

SEJARAH SEMAKAN

Terbitan	Semakan	Ditulis oleh	Disemak oleh	Dilulus oleh	Tarikh Kuatkuasa
1	0	Muhammad Zhariff Bin Muhamad	Dr Yvonne Khoo Siew Khoon	Zakiah Abd. Ghafar	15 Jun 2018
2	0	Liew Carmen	Nur Baizura Bujang	Mohamed Shahrizan Shahrir	17 Januari 2020
3	0	Muhammad Zhariff Bin Muhamad	Wayne Wong Guan Wei	Sharon Ling Yu Leng	4 Januari 2021
4	0	Luqmanul Hakim Khudzri	Wayne Wong Guan Wei	Dr. Ahmad Yusri bin Mohd Yusop	1 November 2022
5	0	Luqmanul Hakim Khudzri	Wayne Wong Guan Wei	Dr. Ahmad Yusri bin Mohd Yusop	1 Mac 2024
6	0	Luqmanul Hakim Khudzri	Wayne Wong Guan Wei	Dr. Ahmad Yusri bin Mohd Yusop	1 Ogos 2024
6	1	Luqmanul Hakim Khudzri	Wayne Wong Guan Wei	Dr. Ahmad Yusri bin Mohd Yusop	17 September 2024

RUJUKAN

No. Dokumen	Tajuk
ISO 8655-2:2022 ISO 8655-6:2022	ISO 8655 Piston-operated volumetric apparatus (Second Edition) - Part 2: Pipettes - Part 6: Gravimetric reference measurement procedure for the determination of volume

Pindaan:


Pindaan ini merupakan dokumen baru selaras dengan usaha naiktaraf pensijilan institusi ke versi ISO 9001 dan penjenamaan semula nama institusi dari Biro Pengawalan Farmaseutikal Kebangsaan (BPFK) kepada Bahagian Regulatori Farmasi Negara (NPRA). Sehubungan itu, dokumen asal adalah terbatal dan dokumen ini dimulakan sebagai Terbitan 1

Sejarah Semakan:**Isu 2 Semakan 0:**

- Menggantikan nombor dokumen PKK 300/SP/01 kepada PKK/300/UPM/34

Isu 3 Semakan 0:

- Menggantikan nama Arahan Kerja daripada Penyelenggaraan dan Verifikasi Mikropipet kepada Verifikasi Mikropipet
- Mengeluarkan dokumen rujukan PKK/300/MB/069 (Arahan Kerja Bagi Alat Makmal (Balance)) dan PKK/300/MB/081 (Arahan Kerja Bagi Alat Makmal (Ovation Pipette))
- Menggantikan terma Seksyen Penyelidikan kepada Unit Pembangunan Metodologi
- Menggantikan terma Pusat Kawalan Kualiti kepada Pusat Komplians dan Kawalan Kualiti
- Menggantikan peranan Ketua Seksyen kepada Ketua Subunit
- Mengemaskini Tujuan, Skop, dan Definisi
- Mengemaskini Tanggungjawab dengan menambah Pegawai Farmasi dan Pegawai Penyelidik sebagai Penganalisa
- Mengemaskini kekerapan penyampelan daripada "sekurang-kurangnya setiap 3 bulan" kepada setiap 3 bulan

	Arahan Kerja	No. Dokumen: PKKK/300/UPM/034
	VERIFIKASI MIKROPIPET	Mukasurat : 2/ 10

- ix. Mengemaskini spesifikasi yang ditetapkan dengan menggantikan Jadual – *Table 2 Maximum permissible errors for type D2* kepada Jadual - *For air-displacement pipettes (type A) & positive-displacement pipettes with reusable plunger and capillary (type D1)*
- x. Mengemaskini isipadu ujian dengan menambah - Isipadu ujian yang ditetapkan oleh UPM
- xi. Mengemaskini maklumat berkenaan Masa Kitaran Ujian
- xii. Menambah spesifikasi alat timbang yang perlu digunakan dalam bahagian 7.3
- xiii. Menambah maklumat berkenaan pautan alamat borang MP01 dan MP02 dalam *Shared Folder* UPM
- xiv. Mengemaskini maklumat berkenaan Ralat Sejalan
- xv. Menambah bahagian 7.5 Panduan Penyemakan dan Pengesahan Keputusan Ujian Verifikasi
- xvi. Menggantikan terma Appendix III dan Appendix IV (Test Record for Micropipette (<50ul) & Test Record for Micropipette (>50ul)) kepada Borang UPM/MP01A dan UPM/MP01B
- xvii. Mengemaskini maklumat berkenaan Tindakan Pembetulan
- xviii. Menambah perkataan "Sijil Kalibrasi" dalam bahagian 10.1
- xix. Mengeluarkan maklumat borang Test Record for Micropipette (<50ul) & Test Record for Micropipette (>50ul) daripada Arahan Kerja

Isu 4 Semakan 0:

- i. Menukar nombor dokumen daripada PKK/300/UPM/34 kepada PKKK/300/UPM/034
- ii. Menukar nombor borang seperti berikut:-
 - a. Daripada UPM/MP01A kepada UPM/034A
 - b. Daripada UPM/MP01B kepada UPM/034B

Isu 5 Semakan 0:

- i. Penggunaan rujukan baru iaitu ISO 8655:2022
- ii. Menukarkan nilai maksimum *actual accuracy* dan CV untuk *nominal volume*
- iii. Penambahan catatan suhu dan *relative humidity* (RH) bilik timbang
- iv. Perubahan keperluan minima alat pengukur
- v. Perubahan penentuan spesifikasi alat penimbang
- vi. Penambahan tatacara penggunaan tip mikropipet
- vii. Mengemaskini tanggungjawab Ketua Subunit kepada Pegawai Farmasi yang bertanggungjawab

Isu 6 Semakan 0:

- i. Penambahan Borang UPM/034C di bawah Para 8.1
- ii. Mengemaskini Para 7.3.10

Isu 6 Semakan 1:

- i. Menukar ≤50μL kepada <50μL di Para 7.4.1
- ii. Penambahan Para 6.2

	Arahan Kerja	No. Dokumen: PKKK/300/UPM/034
	VERIFIKASI MIKROPIPET	Mukasurat : 3/ 10

1. TUJUAN

Untuk memastikan mikropipet yang digunakan di Unit Pembangunan Metodologi diuji mengikut spesifikasi verifikasi yang ditetapkan.

2. SKOP

Arahan kerja ini hendaklah digunakan sebagai garis panduan verifikasi mikropipet di Unit Pembangunan Metodologi.

3. DEFINISI

UPM	-	Unit Pembangunan Metodologi
A	-	Accuracy
CV	-	Coefficient of Variation
Sr	-	Standard Deviation
ML	-	Mass Loss
\bar{V}	-	Mean Volume

4. TANGGUNGJAWAB

- 4.1 Pegawai Farmasi yang bertanggungjawab
 - 4.1.1 Menyemak keputusan ujian
 - 4.1.2 Memastikan ujian akan dijalankan mengikut kekerapan yang ditetapkan.
 - 4.1.3 Mengesahkan keputusan ujian yang lulus atau tidak lulus
- 4.2 Penganalisa (Pegawai Farmasi/ Penolong Pegawai Farmasi)
 - 4.2.1 Menjalankan ujian mengikut tatacara seperti di para 8.
 - 4.2.2 Menyediakan laporan ujian

5. KEKERAPAN PENYAMPELAN

- 5.1 Ujian verifikasi mikropipet dijalankan setiap 3 bulan.

6. SPESIFIKASI YANG DITETAPKAN

- 6.1 Nilai maksimum *actual accuracy* dan CV untuk *nominal volume* akan digunakan bagi setiap isipadu verifikasi yang diuji.

Pipetting volume		Maximum permissible systematic error, $\pm\%$	Maximum permissible random error, $\pm\%$
Nominal value, μl	Setting as a propotion of the nominal volume, %	Accuracy, A	Coefficient of Variation, CV
1 to 3	100	2.5	2.0
	50	5.0	4.0
	10	25	20
> 3 to 5	100	2.5	1.5
	50	5.0	3.0
	10	25	15
> 5 to 10	100	1.2	0.8
	50	2.4	1.6
	10	12	8.0
> 10 to 50	100	1.0	0.5
	50	2.0	1.0
	10	10	5.0
> 50 to 5000	100	0.80	0.30
	50	1.6	0.60
	10	8.0	3.0
> 5000 to 20000	100	0.60	0.30
	50	1.2	0.60
	10	6.0	3.0

Multi channel

Pipetting volume		Maximum permissible systematic error, $\pm\%$	Maximum permissible random error, $\pm\%$
Nominal value, μl	Setting as a propotion of the nominal volume, %	Accuracy, A	Coefficient of Variation, CV
2	100	8.0	8.0
	50	16	16
	10	25	25
> 2 to 5	100	5.0	3.0
	50	10	6.0
	10	25	25
> 5 to 10	100	2.4	1.6
	50	4.8	3.2
	10	24	16
> 10 to 20	100	2.0	1.0
	50	4.0	2.0
	10	20	10
> 20 to 50	100	2.0	0.80
	50	4.0	1.6
	10	20	8.0

	Arahan Kerja	No. Dokumen: PKKK/300/UPM/034
	VERIFIKASI MIKROPIPET	Mukasurat : 5/ 10

> 50 to 2000	100	1.6	0.60
	50	3.2	1.2
	10	16	6.0

- 6.2 Nilai maksimum *actual accuracy* dan CV untuk isipadu yang tidak dinyatakan perlulah mengikut ketetapan formula seperti berikut:

$$e_{V_s} = \frac{V_{nom}}{V_s} \times e_{V_{nom}}$$

where

V_{nom} is the nominal volume;

V_s is the selected volume;

$e_{V_{nom}}$ is the maximum permissible error (either systematic or random) at nominal volume;

e_{V_s} is the maximum permissible error (either systematic or random) at the selected volume.

Jika nilai *actual accuracy* dan CV adalah melebihi 25%, maka nilai yang diambil adalah terhad kepada maksima 25% sahaja. Kalkulator pengiraan bagi nilai tersebut telah disediakan bersama *Worksheet* UPM/034A dan UPM/034B.

7. TATACARA

7.1 Isipadu Ujian (*Test Volume*)

- 7.1.1 Bagi ujian verifikasi mikropipet, isipadu ujian yang diuji perlulah merangkumi:

- Isipadu nominal (Had atas/maksima julat isipadu mikropipet)
- 50% daripada isipadu nominal
- Had bawah julat isipadu mikropipet atau 10% daripada isipadu nominal (pilih isipadu yang mempunyai nilai lebih besar)
- Isipadu ujian yang ditetapkan oleh UPM

7.2 Masa Kitaran Ujian (*Test Cycle Time -T*)


- 7.2.1 Masa kitaran ujian merujuk kepada masa yang diperlukan untuk melengkapkan keseluruhan timbangan isipadu.

- 7.2.1 Masa kitaran ujian perlu dicatatkan bagi penimbangan isipadu ujian kurang daripada 50µl.

7.3 Ujian Verifikasi Mikropipet

- 7.3.1 Ambil suhu dan *relative humidity* (RH) dari *thermohygrometer* yang telah dikalibrasi untuk mengukur keadaan bilik. Suhu bilik hendaklah dalam julat $20 \pm 3^{\circ}\text{C}$, maksima variasi suhu bilik semasa ujian adalah $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ dan RH hendaklah dalam julat 45 – 80%. Catatkan suhu dan RH dalam borang UPM/034A atau UPM/034B.

- 7.3.2 Ambil suhu air tenyahion atau *deionized water* (suhu bilik) yang akan digunakan untuk timbangan. Suhu air tenyahion atau *deionized water* (suhu bilik) hendaklah dalam julat perbezaan $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ dengan suhu keadaan bilik. Catatkan jenama, nombor aset termometer, suhu air

	Arahan Kerja	No. Dokumen: PKKK/300/UPM/034
	VERIFIKASI MIKROPIPET	Mukasurat : 6/ 10

tenyahion dan nombor aset alat timbang yang akan digunakan dalam borang UPM/034A atau UPM/034B.

7.3.3 Keperluan minima alat pengukur adalah seperti berikut:

Alat	Resolusi	<i>Expanded uncertainty of measurement</i>
Termometer bagi cecair	0.1 °C	0.2 °C
Termometer bagi suhu bilik	0.1 °C	0.3 °C
<i>Hygrometer</i>	1%	5%
Pengukur masa (timer)	1 saat	Tidak berkenaan

7.3.4 Tentukan faktor Z berdasarkan nilai suhu air tenyahion berpandukan jadual faktor Z dalam Appendix II prosedur ini.

7.3.5 Pastikan isipadu ujian (*test volume*) mikropipet adalah **melebihi berat minimum** alat penimbang. Penentuan alat timbang yang bersesuaian adalah mengikut spesifikasi berikut;

Selected volume of apparatus under test, V	Resolution (mg)	Repeatability and linearity (mg)	Standard uncertainty of measurement (mg)
$0.5\mu\text{l} \leq V < 20\mu\text{l}$	0.001	0.006	0.012
$20\mu\text{l} \leq V < 200\mu\text{l}$	0.01	0.025	0.05
$200\mu\text{l} \leq V \leq 10\text{ml}$	0.1	0.2	0.4
$10\text{ml} < V \leq 1000\text{ml}$	1	2	4
$10\text{ml} < V \leq 1000\text{ml}$	10	10	40

7.3.6 Letakkan kelalang isipadu atau bikar yang bersesuaian di atas alat timbang dan tekan *TARE*.

7.3.7 Pegang mikropipet dalam keadaan tegak, rendamkan *tip* ke dalam air bersesuaian dengan keperluan seperti berikut:

Isipadu (μl)	Kedalaman rendaman (mm)	Masa menunggu (saat)
≤ 1	1 ke 2	1
> 1 ke 100	2 ke 3	1
> 100 ke 1000	2 ke 4	1
> 1000 ke 20000	3 ke 6	3

Cetak tarikh dan masa sebelum membuat ujian bagi bacaan pertama. Sedut air menggunakan mikropipet dan letakkan air tersebut dalam kelalang isipadu atau bikar di atas alat timbang. Sudut *tip* mikropipet

dan kelalang isipadu atau bikar haruslah sebanyak 30 - 45°. Cetak keputusan timbangan.

- 7.3.8 Cetak keputusan timbangan. *TARE* alat timbang.
- 7.3.9 Ulang langkah 7.3.7 – 7.3.9 sehingga 10 nilai timbangan diperolehi. Bagi pengujian verifikasi isipadu kurang daripada 50 µl, rujuk bahagian 7.4)
- 7.3.10 Catatkan semua keputusan dalam borang UPM/034A atau UPM/034B. Borang UPM 034/C akan digunapakai untuk mikropipet *multichannel*.
- 7.3.11 Tampilkan slip bacaan alat timbang pada laporan. Tandatangan pada ruangan penganalisa dan isikan tarikh verifikasi. Hantarkan laporan kepada Penyemak 1 untuk semakan.

7.4 Ralat Sejalan (*Mass Loss Due to Evaporation*)

- 7.4.1 Bagi ujian verifikasi yang melibatkan isipadu mikropipet yang kecil (<50µl), ralat sejalan semasa penimbangan cecair ujian perlu diambil kira.
- 7.4.2 Setelah 10 timbangan (M_1 - M_{10}) selesai dibuat, catatkan masa timbangan bagi keseluruhan proses timbangan bagi yang telah dilakukan di dalam unit saat yang terdekat (T).
- 7.4.3 Selepas timbangan terakhir (X_{10}) direkodkan, biarkan bikar di atas alat timbang selama T saat. Rekodkan bacaan timbangan (X_{11}). Kira nilai *mass loss* (M_L).
- 7.4.4 Nilai *mass loss* akan ditambah pada setiap kuantiti yang telah ditimbang (X_1 sehingga X_{10}) dan data tersebut akan digunakan dalam penilaian ujian gravimetrik (8.4.13).

7.5 Panduan Penyemakan dan Pengesahan Keputusan Ujian Verifikasi Mikropipet

- 7.5.1 Pastikan maklumat jenama nombor aset termometer, suhu air tenyahion, slip keputusan alat timbang yang dicatatkan dalam borang ujian verifikasi mikropipet telah diisi dengan betul. Semak pengujian ralat sejalan dan pastikan penganalisa mematuhi taracara seperti yang dinyatakan pada bahagian 7.4 sekiranya berkenaan.
- 7.5.2 Semak nilai purata 10 bacaan (mean), sisihan piawai (standard deviation), 'V', 'sr', 'A found' dan 'CV found' dengan berpanduan pengiraan dalam Appendix I prosedur ini
- 7.5.3 Bandingkan 'A found' dan 'CV found' yang diperolehi dengan 'actual A' dan 'actual CV' dalam seksyen 6. SPESIFIKASI YANG DITETAPKAN.

	Arahan Kerja	No. Dokumen: PKKK/300/UPM/034
	VERIFIKASI MIKROPIPET	Mukasurat : 8/ 10

- 7.5.4 Bacaan 'A found' dan 'CV found' mestilah kurang atau sama dengan 'actual A' dan 'actual CV'. Sekiranya bacaan adalah melebihi spesifikasi yang ditetapkan, maka keputusan dilaporkan sebagai "FAIL" pada borang UPM/034A atau UPM/034B.
- 7.5.5 Bagi mikropipet yang lulus, keputusan dilaporkan "PASS" pada borang UPM/034A atau UPM/034B.
- 7.5.6 Tandatangan pada ruangan penyemak 1 dan isikan tarikh semakan laporan. Hantarkan laporan kepada Penyemak 2 untuk pengesahan.
- 7.5.7 Pengesahan keputusan Ujian Verifikasi Mikropipet dibuat sekiranya penganalisa telah mematuhi kesemua parameter yang ditetapkan dalam tatacara pengujian.
- 7.5.8 Tandatangan pada ruangan penyemak 2 dan isikan tarikh pengesahan laporan.

8. PENYAMPELAN DAN REKOD

- 8.1. Rekod Keputusan Verifikasi Mikropipet Unit Pembangunan Metodologi

Appendix I : Evaluation of Gravimetric Test Results
Appendix II : Faktor Z
Borang UPM/034A
Borang UPM/034B
Borang UPM/034C

9. TINDAKAN PEMBETULAN

- 9.1. Sekiranya ujian verifikasi gagal, tukar penganalisa (penganalisa kedua) dan ulang semula ujian.
- 1.1. Jika penganalisa kedua memperoleh keputusan tidak lulus, mikropipet tersebut dianggap rosak dan tidak boleh lagi digunakan.
- 1.2. Jika bacaan didapati lulus, serahkan mikropipet kepada penganalisa ketiga untuk pengesahan ujian verifikasi. Jika penganalisa ketiga memperoleh keputusan lulus, keputusan ujian verifikasi disahkan dan dianggap lulus
- 9.4 Sekiranya bacaan diperoleh oleh penganalisa ketiga didapati gagal, mikropipet tersebut dianggap rosak dan tidak boleh lagi digunakan.

10. REKOD KUALITI

- 10.1 Sijil Kalibrasi dan Rekod Keputusan Verifikasi Mikropipet Unit Pembangunan Metodologi

11. BORANG-BORANG/ LAMPIRAN

EVALUATION OF GRAVIMETRIC TEST RESULTS

1. Mean volume (
- \bar{V}
-)

$$V_i = x \times Z$$

$$\bar{V} = \frac{1}{10} \times \sum_{i=1}^n V_i$$

- 2.. Standard deviation of volume (
- S_r
-)

$$S_r = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (V_i - \bar{V})^2}{n - 1}}$$

5. Accuracy (A)

$$A = 100 (\bar{V} - V_s) / V_o$$

6. Coefficient of variation (CV)

$$CV = 100 \frac{S_r}{\bar{V}} < \frac{V_s}{V_o}$$

7. Mass Loss,
- M_L

$$M_L = \frac{x_{10} - x_{11}}{10}$$

x	Mass
V_i	Converted volume
V_s	Selected Volume
V_o	Nominal Volume
\bar{V}	Mean Volume

Reference: ISO DIS 8655 (part 2)

Appendix II
Faktor Z

Temperature (°C)	Factor Z (mL/g)	Temperature (°C)	Factor Z (mL/g)
15	1.0020	23	1.0035
15.5	1.0020	23.5	1.0036
16	1.0021	24	1.0038
16.5	1.0022	24.5	1.0039
17	1.0023	25	1.0040
17.5	1.0024	25.5	1.0041
18	1.0025	26	1.0043
18.5	1.0026	26.5	1.0044
19	1.0027	27	1.0045
19.5	1.0028	27.5	1.0047
20	1.0029	28	1.0048
20.5	1.0030	28.5	1.0050
21	1.0031	29	1.0051
21.5	1.0032	29.5	1.0052
22	1.0033	30	1.0054
22.5	1.0034		