاز

3.3 Granulation Particle Size Distribution Estimation by Analytical Sieving

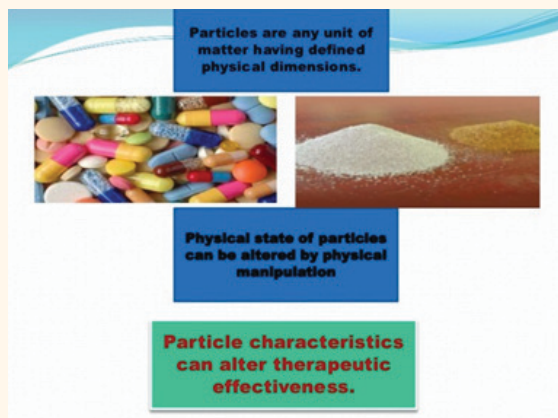
Distribution of particle size in a powder mix is an extremely important parameter that can affect tablets compressibility, hardness, thickness and content uniformity. This parameter, which can be done by sieve analysis, should be monitored throughout the tablets validation process.

Powders of drugs are defined as:

Coarse: All particles pass through no 20 sieve and not more than 40% through sieve no 60.

Moderately coarse: All particles pass through no 40 and not more than 60% through sieve no 60.

Fine: All particles pass through no 80 sieve and there is no limit as to greater fineness.



Sieving is one of the oldest methods of classifying powders and granules by particle size distribution. Mechanical sieving is most suitable where the majority of the particles are larger than about 75 μm . For smaller particles, the light weight provides insufficient force during sieving to overcome the surface forces of cohesion and adhesion that cause the particles to stick to each other and to the sieve, and thus cause particles that would be expected to pass through the sieve to be retained. For such materials, other means of agitation such as air-jet

sieving or sonic sifting may be more appropriate. Nevertheless, sieving can sometimes be used for some powders or granules having median particle sizes smaller than 75 μm where the method can be validated.



Figure 3.2 Woven-Wire Mesh Standard Analytical Sieves

In pharmaceutical terms, sieving is usually the method of choice for classification of the coarser grades of single powders or granules. It is a particularly attractive method in that powders and granules are classified only on the basis of particle size, and in most cases the analysis can be carried out in the dry state.

Among the limitations of the sieving method are the need for an appreciable amount of sample (normally at least 25 g, depending on the density of the powder or granule, and the diameter of test sieves) and difficulty in sieving oily or other cohesive powders or granules that tend to clog the sieve openings. The method is essentially a two-dimensional estimate of size because passage through the sieve aperture is frequently more dependent on maximum width and thickness than on length.

قد تكون أكثر ملاءمة. إلا أن التنخيل يستخدم في بعض الأحيان على بعض المساحيق أو الحثيرات. منتجة جزيئات متوسطة الحجم أصغر من ٧٥ ميكرومتر. حيث يمكن التحقق من صحة هذه الطريقة. في قطاع المستحضرات الصيدلانية. إن عملية التنخيل



الشكل ٢,٣ أطقم التنخيل القياسية

هي الأسلوب المفضل لتصنيف درجات خشونة المسحوق أو الحثيرات. وهي طريقة جذابة بشكل خاص والتي يتم فيها تصنيف تلك المساحيق والحثيرات فقط على أساس حجم الجزيئات. وفي معظم الحالات يمكن تنفيذ التحليل في الحالة الجافة.

من سلبيات طريقة التنخيل هي الحاجة إلى كمية كبيرة من العينة (عادة لا يقل حجم العينة عن ٢٥ غرام. اعتماداً على كثافة المسحوق أو الحثيرات. وقطر مناخل الاختبار). بالإضافة إلى صعوبة تنخيل المساحيق الزيتية أو المساحيق والحثيرات المتماصة الأخرى والتي تميل للترسب في فتحات المنخل. إن هذه الطريقة في الأساس هي تقدير ثنائي الأبعاد للحجم لأن المرور عبر فتحة المنخل في كثير من الأحيان يعتمد على العرض والسمك أكثر من اعتماده على الطول. ينبغي إجراء التنخيل في ظل ظروف لا تتسبب في اكتساب أو فقدان عينة الاختبار للرطوبة. وينبغي ضبط الرطوبة النسبية في البيئة التي يتم فيها التنخيل وذلك بهدف منع امتصاص الرطوبة أو فقدانها من العينة. في حالة عدم وجود دليل على خلاف ذلك، يتم غالباً إجراء اختبار التنخيل التحليلي عادة في بيئة عالية الرطوبة. وينبغي أن توضح أي ظروف خاصة تنطبق على مادة معينة بالتفصيل في الوصف الفردي.

٣,٣ تقدير توزيع حجم جزيئات التحنير من خلال التنخيل التحليلي

يعتبر توزيع حجم الجزيئات في المسحوق الممزوج معلماً هاماً للغاية والذي يمكن أن يؤثر على إنضغاطية الأقراص وصلابتها وسمكها وجانس محتوياتها. يجب أن تخضع هذه العلامة. والتي يمكن أن يتم اكتشافها عن طريق تحليل التنخيل. لمراقبة جميع مراحل عملية التحقق من جودة الأقراص.

تعرف المساحيق الدوائية على النحو التالي:

الخشنة: تمر جميع الجزيئات عبر طقم التنخيل رقم ٢٠. على ألا يمر ما يزيد من ٤٠٪ من المسحوق من خلال طقم التنخيل رقم ٦٠.

متوسطة الخشونة: تمر جميع الجزيئات عبر طقم التنخيل رقم ٤٠ على ألا يمر ما يزيد عن ٦٠٪ من المسحوق من خلال طقم التنخيل رقم ٦٠.

الصافي: تمر جميع الجزيئات عبر طقم التنخيل رقم ٨٠ وليس هناك حد لمزيد من الصفاء.

يعتبر التنخيل أحد أقدم طرق تصنيف المساحيق والحثيرات من خلال توزيع حجم الجزيئات. ويعتبر التنخيل الميكانيكي هو الأكثر ملاءمة. حيث أن غالبية الجزيئات أكبر من حوالي ٧٥ ميكرومتر. بالنسبة للجزيئات الأصغر. فإن خفة وزنها



لا يوفر قوة كافية خلال التنخيل للتغلب على قوى التماسك والالتصاق السطحية التي تسبب التصاق الجزيئات ببعضها. وبالمنخل. مما يتسبب بترسب الجزيئات التي يتوقع أن تمر من خلال المنخل. لمثل هذه المواد. تستخدم وسائل أخرى للحريك مثل التنخيل بالهواء النفاث أو التنخيل الصوتية والتي

Sieving should be carried out under conditions that do not cause the test sample to gain or lose moisture. The relative humidity of the environment in which the sieving is carried out should be controlled to prevent moisture uptake or loss by the sample. In the absence of evidence to the contrary, analytical test sieving is normally carried out at ambient humidity. Any special conditions that apply to a particular material should be detailed in the individual monograph.

3.3.1. Principles of Analytical Sieving

Analytical test sieves are constructed from a woven-wire mesh (Figure 3.3), which is of simple weave that is assumed to give nearly square apertures and is sealed into the base of an open cylindrical container.

The basic analytical method involves stacking the sieves on top of one another in ascending degrees of coarseness, and then placing the test powder on the top sieve. The nest of sieves is subjected to a standardized period of agitation, and then the weight of material retained on each sieve is accurately determined (Figure 3.3). The test gives the weight percentage of powder in each sieve size range.

This sieving process for estimating the particle size distribution of a single pharmaceutical powder is generally intended for use where at least 80% of the particles are larger than 75 μm .



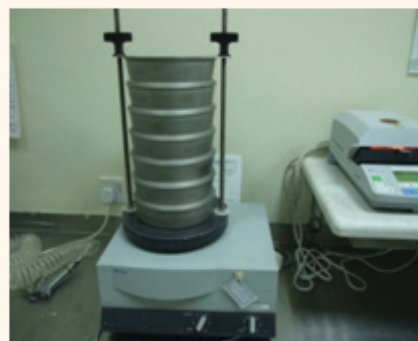
a. Stacking the sieves on top of one another.



a. Complete nest of sieves.



a. Placing the test powder on the top sieve.



a. The nest of sieves is subjected period of agitation.

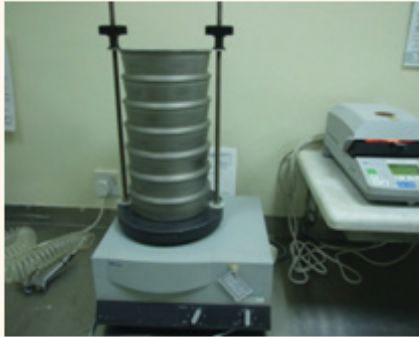
Figure 3.3 Steps involved in Particle Size Distribution by Sieves Shaking Method



(أ) وضع المناخل فوق بعضها البعض.



(ب) النسيج النهائي من المناخل.



(ج) وضع المسحوق المراد اختباره في المنخل العلوي.

ينبغي إجراء التنخيل في ظل ظروف لا تتسبب في اكتساب أو فقدان عينة الاختبار للرطوبة. وينبغي ضبط الرطوبة النسبية في البيئة التي يتم فيها التنخيل وذلك بهدف منع امتصاص الرطوبة أو فقدانها من العينة. في حالة عدم وجود دليل على خلاف ذلك، يتم غالباً إجراء اختبار التنخيل التحليلي عادة في بيئة عالية الرطوبة. وينبغي أن توضح أي ظروف خاصة تنطبق على مادة معينة بالتفصيل في الوصف الفردي.

٣.٣.١. مبادئ التنخيل التحليلي

تتكون مناخل الاختبار التحليلية من شبكة الأسلاك المنسوجة (الشكل ٣). والتي تتكون من نسج بسيط يوفر فتحات مربعة الشكل تقريباً. ويتم تثبيتها بشكل محكم على قاعدة وعاء أسطواني مفتوح.

يشمل المنهج التحليلي الأساسي وضع المناخل فوق بعضها البعض بشكل تصاعدي من حيناً لآخر، ومن ثم وضع مسحوق الاختبار على المنخل العلوي. يخضع نسيج المناخل لفترة من الرج. ومن ثم يتم تحديد وزن المواد المترسبة على المناخل بدقة (الشكل ٣.٣). يوفر هذا الاختبار نسبة وزن المسحوق في كل نطاق من أحجام المناخل.

تستخدم عملية التنخيل لتقدير توزيع حجم الجزيئات لمسحوق دوائي واحد عندما يكون ما لا يقل عن ٨٠٪ من الجزيئات أكبر حجماً من ٧٥ ميكرومتر.



(ث) يخضع نسيج المناخل لفترة من التحريك.

الشكل ٣.٣ خطوات توزيع الجزيئات وفقاً للحجم باستخدام طريقة رج المناخل.

3.3.2 Sieving methods

3.3.2.1 Mechanical agitation-dry sieving method

1. Tare each test sieve to the nearest 0.1 g.
2. Place an accurately weighed quantity of test specimen on the top (coarsest) sieve, and replace the lid.
3. Agitate the nest of sieves for 5 minutes.
4. Then carefully remove each from the nest without loss of material.
5. Reweigh each sieve, and determine the weight of material on each sieve.
6. Determine the weight of material in the collecting pan in a similar manner. Reassemble the nest of sieves, and agitate for 5 minutes.
7. Remove and weigh each sieve as previously described. Repeat these steps until the endpoint criteria are met (*Endpoint Determination*).
8. Upon completion of the analysis, reconcile the weights of material. Total losses must not exceed 5% of the weight of the original test specimen.

Repeat the analysis with a fresh specimen, but using a single sieving time equal to that of the combined times used above. Confirm that this sieving time conforms to the requirements for endpoint determination. When this endpoint has been validated for a specific material, then a single fixed time of sieving may be used for future analyses, providing the particle size distribution falls within normal variation.

If there is evidence that the particles retained on any sieve are aggregates rather than single particles, the use of mechanical dry sieving is unlikely to give good reproducibility, and a different particle size analysis method should be used.

Endpoint Determination – The test sieving analysis is completed when the weight on any of the test sieves does not change by more than 5% or 0.1 g (10% in the case of 75 µm sieves) of the previous

weight on that sieve. If less than 5% of the total specimen weight is present on a given sieve, the endpoint for that sieve is increased to a weight change of not more than 20% of the previous weight on that sieve.

3.4 Porosity, void, and bulk volume

The characteristics used to describe powders include porosity, true volume, bulk volume, apparent density, true density, and bulkiness.



Find out the exact technical and literal meanings of porosity, void, volume and density.

Porosity is $\frac{V_{\text{void}}}{V_{\text{bulk}}}$

This value should be determined experimentally by measuring the volume occupied by a selected weight of a powder, V_{bulk} . The true volume, V of a powder is the space occupied by the powder exclusive of spaces greater than the intermolecular space.

Void can be defined as $\frac{V_{\text{bulk}} - V}{V_{\text{bulk}}}$

Therefore, porosity is $\left(\frac{V_{\text{bulk}} - V}{V_{\text{bulk}}}\right) \times 100$

And the bulk volume is true volume + porosity

3.5 Apparent density, True density, and Bulkiness

The apparent density, P_a , is weight of the sample / V_{bulk}

The true density, P_t is weight of the sample / V

The bulkiness, B , is the reciprocal of the apparent density, $B = 1 / P_a$.



٣,٣,٢ طرق التنخيل

٣,٣,٢,١ التحريك الميكانيكي - طريقة التنخيل الجاف

١. قياس وزن منخل الاختبار الفارغ إلى أقرب ٠,١ غرام.

٢. وضع كمية موزونة بدقة من عينة الاختبار على المنخل العلوي (الخشن). واستبدال الغطاء.

٣. رج نسيج المناخل لمدة ٥ دقائق.

٤. ثم إزالة كل طبقة من النسيج بحذر لتجنب فقدان أي مواد.

٥. إعادة توزيع كل منخل على حدة، وتحديد وزن المواد على كل منخل.

٦. تحديد وزن المواد في حوض التجميع بطريقة ماثلة، إعادة جميع نسيج المناخل، وتحريكه لمدة ٥ دقائق.

٧. إزالة وتوزيع كل منخل كما هو موضح سابقاً. كرر هذه الخطوات حتى يتم استيفاء معايير نقطة النهاية (تحديد نقطة النهاية).

٨. عند الانتهاء من التحليل، قم بتجميع أوزان المواد. يجب ألا يتجاوز مجموع المواد المفقودة ٥٪ من وزن عينة الاختبار الأصلية.

قم بتكرار التحليل مع عينة جديدة، ولكن باستخدام فترة تنخيل واحدة تساوي الفترات المجمعة المستخدمة أعلاه. تأكد من أن وقت التنخيل هذا يتوافق مع متطلبات تحديد نقطة النهاية. عندما يتم التحقق من صحة نقطة النهاية هذه لمادة معينة، فيمكن استخدام فترة واحدة ثابتة من التنخيل للتحليل في المستقبل، وتحديد فيما إذا كان توزيع حجم الجزيئات يندرج ضمن الاختلاف الطبيعي.

إذا كان هناك دليل على أن الجزيئات المحتجزة في أي منخل هي مجاميع وليست من جزيئات واحدة، فإنه من غير المرجح أن يزودنا بالتنخيل الميكانيكي الجاف نتائج جيدة. ويجب في هذه الحالة استخدام أسلوب خلل مختلف لحجم الجزيئات.

تحديد نقطة النهاية - يكتمل اختبار التنخيل

التحليلي عندما لا يتغير الوزن على أي من مناخل اختبار بنسبة تفوق ٥٪ أو ٠,١ غرام (١٠٪ في حالة مناخل ٧٥ ميكرومتري) من الوزن السابق على ذلك المنخل. إذا كانت أقل من ٥٪ من مجموع وزن العينة موجوداً على منخل

معين. يتم زيادة نقطة النهاية لهذا المنخل بتغيير الوزن بما لا يزيد عن ٢٠٪ من الوزن السابق على المنخل.

٣,٤ المسامية، الفراغ، والحجم السائب

تشمل الخصائص المستخدمة لوصف المساحيق المسامية، الحجم الحقيقي، والحجم السائب، والكثافة الظاهرة، والكثافة الحقيقية، والتكثف.

جد المعاني الفنية والحرفية الدقيقة للمسامية والفراغ، والحجم والكثافة



المسامية = الفراغ $\times 100$
ينبغي أن تحدد هذه القيمة تجريبياً من خلال قياس الحجم الذي يحتله الوزن المختار للمسحوق. الحجم السائب. الحجم الحقيقي. حجم المسحوق هو الحيز الذي يشغله المسحوق باستثناء المساحات الأكبر من الفراغ بين الجزيئات.

يمكن تحديد الفراغ بأنه الحجم السائب - الحجم / الحجم السائب وعلية فإن المسامية = ((حجم الفراغ - الحجم) / حجم الفراغ) $\times 100$

في حين أن الحجم السائب = الحجم الحقيقي + المسامية

٣,٥ الكثافة الظاهرة، الكثافة الحقيقية، والضخامة

والضخامة

الكثافة الظاهرة (pa). هو وزن العينة / الحجم السائب
الكثافة الحقيقية. (p). هي وزن العينة / الحجم السائبة. (B). هي معكوس الكثافة الظاهرة
 $B = 1 / pa$.

3.6 IPC tests for tablets

The control of the tableting process in production is concerned with the following:

IPC Test	Apparatus needed
Weight of tablet	Single pan electric balance
Crushing strength	Hardness Tester
Tablet thickness & Diameter	Calliper
Disintegration time	Disintegration tester
Friability	Friabilator

3.6.1 Physical parameters of a tablet



FG 3.5 Different physical attributes of tablets

The physical features of a tablet are well known from our experience such as round, oblong or unique in shape; thick or thin; large or small in diameter; flat or scored into half, thirds or quadrants; engraved or imprinted with some identifying symbol or code; coated or uncoated; coloured or uncoloured; one, two or three layered.

In addition to the apparent features of tablets, they must meet other physical parameters and quality standards. These include criteria for weight, weight variation, content uniformity, thickness, hardness, disintegration and dissolution.

These factors must be controlled during the production (in-process controls) and verified after the production of each batch to ensure that established product quality standards are met.

Now, in the following sections, let us analyse various in-process tests on tablets carried out during their manufacturing process.

3.6.2 General appearance

General appearance of a tablet, its visual identify and overall 'elegance', is essential for consumer acceptance, for control of lot-to-lot uniformity, and for monitor trouble free manufacturing. The control of the general appearance involves the measure of the a number of attributes such as a tablets' size, shape, colour, presence of absence of an odour, taste, surface texture, physical flaws and consistency, legibility of any identifying marks.



Fig 3.6 Test Tablets-16-25 mm

3.6.3 Tablet Weight

The quantity of the fill in the die of a tablet press determines the weight of the tablet. The volume of the fill is adjusted with the first few tablets to yield the desired weight and content.



Fig 3.7 Automatic measuring equipment- weight, thickness and hardness

For example, if a tablet is to contain 20 mg of a drug substance and if 100,000 tablets are to be manufactured, 2000 gm of drug is included in the formula. After the addition of excipients the formulation may weigh 20 kg, which means that each tablet will be weighing 200 mg for 20 mg of drug. Thus, the depth of the fill must be adjusted to hold a

سنقوم في الأقسام التالية بتحليل الاختبارات البينية المختلفة التي يتم تنفيذها على الأقراص خلال عملية التصنيع.

٣.١.٢ المظهر العام

يعتبر المظهر البصري العامل لأقراص ضرورياً لقبول المستهلك. من أجل ضبط توحيد الدفعات ورصد في عملية التصنيع خالية من الصعوبات خالية من . إن ضبط المظهر العام للأقراص ينطوي على ضبط وقياس عدد من الصفات مثل الحجم والشكل واللون. وجود أو عدم وجود رائحة للأقراص. وطعمه والملمس السطحي. العيوب المادية والتناسق. ووضوح أي علامات فارقة.



الشكل ١.٣ اختبار الأقراص: ١٦ - ٢٥ ملم

٣.١.٣ وزن الأقراص

تحدد كمية التعبئة في قالب كبسالات الأقراص ووزن الأقراص. يتم ضبط حجم التعبئة مع الأقراص الأولى لانتاج الوزن والمحتوى المطلوب. على سبيل المثال، إذا كان من المفترض أن تحتوي

الأقراص على ٢٠ ملغم من المادة الدوائية، وإذا كان مطلوباً تصنيع ١٠٠,٠٠٠ من الأقراص، تتضمن الصيغة ٢٠٠٠ جرام من المادة الدوائية. بعد إضافة المسوغات قد يصل وزن التركيبة إلى ٢٠ كيلوغراماً. مما يعني أن كل قرص سيوزن ٢٠٠ ملغم يحتوي على ٢٠ ملغم من المادة الدوائية. وبالتالي، يجب أن يتم ضبط عمق التعبئة ليتم تثبيت



الشكل ٧.٣ معدات القياس الآلية - الوزن، السماكة، والصلابة

٣.١ اختبارات الرقابة البينية على الأقراص

تعنى الرقابة البينية على عملية تصنيع الأقراص بما يلي:

اختبار الرقابة البينية	الأداة اللازمة
توزين الأقراص	ميزان كهربائي أحادي الحوض
قوة السحق	فاحص صلابة
سمك وقطر الأقراص	ورنية
وقت التفكك	اختبار التفكك
الهشاشة	جهاز فحص الهشاشة

٣.١.١ المعايير الفيزيائية للأقراص



الشكل ٥.٣ السمات المادية والشكلية المختلفة للأقراص

إن المعايير الفيزيائية للأقراص معروفة جيداً من تجربتنا على أنها دائرية أو على شكل مستطيل أو فريدة من نوعها من حيث الشكل؛ سميكة أو رقيقة؛ كبيرة أو صغيرة في القطر. مسطحة أو معلمة من المنتصف. أو ثلاثية الأبعاد. محفور أو مطبوع عليها شعار تعريفي أو رمز؛ ملبسة أو غير ملبسة. ملونة أو غير ملونة. أحادية أو ثنائية أو ثلاثية الطبقات.

بالإضافة إلى الميزات الواضحة للأقراص، فإنها يجب أن تلبى المعلومات المادية الأخرى ومعايير الجودة، وتشمل هذه المعايير الوزن وتباين الوزن، وجانس المحتوى والسمك والصلابة وقابلية التفكك والتحليل.

يجب أن تخضع هذه العوامل للرقابة خلال الانتاج (الرقابة البينية) وأن يتم التحقق منها بعد إنتاج كل دفعة للتأكد من استيفاء معايير الجودة.

volume of formulation weighing 200 mg. During production, sample tablets are taken out periodically for visual inspection and automated physical measurement.

Procedure for Weight variation Test

The following is the procedure for the weight variation test:

1. Weigh 20 tablet selected at random, each one individually $X_1, X_2, X_3... X_{20}$.
2. Determine the average weight. $X = (X_1 + X_2 + X_3 + ... + X_{20}) / 20$. Not more than 2 of the individual weights deviate from the average weight (\bar{x}) by more than the % deviation given below & none deviates by more than twice that %.

The following are the limits for weight variation:

- Weight of tablet 80 mg or less then % deviation = $\pm 10\%$
- Weight of tablet >80- <250 mg then % deviation = ± 7.5
- Weight of tablet 250 mg or more then % deviation = $\pm 5\%$

Upper limit = average weight + (average weight * % error)

Lower limit = average weight - (average weight * % error)

3.6.4 Tablet thickness

The thickness of a tablet is determined by the diameter of the die, the amount of fill permitted in the die, the compaction characteristics of the fill



Fig 3.8 Tablet Thickness Tester

material and the force or pressure applied during compression.

To produce tablets of uniform thickness during and between batch production for the same formulation, care must be

exercised to employ the same factors of fill, die and pressure. The degree of pressure affects not only the thickness but also the hardness of the tablet.

3.6.5 Tablet Hardness



Fig 3.9 Digital portable tablet hardness tester

Tablets require a certain amount of strength or hardness and resistance to friability, to withstand mechanical shocks of handling in manufacture, packaging, and shipping. It is fairly common for a tablet press to exert as little as 3,000 lb and as much as 40,000 lb of force in production of tablets.

Generally, greater the pressure applied, the harder the tablet although the characteristics of the granulation also has a bearing on it. In general the hardness of the tablet should be sufficient to resist breaking during normal handling and yet soft enough to disintegrate after swallowing.

Why do we measure hardness?

- To determine the need for pressure adjustments on the tableting machine.
- Hardness can affect the disintegration.
- So if the tablet is too hard, it may not disintegrate in the required period of time.
- And if the tablet is too soft, it will not withstand the handling during subsequent processing such as coating or packaging.

3.6.6 Friability

Friability is a property that is related to the strength of the tablet. An instrument called Roche friabilator is used to evaluate the ability of the tablet to withstand abrasion in packaging, handling, and

لا تؤثر فقط على سماكة الأقرص بل تؤثر أيضاً على صلابته.

حجم صياغة وزنه ٢٠٠ ملغم. أثناء الإنتاج. يتم أخذ أقراص تجريبية كعينات بصورة دورية للكشف البصري والقياس المادي الاتوماتيكي.



الشكل ٩.٣ جهاز فحص سماكة الأقرص الرقمي المنقل

فيما يلي إجراءات اختبار تباين الوزن:

١. قم بتوزين ٢٠ قرصاً يتم اختيارها عشوائياً. كل واحد على حدة س ١، س ٢، س ٣.....س ٢٠
٢. قم بتحديد متوسط الوزن. (س) = (س ١ + س ٢ + س ٣.....+ س ٢٠) / ٢٠ والذي ينبغي ألا يزيد عن ٢ من الأوزان الفردية المنحرفة عن الوزن المتوسط (س) بأكثر من الانحراف النسبي الوارد أدناه وألا ينحرف بأكثر من ضعفي هذه النسبة.

وفيما يلي حدود تباين الوزن:

- وزن الأقرص ٨٠ ملغم أو أقل. فإن٪ الانحراف = $\pm 10\%$
- وزن الأقرص $80 < X < 250$ ملغم. فإن٪ الانحراف = $\pm 7,5\%$
- وزن الأقرص ٢٥٠ ملغم أو أكثر. فإن٪ الانحراف = $\pm 5\%$
- الحد الأعلى = متوسط وزن + (متوسط الوزن \times الخطأ٪)
- الحد الأدنى = متوسط وزن - (متوسط الوزن \times الخطأ٪)

تتطلب الأقرص قدراً معيناً من القوة أو الصلابة ومقاومة التفتت. والقدرة على تحمل الصدمات الميكانيكية والمناولة في التصنيع والتعبئة والتغليف. والشحن. ومن الشائع إلى حد ما لماكنة كبس الأقرص وضع مقدار ضغط يتراوح بين ٣٠٠٠ و ٤٠٠٠٠ رطلاً في إنتاج الأقرص.

عموماً، كلما زاد الضغط كلما ازدادت صلابة الأقرص على الرغم من أن خصائص التحثير لها أيضاً تأثير على ذلك. بشكل عام يجب أن تكون صلابة الأقرص كافية لمقاومة الكسر أثناء المناولة العادية ولكن لينة بما يكفي لتتفكك بعد البلع.

لماذا نقيس الصلابة ؟

- لتحديد مدى الحاجة لتعديل الضغط في جهاز كبس الأقرص.
- يمكن أن تؤثر الصلابة على قابلية التفكك.
- إذا كانت الأقرص شديدة الصلابة، فإنها قد لا تتفكك خلال الفترة المطلوبة.
- أما إذا كانت الأقرص لينة جداً، فإنها لن تتحمل المناولة أثناء المعالجة اللاحقة مثل التلبيس أو التعبئة والتغليف.

٣,٦,٦ الهشاشة

تعد الهشاشة خاصية ترتبط بقوة الأقرص. تستخدم أداة تسمى جهاز فحص الهشاشة لتقييم قدرة الأقرص على مقاومة التآكل خلال عملية التعبئة

٣,٦ ٤ سماكة الأقرص

يتم تحديد سماكة الأقرص وفقاً لقالب الكبس، ومقدار الملء المسموح به في القالب. وخصائص الضغط لمواد التعبئة والقوة أو الضغط الذي خضعت له الأقرص أثناء عملية الكبس. لإنتاج أقراص ذات سماكة موحدة أثناء وبين

عمليات الإنتاج لنفس الصيغة، لا بد من الحرص على استخدام نفس عوامل التعبئة، والقالب والضغط. درجة الضغط



الشكل ٨.٣ جهاز اختبار سماكة الأقرص



Fig 3.11 Roche Friabilator

shipping. It is the tendency of tablets to powder, chip, or fragment and this can affect the elegance appearance, consumer acceptance of the tablet, and also add to tablet's weight variation or content uniformity problems.

Friability of a tablet can be determined in laboratory by Roche friabilator. This consists of a plastic chamber that revolves at 25 rpm, dropping the tablets through a distance of six inches in the friabilator, which is then operated for 100 revolutions. The tablets are reweighed. Compress tablet that lose less than 0.5 to 1.0 % of the Tablet weigh are consider acceptable.

Procedure for Friability Test

1. Weigh 20 tablets together = W_1
2. Put these tablets in the friabilator and adjust the instrument at 100 rpm (i.e. = 25 rpm for 4 min)
3. Weigh the 20 tablets (only the intact ones) = W_2
 Friability (% loss) = $W_1 - W_2 / 100$ It must be less than or equal to 1 % but if more we do not reject the tablets as this test is non-official.
4. Perform this test using 20 tablets that were used first in the weight variation test.

3.6.7 Disintegration Test

The medical agent in a tablet to become fully available for absorption, the tablet must disintegrate and discharge the drug to the body fluids for dissolution. All tablets must pass the required test of disintegration which is carried out in-vitro through the help of special apparatus.



Fig 3.10 Tablet Disintegration Testing Apparatus

Disintegration test is an official test. It is the time required for the tablet to break into particles. The disintegration test is a measure only of the time required under a given set of conditions for a group of tablets to disintegrate into particles. It is performed to identify the disintegration of tablet in particular time period. Disintegration test is not performed for controlled and sustained release tablets.

The USP device to test disintegration uses 6 glass tubes that are 3" long; open at the top and 10 mesh screen at the bottom end.

To test for disintegration time, the following procedure is adopted:

- a. one tablet is placed in each tube and the basket rack is positioned in a 1-L beaker of water, simulated gastric fluid or simulated intestinal

٣,٦,٧ اختبار التفكك

ليتحول المكون الدوائي في الأقراص إلى دواء قابل للامتصاص. يجب أن تتفكك الأقراص لتفريغ المحتوى الدوائي في سوائل الجسم لتذوب فيها، وينبغي أن يجتاز جميع الأقراص اختبار التفكك المطلوب الذي يتم تنفيذه في المختبر باستخدام جهاز خاص.



الشكل ١٠,٣ جهاز اختبار تفكك الأقراص

يعتبر اختبار التفكك اختباراً رسمياً، وهو يمثل الفترة اللازمة للأقراص لتتفكك إلى جزيئات. يمثل اختبار التفكك فقط مقياساً للوقت المطلوب في ظل مجموعة معينة من الظروف لمجموعة من الأقراص لتتفكك إلى جزيئات. يتم تنفيذ هذا الاختبار لتحديد قابلية تفكك الأقراص في فترة زمنية معينة. لا يتم إجراء الفحص على الأقراص أو أقراص الإطلاق المستدام. يستخدم جهاز USP الخاص باختبار التفكك ٦ أنابيب زجاجية بطول ٣ بوصات تكون مفتوحة من الأعلى و ١٠ شبكات منسوجة (قياس ١٠) من الأسلاك في الأسفل.

لاختبار مدة التفكك، يتم اعتماد

الإجراءات التالية:

- (أ) يتم وضع قرص واحد في كل أنبوب ويتم وضع رف السلة في وعاء من الماء بسعة لتر واحد. وتوضع سوائل المعدة أو السوائل المعوية



الشكل ١١,٣ جهاز التفيت روش

والتغليف والمناولة والشحن. وهذا يتمثل في ميل الأقراص للسحق أو الترقق أو التكسر وهذا يمكن أن يؤثر على مظهر المنتج وقبول المستهلك له. ويفاقم أيضاً من مشكلة تباين الوزن أو جانس المحتوى. يمكن تحديد هشاشة الأقراص في المختبر باستخدام جهاز فحص التفيت (روش). يتكون هذا الجهاز من حجرة بلاستيكية تدور ٢٥ دورة في الدقيقة بحيث تسقط الأقراص لمسافة ست بوصات في الجهاز الذي يتم بعد ذلك تشغيله لـ ١٠٠ دورة. ويتم بعد ذلك إعادة توزين الأقراص. وتعتبر الأقراص المكبوسة التي تفقد ما لا يزيد عن ٠,٥-١,٠٪ من وزنها مقبولة.

إجراءات اختبار الهشاشة

١. توزين ٢٠ قرصاً معاً W_1
٢. وضع هذه الأقراص في جهاز التفيت وضبطه عند ١٠٠ دورة في الدقيقة (أي = ٢٥ دورة في الدقيقة لمدة ٤ دقائق).
٣. توزين ٢٠ قرصاً (السليمة فقط) W_2
٤. الهشاشيه = ((وزن الأقراص بعد التجربة (W_2) - وزن الأقراص قبل الفحص (W_1))/وزن الأقراص قبل التجربة) * ١٠٠٪. يجب أن يكون الناتج أقل من أو يساوي ١٪ ولكن إذا كان أكثر لا ترفض الأقراص لأن هذا الاختبار هو اختبار غير رسمي.
٥. ينفذ هذا الاختبار باستخدام العشرين قرصاً التي تم استخدامها سابقاً لفحص تباين الوزن.

fluid at 37 ± 20 C such that the tablet remain 2.5 cm below the surface of liquid on their upward movement and not closer than 2.5 cm from the bottom of the beaker in their downward movement.

- b. Move the basket containing the tablets up and down through a distance of 5-6 cm at a frequency of 28 to 32 cycles per minute. Floating of the tablets can be prevented by placing perforated plastic discs on each tablet.
- c. According to the test the tablet must disintegrate and all particles must pass through the 10 mesh screen in the time specified. If any residue remains, it must have a soft mass. Liquids used in disintegration Water, Simulated gastric fluid (pH = 1.2 HCl), or Simulated intestinal fluid (pH = 7.5, KH₂PO₄ (phosphate buffer) + pancreatic enzyme + NaOH) Disintegration test apparatus

Limit:

- Compressed uncoated 37 ± 2 OC 15 minutes or as per individual monograph
- Sugar coated If 1 or 2 tablets fail Water 0.1 N HCL 37 ± 2 OC 60 minutes or as per individual monograph
- Film coated water 37 ± 2 OC 30 minutes or as per individual monograph
- Enteric coated 0.1 N HCL & Phosphate buffer pH 6.8 37 ± 2 OC 1 hour or as per individual monograph
- Dispersible/ Effervescent water 37 ± 2 OC LST < 3 minutes or as per individual monograph
Buccal 37 ± 2 OC 4 hr or as per individual monograph

3.7 US Pharmacopoeia (USP) Method for Uncoated Tablets

Start the disintegration test on 6 tablets. If one or two tablets from the 6 tablets fail disintegrate completely within 30min repeat the same test on another 12 tablet (i.e. the whole test will consume 18 tablets). Not less than 16 tablets disintegrate completely within the time if more than two tablets (from the 18) fail to disintegrate, the batch must be rejected.

For Coated tablets: 1. To remove or dissolve the coat, immerse the tablet in distilled water for 5min. Put the tablet in the apparatus in water or HCL for 30 min at 37oC (according to the U.S.P). If not disintegrated, put in intestinal fluid. If one or two tablets fail to disintegrate, repeat on 12 tablets. So 16 tablets from the 18 must completely disintegrate within the time, if two or more not disintegrated the batch is rejected.

3.8 USP and British Pharmacopoeia (BP) Method for Enteric Coated Tablets

1. Put in distilled water for five minutes to dissolve the coat.
2. Then put in simulated gastric fluid (0.1M HCL) for one hour.
3. Then put in simulated intestinal fluid for two hours.

If one or two tablets fail to disintegrate, repeat this test on another 12 tablets. If more than two fail to disintegrate the Batch must be rejected.

3.9IPC Tests for Evaluation of Capsules

- 1- General appearance
- 2- Disintegration time.
- 3- Dissolution tests
- 4- Weight uniformity.

لمدة أقل من ٣ دقائق أو حسب الدراسة الفردية.
المعوية ٣٧ م[±]٠.٥ م لمدة ٤ ساعات

٣.٧ طريقة دستور الأدوية الأمريكي لفحص التفكك

« غير الملبسة: ابدأ اختبار التفكك على ٦ أقراص. وإذا فشل قرص واحد أو اثنان من أصل ٦ أقراص في اختبار التفكك تماماً خلال ٣٠ دقيقة فقم بتكرار نفس الاختبار على ١٢ قرصاً آخر (سيستهلك الاختبار كاملاً ١٨ قرصاً). إذ تفكك ما لا يقل عن ١٦ قرصاً بالكامل خلال الوقت المحدد وإذا فشل أكثر من قرصين (من أصل ١٨ قرصاً) في اختبار التفكك. لا بد من رفض الشحنة.

« للأقراص الملبسة: ١. لإزالة أو إذابة التلبس. قم بخض الأقراص في ماء مقطر لمدة ٥ دقائق. ضع الأقراص في الجهاز في الماء أو حمض الهيدروكلوريك لمدة ٣٠ دقيقة في درجة حرارة ٣٧ درجة مئوية (وفقاً لدستور الأدوية الأمريكي). إن لم تتفكك. فقم بإضافة سائل معوي تشبهي. إذا فشل قرص واحد أو أكثر في اختبار التفكك. فكرر الاختبار على ١٢ قرصاً. يجب أن يتفكك ١٦ قرصاً بالكامل من أصل ١٨ خلال الوقت المحدد. وإذا فشل أكثر من قرصين في اختبار التفكك فلا بد من رفض الشحنة.

٣.٨ طريقة دستور الأدوية الأمريكي والبريطاني للأقراص المعوية الملبسة

١. ضع الأقراص في ماء مقطر لمدة خمس دقائق لإذابة التلبس.
٢. ثم ضع سائل المعدة التشبهي (التركيز ٠.١ من حمض الهيدروكلوريك) لمدة ساعة واحدة.
٣. ثم ضع الأقراص في السائل المعوي التشبهي لمدة ساعتين. إذا فشل قرص واحد أو أكثر في اختبار التفكك. فكرر الاختبار على ١٢ قرصاً. يجب أن يتفكك ١٦ قرصاً بالكامل من أصل ١٨ خلال الوقت المحدد. وإذا فشل أكثر من قرصين في اختبار التفكك فلا بد من رفض الشحنة.

٣.٩ اختبارات الرقابة البينية لتقييم الكبسولات

١. المظهر العام.
٢. المدة اللازمة للتفكك.
٣. اختبارات الذوبان.
٤. انتظام أو وحدة الوزن:
قم بتوزين ٢٠ كبسولة سليمة مأخوذة عشوائياً بشكل فردي (أي حدد وزن كل كبسولة لوحدها؛ س ١، س ٢، س ٣، س ٢٠).

التشبيهية على ٣٧°C ± بحيث تبقى الأقراص على عمق ٢.٥ سم تحت سطح السائل في حركتها إلى الأعلى على ألا تكون المسافة أقل من ٢.٥ سم من قاع الوعاء خلال حركتها الهبوطية.

(ب) حريك السلة التي تحتوي على الأقراص صعوداً وهبوطاً بمسافة تتراوح بين ٥-٦ سم وبتردد يتراوح من ٢٨ إلى ٣٢ دورة في الدقيقة. ويمكن منع الأقراص من أن تطفوا إلى السطح عن طريق وضع أقراص بلاستيكية مثقبة على كل الأقراص.

(ت) كنتيجة للاختبار يجب أن تتفكك جميع الأقراص وأن تعبر جميع الجزئيات عبر الشبكة النسيجية خلال الفترة المحددة. إذا بقيت أي رواسب أو بقايا فيجب أن تكون كتلتها لينة. تشمل السوائل المستخدمة في تفكك الأقراص الماء، وسوائل المعدة التشبيهية (الرقم الهيدروجيني = ١.٢، حمض الهيدروكلوريك)، أو سوائل الأمعاء التشبيهية (الرقم الهيدروجيني = ٧.٥، فوسفات البوتاسيوم أحادي القاعدة (عازلة الفوسفات) + انزيم البنكرياس + هيدروكسيد الصوديوم) وجهاز اختبار التفكك.

المحددات:

• الأقراص المكبوسة غير الملبسة درجة ٣٧°C ± ٠.٥ لمدة ١٥ دقيقة أو حسب الدراسة الفردية.
• ملبسة بالسكر إذا فشل قرص أو اثنان في المائتم استبدال الماء بتركيز ٠.١ من حمض الهيدروكلوريك ٣٧ م[±]٠.٥ م لمدة ٦٠ دقيقة أو حسب الدراسة الفردية.
• المغلفة غشائياً في المياه ٣٧ م[±]٠.٥°C لمدة ٣٠ دقيقة أو حسب الدراسة الفردية.
• المعوية المغلفة ٠.١ التركيز من حمض الهيدروكلوريك ومحلول منظم الفوسفات، درجة الحموضة ٦.٨، ٣٧ م[±]٠.٥ م درجة لمدة ساعة واحدة
• الأقراص المشتتة/الفوارة ٣٧ م[±]٠.٥ م درجة

- Weigh individually 20 intact capsule taken at random (i.e. determine the weight of each capsule alone; $x_1, x_2, x_3, \dots, x_{20}$)
- Open each capsule without losing any part of the shell and remove the contents as completely as possible.
- Weigh the shell. The weight of the contents is the difference between the weight of the capsule before emptying and the weight of the empty capsules shell.
- Calculate the average weight of capsule content ;
- Average weight of capsule contents(x) = (Total weight of contents/number of capsules)
- = $(x_1+x_2+x_3+\dots+x_{20})/20$

Limits:

- Not more than two of the individual weights deviate from the average weight (x) by more than % deviation shown in the table below and none deviates by more than twice that %.

Pharmaceutical form	Average capsule content weight	Percentage Deviation(%)
Capsules, granules (uncoated, single-dose) and powder (single dose)	Less than 300mg	10
	300mg or more	7.5

Table 3.3 Average capsule content weight and percentage deviation

Box 3.2 SOP for In-Process Checks for Weight Variation (Capsules and Tablets)

1.0 Purpose

1.1 Describe the amount of samples and the procedure to be used by the QA representative to collect the samples for in-process and pre-compression/pre-encapsulation weight variation tests during the manufacturing process.

2.0 Scope

2.1 This procedure applies to all Quality Control Dept and Operations personnel responsible for collecting samples during manufacturing process.

3.0 Responsibility

3.1 Operations is responsible for the collection of the Samples while Quality Control Dept. for the evaluation of the weight variation tests samples in accordance with this procedure.

4. Procedure

4.1 The following protective apparel shall be worn by the Technician when performing the collection of the capsules/tablets from the container being filled:

- 4.1.1 Disposable Coverall
- 4.1.2 Safety Glasses
- 4.1.3 Hair cover and beard cover (as applicable)
- 4.1.4 Gloves
- 4.1.5 Disposable respirator

■ قم بحساب متوسط وزن محتوى الكبسولة.
متوسط وزن محتويات الكبسولة (س) = (الوزن الكلي للمحتويات / عدد الكبسولات).

$$= (س١ + س٢ + س٣ + + س٢٠) / ٢٠$$

■ قم بفتح كل كبسولة دون فقدان أي جزء من جسم الكبسولة وقم بإزالة المحتويات تماماً بقدر الإمكان.

■ قم بتوزين الكبسولة الفارغة. وزن المحتويات هو الفرق بين وزن الكبسولة قبل إفراغها ووزن الكبسولات الفارغة.

المحددات :

ألا ينحرف أكثر من اثنين من الأوزان الفردية عن الوزن المتوسط (س) بأكثر من الانحراف النسبي المبين في الجدول

أدناه ولا يجب أن ينحرف أي منها بأكثر من ضعف تلك النسبة.

الشكل الصيدلاني	متوسط وزن محتوى الكبسولة	نسبة الانحراف (%)
كبسولات أو حثيرات (غير المبسة، أحادي الجرعة) والمسحوق (أحادي الجرعة)	أقل من ٣٠٠ ملغم	١٠
	٣٠٠ ملغم أو أكثر	٧,٥

الجدول ٣,٣ متوسط وزن المحتوى الكبسولة ونسبة الانحراف

٣ المسؤولية

٣,١ قسم العمليات هو المسؤول عن جمع العينات. في حين أن قسم الجودة هو المسؤول عن تقييم عينات اختبارات تباين الوزن وفقاً لهذا الإجراء.

٤. الإجراءات

- ٤,١ ينبغي ارتداء الملابس الواقية التالية من قبل الفني عند جمع الكبسولات / الأقراص من الحاوية التي يتم تعبئتها:
 - ٤,١,١ مئزر قابل للتلف (حسب الحالة).
 - ٤,١,٢ النظارات الواقية.
 - ٤,١,٣ غطاء الشعر واللحية (حسب الحالة).
 - ٤,١,٤ القفازات.
 - ٤,١,٥ كمامة للأنف / الوجه .

المربع ٣,٢ إجراءات التشغيل القياسية للاختبارات البينية لتباين الوزن (الكبسولات والأقراص)

١ الغرض

- ١,١ وصف كمية العينات والإجراء الذي ينبغي إتباعه من قبل مثل قسم مراقبة وضبط الجودة لجمع العينات لاختبارات تباين الوزن البينية وما قبل الكبس / ما قبل تعبئة الكبسولات والاختبارات التي تتم أثناء عملية التصنيع.

٢ النطاق

- ١,١ ينطبق هذا الإجراء على جميع موظفي قسم مراقبة الجودة وقسم العمليات المسؤولين عن جمع العينات أثناء عملية التصنيع.

4.1.6 Shoe covers (2 pairs)

4.1.7 In case of High Potent products, additional personal protective equipment shall be worn as required by gowning procedures.

4.1.8 Any additional personal protective equipment shall be worn as required by gowning procedures.

4.2 Encapsulation machines

4.2.1 In-process Samples taken directly from the Encapsulation Machine

4.2.1.1 For the pre-encapsulation and in-process testing at least sixty (60) consecutive filled capsules (or the quantity established on Product Specifications or any applicable Validation Protocol) shall be collected directly from the encapsulation machine exit chute while the machine is running.

4.2.1.2 In order to capture any variability in individual fill weights, in-process weight checks (n=60) must be conducted at least every thirty (30) minutes during the encapsulation run.

- Samples for these additional in-process checks will be collected directly from the encapsulation machine prior to the check-weighing process;
- this would allow for any necessary adjustments to the encapsulation machine due to increased weight variability.

4.2.1.3 During pre-encapsulation and in-process testing sampling the Technician shall also collect at least ten (10) empty capsules from the empty capsules container being used to determine the average empty capsule shell weight to be used for the weight variation test.

4.2.1.4 Determined empty capsule shell weight average must be entered on the Lab X Weight

System at one decimal place instead as rounded to the near whole number.

4.2.2 In-Process Samples after the Checkweigher

4.2.2.1 For these in-process tests the QA Technician shall collect at least sixty (60) consecutive filled capsules (or quantity established on Product Specifications or any applicable Validation Protocol) directly from the Checkweigher exit chute for the container being filled at that time.

4.2.2.2 This in-process testing (n=60) must be conducted at least every hour or at the frequency required by the Product Specification, whichever is less.

4.2.3 The Technician shall weight the filled capsules on the Automatic Weight System.

6.2.4 Pre-encapsulation and In-Process tests results shall be evaluated as directed by quality standards (by QA Dept).

4.3 Compressing machines

6.3.1 For the pre-compression and in-process testing at least sixty (60) tablets (or quantity established on Product Specifications or any applicable Validation Protocol) shall be collected directly from the compressing machine exit chute while the machine is running.

4.3.2 This in-process weight checks (n=60) must be conducted at least every thirty (30) minutes or at the frequency required by the Product Specification, whichever is less.

4.3.3 The Technician shall weight the tablets on the Automatic Weight System.

4.3.4 Pre-compression and In-Process tests results shall be evaluated as directed (by QA Dept).

٤,١,٦ أغطية الأخذية (زوج).

٤,١,٧ عند التعامل مع المستحضرات قوية التأثير. يجب ارتداء

معدات وقاية شخصية إضافية كما هو مطلوب بموجب إجراءات الوقاية الشخصية.

٤,١,٨ يجب ارتداء أي معدات وقاية شخصية إضافية كما هو مطلوب بموجب إجراءات الوقاية الشخصية.

٤,٢ آلات تعبئة الكبسولات

٤,٢,١ أخذ العينات البيئية مباشرة من آلة تعبئة الكبسولات.

٤,٢,١,١ بالنسبة للاختبارات البيئية واختبارات ما قبل تعبئة

الكبسولات، ينبغي جمع ما لا يقل عن ستين (١٠) كبسولة معبأة

متتالية (أو الكمية المحددة وفقاً لمواصفات المنتج أو أي بروتوكول

تحقق يجري تطبيقه) على أن يتم جمعها مباشرة من مخرج آلة

تعبئة الكبسولات أثناء عمل الآلة.

٤,٢,١,٢ بهدف اكتشاف أي تباين أو تقلب في أوزان التعبئة الفردية.

يجب إجراء اختبارات الوزن البيئية (ن = ١٠) على الأقل كل ثلاثين

(٣٠) دقيقة خلال فترة تعبئة الكبسولات.

• سيتم جمع عينات لهذه الاختبارات البيئية الإضافية مباشرة من آلة تعبئة الكبسولات قبل إجراء اختبار الوزن.

• هذا من شأنه أن يسمح بإجراء أي تعديلات لازمة على آلة تعبئة

الكبسولات نتيجة لتباين الوزن.

٤,٢,١,٣ خلال مرحلة ما قبل تعبئة الكبسولات وأخذ العينات

للاختبارات البيئية، يقوم الفني أيضاً بجمع ما لا يقل عن عشرة

(١٠) كبسولات فارغة من حاوية الكبسولات الفارغة المستخدمة

لتحديد متوسط وزن الكبسولة الفارغة لاستخدامها لأغراض

اختبار تباين الوزن.

٤,٢,١,٤ يجب إدخال متوسط وزن الكبسولة الفارغة في نظام

(Lab X) للوزن في منزلة عشرية واحدة بدلاً من تقريبه إلى أقرب

عدد صحيح.

٤,٢,٢ العينات البيئية بعد Checkweigher

٤,٢,٢,١ في هذه الاختبارات البيئية، يقوم فني مراقبة الجودة بجمع

ما لا يقل عن ستين (١٠) كبسولة معبأة بشكل متتالي (أو

الكمية المحددة وفقاً لمواصفات المنتج أو أي بروتوكول تحققي

جري تطبيقه) على أن يتم جمعها مباشرة من مخرج آلة

Checkweigher للحاوية التي يتم ملؤها في ذلك الوقت.

٤,٢,٢,٢ يجب أن يتم هذا الاختبار البيئي (ن = ١٠) على الأقل كل

ساعة أو حسب القوة المحددة بموجب مواصفات المنتج، أيهما أقل.

٤,٢,٣ يجب على الفني توزيع الكبسولات المعبأة على نظام التوزين

الأوتوماتيكي.

٤,٢,٤ ينبغي تقييم نتائج الاختبارات البيئية واختبارات ما قبل

تعبئة الكبسولات وفقاً لتعليمات معايير الجودة (المفروضة من

قبل قسم مراقبة الجودة).

٤,٣ آلات كبس الأقرص

٤,٣,١ بالنسبة للاختبارات البيئية واختبارات ما قبل كبس

الأقرص، ينبغي جمع ما لا يقل عن ستين (١٠) قرصاً (أو الكمية

المحددة وفقاً لمواصفات المنتج أو أي بروتوكول تحققي يجري تطبيقه) على

أن يتم جمعها مباشرة من مخرج آلة كبس الأقرص أثناء عمل الآلة.

٤,٣,٢ يجب أن يتم اختبار الوزن البيئي هذا (ن = ١٠) على الأقل كل

(٣٠) دقيقة أو الزمن المحدد بموجب مواصفات المنتج، أيهما أقل.

٤,٣,٣ يجب على الفني توزيع الأقرص على نظام التوزين

الأوتوماتيكي.

٤,٣,٤ ينبغي تقييم نتائج الاختبارات البيئية واختبارات ما قبل

كبس الأقرص وفقاً لتعليمات معايير الجودة (المفروضة من قبل

قسم مراقبة الجودة).

3.10 Documenting IPCT Results

At the very outset of this module, we reviewed the cGMP requirements with regard to documenting IPC and various samples and in Module 101, it was reiterated that documentation is a critical component of quality assurance. In this context, let us briefly state how documentation and reporting are carried out with respect to IPCTs.



*“Finished product assessment should embrace all relevant factors, including [...] results of in-process testing, [...]”
(6.3 EU-GMP-Guide, see chapter C.4).*

Documentation communicates information concerning a wide range of activities carried out during pharmaceutical manufacturing and control operations, providing detailed and clear instructions.

Records are completed documents, reports, instructions, and protocols, log books log sheet and the like that are used to record information. They provide a history of each batch of product together with data pertaining to the quality of this product.



AUPAM 8.33In-process controls can be performed by qualified production department personnel and the process adjusted without prior quality unit(s) approval if the adjustments are made within pre-established limits approved by the quality unit(s). All tests and results should be fully documented as part of the batch record.

When documenting the results of the analysis, care must be taken to ensure that the samples investigated can be assigned to a specific time during the process or to a specific phase of the process. The in-process control methods that are part of the manufacturing formula are compiled and validated under the supervision of quality control department.

This documentation must include a record of the in-process controls, the initials of the person(s) carrying them out, and the results obtained. If problems or deviations from the manufacturing formula and processing instructions occurred, all relevant information associated with this have to be documented as well. In case of deviations, the signature of the person who approved the deviation is required.

Remember each deviation from the specifications must be countersigned by Qualified Persons. The head of production is responsible for the deviation procedure.

With the e-documentation processes, that are very common in most pharmaceutical manufacturing facilities, it is recommended that in addition to the numerical compilation of data, a graphical presentation of process control values is recommended. This provides a more simplified overview that makes it possible for trends to be easily detected at an early stage.

Documents and records also are important as they assist in control deviation changes - which are deviations or planned changes to the operation must be recorded, reviewed and authorised to ensure that they do not have an adverse effect on the quality, safety or efficacy of the products.

٣.١٠ توثيق نتائج إختبارات الرقابة البيئية

في بداية هذه الحقبة التدريبية، قمنا بإستعراض متطلبات ممارسات التصنيع الجيد الحالية فيما يتعلق بتوثيق الرقابة البيئية والعينات المختلفة. وقد ركزنا وشددنا في الحقبة التدريبية ١٠١ على أن التوثيق عنصر حاسم لضمان الجودة. في هذا السياق سنوضح بإيجاز كيف يتم التوثيق والإبلاغ ضمن إختبارات الرقابة البيئية.

«ينبغي أن يأخذ تقييم المنتج النهائي جميع العوامل ذات العلاقة بعين الاعتبار، بما في ذلك (... نتائج إختبارات الرقابة البيئية، (.....)»
(٣.١ دليل ممارسات التصنيع الجيد الأوروبي - أنظر الفصل ٤C).



يعمل التوثيق على نقل المعلومات المتعلقة بمجموعة واسعة من الأنشطة التي تُنفذ خلال عمليات التصنيع والمراقبة، ما يوفر تعليمات مفصلة وواضحة.

تشمل **السجلات** الوثائق المعبأة والتقارير والتعليمات، والبروتوكولات، ودفاتر وأوراق السجلات كتلك التي تستخدم لتسجيل المعلومات. كما توفر السجلات معلومات عن تاريخ كل تشغيل من المستحضرات، بالإضافة إلى البيانات المتعلقة بجودة هذا المنتج.



٣.٨ يمكن إجراء إختبارات الرقابة البيئية من قبل طاقم قسم الإنتاج المؤهل ويمكن تعديل العملية دون الحاجة إلى الحصول على موافقة مسبقة من قبل وحدة (وحدات) مراقبة الجودة إذا تمت تلك التعديلات ضمن قيود محددة مسبقاً وموافق عليها من قبل وحدة (وحدات) الجودة، وينبغي توثيق جميع الإختبارات والنتائج بالكامل كجزء من سجلات التشغيل.

عند توثيق نتائج التحليل، يجب توخي الحذر لضمان إمكانية ربط عينات التحقيق بوقت محدد أثناء العملية أو مرحلة محددة من مراحل العملية. يتم جميع طرق الرقابة البيئية، التي هي جزء من صيغة التصنيع، والتحقق منها تحت إشراف قسم مراقبة الجودة.

يجب أن يتضمن التوثيق سجلاً بالإختبارات البيئية، والحروف الأولى من إسم الشخص (الأشخاص) الذين قاموا بإجراءاتها، والنتائج التي تم الحصول عليها، إذا ظهرت أي مشاكل أو إنحرافات عن الصيغة الرئيسية وعن تعليمات التصنيع. فإنه يجب توثيق جميع المعلومات ذات الصلة المرتبطة بها. في حالة الإنحرافات، سيكون توقيع الشخص الذي وافق على الانحراف من الأمور المطلوبة. تذكر أن كل إنحراف عن المواصفات يجب أن يصادق عليه الأشخاص المؤهلين. إن رئيس الإنتاج هو المسؤول عن إجراءات اللازمة للموافقة على الانحراف.

مع عمليات التوثيق الإلكتروني والتي تعتبر شائعة جداً في معظم مرافق تصنيع المستحضرات الصيدلانية، من المستحسن، بالإضافة إلى التجميع العددي للبيانات، القيام بتمثيل قيم إختبارات الرقابة البيئية بيانياً، ما يقدم لمحة مبسطة أكثر، وهذا بشأنه سوف يسهل الكشف في مرحلة مبكرة عن الاتجاهات.

إن الوثائق والسجلات مهمة أيضاً لأنها تساعد في تغييرات انحرافات الرقابة - والتي هي انحرافات أو تغييرات مخطط لها للعملية والتي ينبغي تسجيلها وإستعراضها والموافقة عليها للتأكد من أنها لا تؤثر سلباً على جودة وسلامة أو فعالية المستحضرات.

3.10.1 The IPCT Documentation should have the following elements:

- The name of the company and site.
A title (written so as to enable easy indexing/coding).
- A reference and revision number.
- Record of circulation (eg. Copy number).
- Reason for deviation, if any.
- Signatures of the people who have written and authorised the document.
- Period of validity (expiry).

Documentation of in-process controls	
Date (Process Time)	
Name of the Person carrying out the test	
Results	
Description of problems	
In case of deviations	Reasons for deviations: Measures and why? Date and Name of the Authorising person:

3.10.2 Intermediate, Bulk and Finished Product Testing Records include:

- Date of manufacture of the stage.
- Date of sampling and of testing.
- Batch number.
- Name of the product (in-house name).
- Tests carried out and results.
- Identify of the person who carried out the tests.
- A signed decision by the quality department to the state of the component, released, rejected or their status.



Learning activities

- In Groups, select one of the IPCT on tablets or capsules. And carry out a presentation to the rest of the class, in consultation with your Instructor.
- Carry out further reading on IPCTs on packaging.



Test yourself

1. Describe the various IPCTs carried out as part of QA on tablet manufacturing.
2. Why do we document IPCT results?

- السجل المتداول (على سبيل المثال. رقم النسخ).
- سبب الإنحراف. إن وجد.
- توقيعات الأشخاص الذين كتبوا ووافقوا على الوثيقة.
- مدة الصلاحية (انتهاء).

- ٣.١٠.١ ينبغي أن يشتمل توثيق اختبارات الرقابة البيئية على العناصر التالية:
- اسم الشركة وموقعها.
- المسمى (مكتوباً بشكل يسمح بالفهرسة/ الترميز بسهولة).
- رقم مرجعي و معياري .

توثيق اختبارات الرقابة البيئية	
التاريخ (وقت المعالجة)	
اسم الشخص المنفذ للاختبار	
النتائج	
وصف المشاكل	
في حالة الانحرافات	أسباب الانحرافات: التدابير ولماذا؟ التاريخ واسم الشخص الحوّل:

٣.٤ نموذج توثيق اختبارات الرقابة البيئية

٣.١٠.٢ تشتمل سجلات إختبارات المنتجات الوسيطة والسائبة

والنهائية مايلي:

تاريخ صنع هذه المرحلة.

تاريخ أخذ العينات والاختبار.

رقم التشغيل.

اسم المنتج (الاسم الداخلي).

الإختبارات التي تم إجرائها والنتائج.

هوية الشخص الذي قام بإجراء الإختبارات.

قرار موقوع من قبل قسم الجودة حول وضع المكون. مُجاز أو مرفوض.

أنشطة التعلم



في مجموعات. اختر واحدا من اختبارات الرقابة البيئية على الأقراص أو الكبسولات. قم بتقديم عرضاً لباقي زملائك. بالتشاور مع مدريك. قم بالمزيد من القراءة حول إختبارات الرقابة البيئية المتعلقة بالتعبئة والتغليف.

اختبر نفسك



صف اختبارات الرقابة البيئية المختلفة التي تنفذ كجزء من ضمان الجودة على تصنيع الأقراص. لماذا نقوم بتوثيق نتائج اختبارات الرقابة البيئية؟

