



## תהליך קבלת הכרת GLP עבור המעבדה הביולוגית ב"טבע" - "אביק"

מאת: נורית פולק-פוקס,

מנהלת אבטחת-איכות לניסויים פרה-קליניים, בחטיבת המו"פ הייחודי, "טבע" תעשיות פרמצבטיות בע"מ.

תהליך ההכרה החל בפועל בפברואר 2004, בעקבות החלטת הנהלת המו"פ הייחודי של "טבע" להפוך את המעבדה הביולוגית ו-QC הפועלת עפ"י עקרונות ה-GMP, למעבדה המוכרת גם כמעבדה הפועלת על פי עקרונות GLP. החלטה זו הביאה להרחבת פעילות המעבדה, כך שבנוסף לבדיקות ה-QC השוטפות, תבצע המעבדה גם ניסויים פרה-קליניים ראשוניים (המתבצעים, נכון לעכשיו, במעבדות/מתקני מחקר חיצוניים), כאשר היה ברור כי תהליך זה יביא לעליה ברמת איכות העבודה ותוצאותיה וגם יחזק וישפר את היכולות המקצועיות של עובדי המעבדה.

לשם כך הוקם "צוות ה-GLP", שכלל מספר מאנשי המעבדה ואנשי אבטחת איכות. בשלב הראשון ערך הצוות מבדק GLP כללי במעבדה על מנת לאמוד את הפערים בין "המצוי" ל"רצוי". כאן המקום להדגיש, כי מערכת איכות הייתה בנמצא – כפי שנדרש ממערכת ה-GMP, אך היה צורך להרחיבה ולהתאימה לדרישות הנוספות שמציבה הדירקטיבה של ה-OECD-GLP. מתוך מבדק זה נגזרה תוכנית עבודה מפורטת שכללה: עדכון וכתובה של נהלי עבודה, הן של המעבדה והן של יחידת אבטחת האיכות; הוגדרו בעלי תפקידים במעבדה בתאם לנדרש, כגון: מנהל ניסוי, ארכיבאי, מנהלת GLP; נכתבו פרוטוקולים ודו"חות שתיעדו בסה"כ כמאה ניסויים; כל נושא הציוד והמיכשור, מבחינת תחזוקה, כיול ותיקוף, טופל בצורה נרחבת; הוכנסה לשימוש תוכנה ייעודית בשם "Unichamp", תוכנה העומדת בדרישות "Part 11", שתפקידה לנהל, לבקר ולתעד את כל נושא תחזוקת המיכשור במעבדה; ארכיב המעבדה עבר שדרוג, הן מבחינת המתקן עצמו, דבר שכלל התקנה של מערכת מיזוג השולטת הן על טמפרטורה והן על לחות, התקנה של מערכת כיבוי אש וחיבור למערכות התראה, ובנוסף הכנסה לשימוש של תוכנה לניהול ארכיב המאפשרת איתור מהיר של מסמכים ושליטה מלאה בתכולת הארכיב בכל רגע נתון.

גם ביחידת אבטחת האיכות חלו מספר תמורות, כשהראשונה ביניהן הינה הגברת הבקרה על עבודת המעבדה. פעולות יחידת אבטחת האיכות הוגדרו מחדש בהתאם לתוכנית מבדקים שנתית שכללה ביצוע מבדקים על ניסויים ושלבי ניסוי תוך כדי ביצועם, מבדקי נתונים ומסמכים ומעקב אחר פעולות מתקנות.

בנוסף לתהליכים הפנימיים, פנה צוות ה-GLP בשלב מוקדם יחסית לרשות להסמכת מעבדות, בכדי

להתחיל בתהליך גם ברמה הפורמלית ובכדי לקבל הנחיות מעשיות. הרשות ביצעה "קדם-מבדק" שהיטיב להגדיר את אותם תחומים ונושאים הדורשים תיקון ושיפור. - זהו לדעתנו שלב חשוב ויעיל מאוד, שלמיטב ידיעתנו אינו קיים במדינות אחרות, ואנו רואים בו גורם מכריע ומשמעותי המאפשר למתקן המבקש לקבל הכרה, להגיע ליום המבדק כשהוא מוכן יותר ובעל סיכויים גבוהים יותר למבדק מוצלח.

לאחר שנה של עבודה מורכבת ומאומצת של אנשי המעבדה ושל גורמי מטה נוספים ב"טבע", הגיע "היום הגורלי", ובתחילת חודש מרץ 2005 התקיים מבדק בן יומיים ע"י נציגות הרשות להסמכת מעבדות, מבדק פרטני ומעמיק, שלשמחת כולנו הסתיים בהצלחה. ביום ה- 10 במאי 2005 קיבלה המעבדה הביולוגית, בשעה טובה, את ההכרה המיוחלת.

אם לסכם את תהליך ההכרה, בהחלט ניתן לראות בו תהליך מערכתי רב-מימדי, הן ברמה הארגונית והן ברמה המקצועית. הנהלת חטיבת המו"פ, שהכירה בחשיבות תהליך זה, ביקשה מאנשי צוות ה-GLP לבנות מודל להכשרת מעבדות במו"פ הייחודי לעבודה עפ"י סטנדרטים כדוגמת ה-GLP. במטרה לשמר ולנצל הלאה את הידע והניסיון שנצברו. ובאשר לנו, אנשי צוות ה-GLP והמעבדה הביולוגית ב"אביק", - נקרתה לנו הזדמנות נפלאה לעבוד עבודת צוות מעניינת ומאתגרת, וכולנו חשים גאווה רבה לאור ההישג בקבלת הכרת – GLP מהרשות הלאומית להסמכת מעבדות.

## חשיבות כיוול מקלטי GPS

מאת: ד"ר נדיה גולדובסקי, ד"ר איליה קוסלמן

בזמן האחרון הפך מקלט ה-GPS למכשיר מאוד יישומי בתחומים שונים כגון: ניווט, גיאודזיה, תחזית מזג האוויר, מטרולוגיה של הזמן והתדר. התכונות המטרולוגיות של מקלטי GPS תלויות מאוד בעיצובם וביישומם. מקלטי GPS אפשר לחלק לשתי קבוצות העיקריות: מקלטי GPS מסחריים המיועדים לניווט מטוסים, אוניות ומכוניות<sup>1</sup>, וכאלה המיועדים להעברת זמן ותדר<sup>2</sup>. אי-וודאות של העברת זמן ותדר בסיוע מערכת GPS תלוי בשיטה המשתמשת. קיימות כמה שיטות להעברת זמן ותדר מדויקים<sup>3</sup>. השיטה המקובלת ביותר אצל צרכנים תעשייתיים היא – העברת זמן ותדר חד-צדדית מלווין למקלט GPS דרך שכבות שונות של אטמוספירה. דיוק שיטה זו הוא הכי נמוך מכל השיטות אחרות. במכונים מטרולוגיים לאומיים משתמשים בשיטות יותר משוכללות, למשל בהשקפה משותפת או בהעברת דו-צדדית<sup>3</sup>. אי-וודאות של שיטות האלו מהווה 1 – 10 ns להשקפה משותפת ו-100 ps בלבד להעברה דו-צדדית. בישראל במעבדה הלאומית לפיסיקה (מל"פ) משתמשים להשוואות בינלאומיות בהשקפה משותפת. מקלטי ה-GPS המיועדים לניווט נותנים קואורדינטות (X, Y, Z) של מיקומם על פני כדור הארץ. אי-וודאות של מקלטים אלה, המשמשים לניווט מטוסים, נדרש בתחום<sup>1</sup> 100m - 10m. במקלטי ה-GPS הדומים לאלה משתמשים במכוניות לניווט בנסיעה וגם להעברת נתוני התמצאות למטרה

במקרה גניבה. מקלטים יותר מדויקים שמשמשים בגיאודזיה מאפשרים התמצאות עד כמה סנטימטרים.

מקלטי GPS המיועדים למדידות הזמן מספקים אות השוואתי - אימפולס אחד בשניה (1pps) שמשמש לסינכרוניזצית זמן בכל מקום בעולם ומספק יחוס זמן לטלקומוניקציה ולשרת אינטרנט. קיים גם סוג שלישי של מקלטי GPS הידוע כמתנד מכוון באמצעות מערכת לוונית<sup>3</sup> GPS. הדרישה לאי-וודאות בתחום הטלקומוניקציה היא ברמה  $10^{-11}$  על מנת להשיג את האיכות לשירות לקוחות הגבוהה ביותר, לטובת הלקוחות<sup>2,4</sup>.

בשני הסוגים הנוספים של מקלטי GPS משתמשים למדידות יותר מדויקות: למדידות באופן השקפה משותפת (common-view), ולמדידות של פזה נושאת<sup>2</sup> (carrier-phase). מדידות בהשקפה משותפת מתבצעות בשתי מעבדות שונות שיכולות להתמקם רחוק זו מזו ומודדות אותו אות מאותו לווין באופן בו-זמני. לאחר המדידות המעבדות מחליפות ביניהן את תוצאות המדידות. מקלט GPS מסוג זה מהווה מערכת מורכבת שכוללת מקלט GPS סטנדרטי למדידות הזמן, מיקרו מעבד עם חמרה ותוכנה שלו, ומערכת קליטה. מקלט GPS מסוג זה מאפשר לבצע מדידות עם סדרת הלווינים אחד אחרי השני ולאסוף נתונים לעיבוד עקבי.

מקלט GPS מסוג פזה נושאת משמש גם להעברת זמן ותדר מדויקים וגם בתחומים אחרים כגון: גיאודזיה, גיאולוגיה, שירות תחזית מזג האוויר, ועריכת מפות של כדור הארץ. מקלט מסוג זה יקר יחסית ליתר הסוגים. דיוק מקלט מסוג זה הוא גבוה יותר מכל מקלטי ה-GPS, אי-וודאות בהתמצאות מהווה רק כמה סנטימטרים או אפילו כמה מילימטרים בלבד<sup>2</sup>.

קיימים שני איפיונים עיקריים שמשותפים לכל מקלט ה-GPS ומגדירים את יציבותם ודיוקם: (1) איכות המתנד הפנימי של ה-GPS

(2) איכות התוכנה המעבדת את הנתונים המתקבלים מהלווינים<sup>3</sup>. רוב מקלטי GPS מאופיינים ע"י אי-וודאות התדר לטווח זמן קצר (1000s - 1s) שהיא גדולה יחסית ( $10^{-10}$ - $10^{-11}$ )<sup>4</sup>. דגמי ה-GPS עם יציבות מקסימלית בנויים על מתנד קוורץ עם ערך מיוצב של טמפרטורה או מתנד אטומי מסוג תא-Rb שהתדר שלהם מתואם לתדר המתקבל מהמערכת הלווינית GPS-disciplined oscillator. יציבות התדר של מקלטי ה-GPS אלו פחות טובה בהשוואה ליציבות של השעון האטומי Cs. שני שעונים מסוג זה נמצאים ברשות המל"פ ומהווים סטנדרט לאומי ישראלי של זמן ותדר<sup>5</sup>.

ישנו מספר גדול של מקלטי GPS שתדר המתנד הפנימי שלהם לא מתואם לתדר המתקבל ממערכת לוונית GPS. כדי לתאם את התדרים קודם מחלקים את התדר של קוורץ לתדר נמוך 1pps ואז התדר הנמוך הזה מתואם לאימפולס 1pps המתקבל מהמערכת לוונית. כתוצאה מכך היציבות לטווח זמן קצר עבור מקלטים מסוג זה נמוכה מאוד (בסביבות  $10^{-11}$ ).

רוב מקלטי GPS בוחרים באופן אוטומטי בלווינים לצורכי השוואות הזמן. האלגוריתמים המשמשים לבחירת לוונינים שונים זה מזה במקלטים שונים. לכל מקלט קיים סף רגישות שלו שלפיו הוא מחליט להקליט, או להתעלם מהלווין. מקלטים שונים מקלטים מספר שונה של לוונינים. יש כאלה שמקלטים

רק לווין אחד או כמה לווניים (עד 4), ויש כאלה שמקליטים 12 לווניים על מנת לספק נתונים להגדרת מקום וזמן.

מכיוון שכל לווין נמצא במקום שאפשר להשיג אותו רק זמן מוגבל, מקלטי ה-GPS צריכים לפרקים להחליף לווניים על מנת להגדיר זמן ותדר במדויק. לעיתים קרובות החלפת לווניים בקבוצה גורמת לשינויים בתדר הסופי שמתקבל על ידי מקלט GPS.

מקלטי ה-GPS השונים מתחשבים בשיבושים של שידורי תקשורת בצורה שונה. לאחדים יש תוכנה שמתעלמת מהשיבושים, ולאחרים אין תוכנה כזאת. יתרה מזו, יש תנאים שבהם כל מקלט GPS יכול לאבד את המעקב אחרי הלווין, לדוגמה בשל שיבושים חריפים ביונוספירה.

מקלט GPS מקליט אות של מערכת לוונית (GPS-signal) שניתן להשתמש בו לצורך כיול מכשירי המדידה שונים. אי-וודאות הכיול הזה כוללת את המרכיבים הבאים: אי-וודאות מקלט ה-GPS עצמו, אי-וודאות השעונים הנמצאים בלוויניים, אי-וודאות הנגרמת מזמן העיכוב ביונוספירה ובטרופוספירה, שגיאות בחישובים של מסלולי הלוויניים, שגיאה שנקראת multipath error, שקשורה להחזרת גל אלקטרומגנטי מהמכשולים השונים בכדור הארץ, אי-וודאות הכיול, וכן גם שגיאות בהשפעות של הגורם האנושי. אי-הוודאות של מקלט ה-GPS עצמו כוללת רעש אלקטרוני, אי-יציבות של מתנד פנימי, שגיאות התוכנה המעבדת נתונים המתקבלים מהלוויניים, ואי-וודאות בזמן העיכוב באנטנה, בקבלים של אנטנה ובמקלט ה-GPS. אי-וודאות בתוצאות המדידה של מקלטי GPS מסחריים

משתנה בתחום רחב מ- $10^{-11}$  עד  $10^{-13}$  לתדר, ומ-200 ns עד 50 ns לזמן. בעקבות העיצוב השונה ייתכן ששני מכשירי GPS שונים נותנים תוצאות שונות אפילו אם הם נמצאים באותו מקום ומחוברים לאותה אנטנה. לכן לא כל מקלט GPS יכול לשמש כסטנדרט לתדר וזמן וכיולו חשוב. אי-וודאות התדר של שעון Cs של מ"פ מהווה ערך  $10^{-14}$  לאורך הזמן של שבועיים. דיוק כזה גבוה מאפשר לבצע כיול של מקלטי ה-GPS מול השעון האטומי Cs של מ"פ.

מטרות הכיול מקלטי ה-GPS הן:

- 1) להגדיר את האי-וודאויות של התדרים וסטייתם מהערך הנומינלי
- 2) סטיית שניה אחת שלהם משניה אחת בסולם SI
- 3) סטיית סקאלת הזמן שלהם מהסקאלה של הזמן הבינלאומי UTC. סטיית סקאלת הזמן של המקלט ה-GPS מהסקאלה UTC יכולה להיות יחסית גדולה (כמה מיקרו שניות) והיא תלויה בזמן העיכוב במקלט ה-GPS, באנטנה של ה-GPS, בקבלים של האנטנה, וגם בשגיאות החישוב של זמן העיכוב באטמוספירה. לכן כיול מקלטי ה-GPS מול אב המידה של השניה (שהוא שעון אטומי Cs עקיב ל-UTC) הוא חשוב מאוד.

חשימה ביבולוגרפית:

1. <http://ares.redsword.com/GPS/apps/general/receivers.htm>

2. M.A. Lombardi, L.M. Nelson, A.N. Novick, V.S.Zhang, Time and Frequency Measurements Using the Global Positioning System, Cal. Lab. (Int. Jour. of Metrology), July-September 2001, pp. 26-33

3. <http://www.boulder.nist.gov/timefreq/service/gpscal.htm>

M.A. Lombardi, Traceability in Time and Frequency Metrology, Cal. Lab. (Int. Jour. of .4  
.Metrology), September-October 1999, pp. 33-40

A. Lepek, A. Shenhar and D.W. Allan, UTC(INPL) – a virtual time scale, Metrologia, 1995/96, .5  
.32, pp. 245-252