



تعیین کارآمدی در داروسازی صنعتی

دکتر شیلا حمزه پور

کارشناس معاونت دارویی و غذایی - وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

مقدمه

فراورده دارویی (Content uniformity) یا برخی فرایندهای مهم در تولید (همچون استریلیزاسیون) انجام می‌پذیرد کارایی لازم را دارند یا خیر.

در توضیح «فرایند حساس» باید گفت اصولاً هر صنعتگر مال اندیشی تمامی فرایندهای دخیل در تولید اعم از مستقیم یا غیر مستقیم را زیر نظر دارد. اما «فرایند حساس» آن فرایندی است که از نظر اهمیت در اولویت قرار داشته باشد. مثلاً اهمیت مرحله استریلیزاسیون در تولید فراورده‌های تزریقی مسلماً با مراحل دیگر این فرایند قابل مقایسه نمی‌باشد. اهمیت تعیین کارآمدی و کیفیت زمانی

تعیین کارآمدی (Validation) و کیفیت (Qualification) در سالیان اخیر دو واژه مطرح در صنعت داروسازی بوده‌اند. «کیفیت» اصولاً مفهومی در ارتباط با دستگاهها است. بدین معنا که مشخص می‌کند آیا عملکرد یک دستگاه همانگونه که انتظار می‌رود در فرایند تولید قابلیت تکرارپذیری دارد یا خیر. تعیین کارآمدی از جهت دیگر نشان دهنده آنست که آیا کنترل‌های اعمال شده بر فرایندهای حساس (Critical Process) در تولید انبوه یک داروی مشخص که با هدف اطمینان از داشتن برخی خواص (همچون یکنواختی توزیع ماده موثره در یک واحد

حاصل شد که FDA و صنعت هر دو به این نتیجه رسیدند که نمونه برداری و انجام آزمایشات بر محصولات نهایی به تنهایی نمی‌تواند اطمینان کافی را از جهت کیفیت تمامی فراورده‌های داخل یک بچ (batch) و یا یکسانی کیفیات بچ‌های مختلف ایجاد نماید. آنچه مسلم است اینست که

تعیین کارآمدی یک فرایند، برنامه‌ای منظم و مستند است که با ضریب اطمینان بسیار بالایی قابلیت یک فرایند را در تولید دایمی محصولات با مشخصات کیفی از پیش تعیین شده نشان می‌دهد.

در حال حاضر در تولید فراورده با کیفیت بالا، مقداری که به عنوان حجم نمونه از محصولات نهایی جهت کنترل کیفیت تعیین و برداشت می‌شود، به تنهایی نمی‌تواند ما را مطمئن سازد که تمامی فاکتورهای موثر بر سیستم که به منظور کنترل کیفیت تولید طراحی شده‌اند به همان صورتی عمل می‌کنند که ما از آنها انتظار داریم. جهت کسب این اطمینان راهی نیست جز این‌که فرایندهای حساس را شناخته و شیوه کنترل مناسبی را بر آنها اعمال نماییم تا در نهایت بتوان مطمئن بود که خصوصیات عوامل موثر بر یک سیستم تولیدی با همان کیفیات اصلی خود از یک بچ به بچ دیگر در هر زمانی البته در شرایط مشخص و تعریف شده قابل تکرار می‌باشند.

تعیین کارآمدی یک فرایند، برنامه‌ای منظم و مستند است که با ضریب اطمینان بسیار بالایی

قابلیت یک فرایند را در تولید دایمی محصولاتی با مشخصات کیفی از پیش تعیین شده نشان می‌دهد.

FDA «فرایند تولید کارآمد» (Validated process) را فرایندی می‌داند که توانایی آن در عمل مورد نظر به اثبات رسیده است. اثبات این کارآمدی با جمع آوری و ارزشیابی اطلاعات (ترجیحاً اطلاعات موجود از مرحله تحقیق و توسعه تا تولید انبوه) انجام پذیر می‌باشد. همچنین لازمه تعیین کارآمدی تعیین کیفیت عوامل متعدد درگیر (مواد، دستگاهها، سیستم‌ها، ساختمان، پرسنل) می‌باشد. اما از جهتی کنترل کل فرایند ساخت را نیز به منظور اطمینان از تکرار پذیری آن در تولید بچ‌های متعدد در بر می‌گیرد. سازمان بهداشت جهانی WHO، تعیین کارآمدی را نگرشی سازمان یافته جهت استقرار GMP می‌داند. مطابق این توصیف تعیین کارآمدی مطالعه‌ای منظم است که به ما امکان می‌دهد تا از فعالیت کافی و مطابق ویژگی‌های تعیین شده فرایندها مطمئن گردید. عملکرد کارآمد شده عملکردی است که قابلیت تولید بچ‌های یکسان دارویی با خواص مورد نظر را دارا می‌باشد.

مطابق دستورالعمل FDA کارآمدی تمامی فرایندهای تولید در صنعت داروسازی می‌بایست تعیین گردد. به علاوه تمامی اصول و روشهای تعیین کارآمدی می‌بایست مکتوب و مستند شده، سپس همراه با هر گونه تغییرات احتمالی توسط واحدهای مربوطه از جمله واحد کنترل کیفی استخراج، بررسی و تأیید گردند. این اسناد می‌بایست کلیه کنترلها و آزمایشات داخل فرایندی را در برداشته، محصول نهایی و عوامل

تغییردهنده در خصوصیات آن را تحت نظارت داشته باشد. در این مقاله سعی بر این است که اصول و خطوط راهنمایی اصلی در این زمینه مطرح گردد. نکته اساسی آنست که این راهنمایی‌ها ملزوماتی جدید و اضافی را در GMP طلب نمی‌کند، بلکه تنها به توجیه و ارتقا اهمیت مفهوم تعیین کارآمدی پرداخته و کمک می‌کند تا بدانیم در توسعه یک برنامه کارآمد چگونه تعیین اولویت نماییم.

در این حال در کنار فرایندهای حساس نباید از اهمیت بسیاری عملکردهای جانبی نیز غافل شد. باید بدانیم برخلاف دیگر موارد GMP، تعیین کارآمدی و اطمینان از آن، بخودی خودفرایندها را اصلاح نمی‌کند بلکه تنها بر توسعه و پیشرفت صحیح یک فرایند و تحت کنترل بودن آن مهر تأیید زده و یا در مواردی آن را رد می‌نماید.

در شرایط ایده‌آل کارآمدی هر فرایندی می‌بایست در مرحله تحقیق و توسعه R & D مسجل و مستند شود اما واقعیت اینست که سندیت در مرحله توسعه به درستی انجام نمی‌پذیرد. در نتیجه تعیین کارآمدی در مفهومی عام‌تر از مرحله توسعه آغاز شده و تا GMP بسط می‌یابد.

اما در حقیقت در مرحله توسعه است که فرایندهای ساخت انبوه در دستجات حساس و غیر حساس و یا به عبارت درست‌تر حساس‌تر و کم‌اهمیت‌تر دسته بندی می‌شوند.

مزایای تعیین کارآمدی

تعیین کارآمدی به نحو صحیح از جهات گوناگون برای داروسازان شاغل در صنعت داروسازی سودمند است:

الف - درک آنها را از فرایندها عمیق کرده، بدین طریق احتمال ایجاد مشکلات را کاهش می‌دهد و بدین طریق مسیر عادی و بی‌دغدغه فرایندها در تولید انبوه تضمین می‌شود.

ب - خطر خرجهای بیهوده به سبب وجود نقص در فرایند کاهش می‌یابد.

ج - خطر اعمال تنظیماتی که با ملزومات GMP سازگار نیستند کاهش می‌یابد.

د - فرایند کاملاً کارآمد شده احتمالاً چه در حین تولید و چه پس از آن با تولید محصول نهایی نیاز به کنترل و آزمایشات کیفی را بمیران قابل توجهی کاهش می‌دهد.

سازمان بهداشت جهانی (WHO)، تعیین کارآمدی را نگرش سازمان یافته جهت استقرار GMP می‌داند.

مسلماً در شروع تولید انبوه یک فراورده، تعیین کارآمدی، هزینه‌های اضافی را طلب می‌کند، اما احتمالاً از خرجهای متداول بسیاری در مراحل بعدی خواهد کاست.

انواع تعیین کارآمدی بر اساس زمان

بسته به زمان انجام نسبت به زمان تولید، کارآمدی می‌تواند آینده‌نگر، مربوط به زمان حال، گذشته‌نگر و یا کارآمد مجدد revalidation باشد. در نوع آینده‌نگر، کارآمدی در مرحله توسعه به منظور تعیین مخاطرات احتمالی در تولید انبوه معین می‌شود. در این حال کل فرایند به‌طور تئوریک به اجزایی جداگانه تجزیه شده

سپس بر اساس تجربیات پیشین مشخص می‌شود که کدامیک می‌تواند منشاء برخی اختلالات احتمالی شوند. به دنبال آن این اختلالات تعیین ماهیت شده، احتمال وقوع و عوامل ایجاد آنها ارزیابی می‌شوند. در تلاش در جهت رفع این مشکلات، با در نظر گرفتن اولویت‌ها آزمایشاتی طراحی و نتایج آنها بررسی می‌گردد. در صورت قابل قبول بودن نتایج، فرایند رضایت بخش و در غیر این صورت تا زمان تأیید کارآمدی مجدد تحت بررسی و تصحیح قرار می‌گیرد. این روش تعیین کارآمدی از آنجا که پیش از تولید انبوه صورت می‌پذیرد در کاهش احتمال خطا بسیار موثر بوده و در ساخت فرآورده‌های تزریقی بخصوص بسیار مناسب است.

تعیین کارآمدی به‌طور همزمان حین تولید عادی محصول اعمال می‌شود. برای هر چه موثرتر عمل کردن این روش، می‌بایست از درک اصول بنیادین حاکم بر یک فرایند تولیدی در مرحله توسعه اطمینان حاصل کنیم بدین منظور بررسی‌ها به طرز بسیار دقیق و موشکافانه بر سه بیج اولیه تولید شده در مقیاس انبوه انجام گرفته و نتایج در حین تولید و در تعیین کیفیت محصول نهایی مورد استناد واقع می‌شوند. این‌گونه آزمایشات در کنار آزمایشاتی همچون آزمایشات پایداری می‌بایست تا زمانی که فرآورده دارویی تولید می‌شود، تکرار شوند.

تعیین کارآمدی گذشته نگر بر اساس تجربیات گذشته بدست آمده در حین تولید انجام می‌شود. در این حال با این پیش فرض که اجزاء، روشها و تجهیزات بی‌تغییر مانده‌اند نتایج حاصله از کنترل‌های حین فرایندی و کنترل‌های

نهایی ارزیابی می‌شوند. سپس آزمایشات تحلیلی مشخص کنند که آیا فرایند مورد نظر از جهات گوناگون با استانداردها مطابقت دارند یا خیر. نتایج مثبت حاصله نشان می‌دهند که فرایند مورد نظر ما به تجدیدنظر و اصلاح فوری نیاز نداشته و می‌توان از کارآمدی آن مطابق برنامه به مرور زمان اطمینان حاصل کرد. در تعیین کارآمدی فرایند قرص سازی با کیفیت بسیار بالا از این طریق می‌توان سود جست.

تعیین کارآمدی (Validation) به نحو صحیح از جهات گوناگون برای داروسازان شاغل در صنعت داروسازی سودمند است.

تعیین کارآمدی مجدد و یا تکرارپذیر به منظور اطمینان از کارآمدی یک فرایند پس از هر گونه تغییری که لزوماً بر کیفیت محصول اثر می‌گذارد و یا به‌طور متناوب در فواصل زمانی مشخص انجام می‌گیرد. از جمله این تغییرات می‌توان به تغییر در مواد خام اولیه (خصوصیات فیزیکی موثر در خصوصیات مکانیکی ماده)، تغییر در مواد بسته بندی، تغییر در هر یک از مراحل فرایند تولید، تجهیزات، محیط تولید و یا سیستم‌های حمایتی (همچون تهویه که در تولید فرآورده‌های استریل اهمیت واضح‌تری را دارا است) و بالاخره هر گونه تغییر غیر منتظره اشاره کرد. در عین حال تدریجی و غیر قابل اجتناب بودن بسیاری تغییرات حین فرایند تولید (چه از ناحیه ایستگاهها و چه پرسنل) در

درازدت لزوم معتبر سازی (کارآمدی) روندها و فرایندها را در فواصل زمانی مشخص ایجاد می‌کند. در این حال می‌بایست بر نکاتی چون اعمال تغییرات در فرمول و یا روش اصلی کار و میزان اثرش بر محصول نهایی، انجام کالیبراسیون مطابق برنامه، تبیین درست روش‌های استاندارد کردن عملکردها و رعایت بهداشت مطابق دستورالعمل، توجهات ویژه‌ای را اعمال نمود.

انواع تعیین کارآمدی و مقدمات اجرای آن

تعیین کارآمدی می‌تواند در ارتباط با روش‌های تجزیه و تحلیل آزمایشگاهی و یا فرایندها انجام پذیرد. هدف تجزیه و تحلیل آزمایشگاهی آنست که نشان دهیم روش‌های آنالیز مورد استفاده در آزمایشگاه‌های واقع بینانه بوده و نتایج درستی را ارائه می‌دهند. فرد مسؤول در آزمایشگاه کنترل کیفیت می‌بایست از کارآمدی روش‌های آزمایش موجود، همچنین هر روش آزمایشی جدیدی که در آزمایشگاه وارد می‌شود اطمینان حاصل نماید. همچنین تمامی روشها و ادوات اندازه‌گیری آزمایشگاهی می‌بایست کالیبره و تعیین کیفیت شوند. در تعیین کارآمدی فرایندها ابتدائاً می‌بایست دستگاه‌های تولید همچنین فرمولاسیون تعیین کیفیت شوند که کارآمدی مورد اخیر در مرحله تحقیق و توسعه انجام پذیرد. توجه به دیگر موارد موثر در فرایند تولید همچون آب، هوا، منبع نیرو،... و عملیات حمایتی شامل تمیز کردن دستگاهها، اقدامات بهداشتی، آموزش و تشویق و بکارگیری پرسنل مناسب نیز می‌تواند در تعیین کارآمدی سیستم بسیار لازم باشد.

عناصر تعیین کارآمدی

- ۱- انجام آزمایشات به منظور اطمینان از:
 - الف - انتخاب و نصب صحیح و بجای تجهیزات و عملکرد آنها در راستای اهداف تعیین شده.
 - ب - عملکرد صحیح لوازم اندازه‌گیری آزمایشگاهی و روش‌های آزمایش مورد استفاده (کالیبراسیون)
 - ج - تطابق عناصر در فرایند تولید انبوه، کل فرایند و محصول نهایی با معیارهای تعریف شده و قابل قبول
 - د - تعیین حدود عملکردی یک فرایند
- ۲- آزمایشات Challenge/Worst به منظور تعیین حدود عملکردی یک فرایند
- ۳- صدور گواهی: مرور نهایی و تصدیق صحت تعیین کارآمدی (یا تعیین مجدد کارآمدی) که به تصدیق و معتبرسازی کل فرایند می‌انجامد.

چگونه تعیین کارآمدی انجام می‌گیرد

به‌طور کلی تعیین کارآمدی می‌تواند بر اساس آزمایش و یا اطلاعات قبلی حاصل از بررسی‌های پیشین باشد. از جمله روش‌های بسیار کاربردی در تعیین کارآمدی فرایندها بخصوص در فرآورده‌های غیر استریل انجام آزمایشات بر محصول نهایی است. این آزمایشات جهت بررسی برخی متغیرهای خاص و بعضاً بر تعداد نمونه‌ای بسیار بالاتر از تعداد نمونه برداری شده در آزمایشات کنترل کیفی روتین (گاهی حتی بر صد در صد محصول) انجام می‌پذیرد. بدین جهت مسلماً این روش برای آزمایشاتی مقرون به صرفه است که محصول را خراب نکنند (مثل

توزین قرصها برای اطمینان از همسانی دوز دارویی در بچ‌های مختلف آن فرآورده). گذشته از محصول نهایی این نمونه برداری و آزمایشات وسیع در محصولات بینابینی (غیر نهایی) می‌تواند کارآمدی مراحل واسطه در فرایند تولید همچون مخلوط کردن و یا گرانولاسیون را تایید نموده، یکسانی میزان ماده موثره در واحد فرآورده‌های دارویی (در مورد قرصهای با دوز موثر پایین) را تضمین نماید.

از طرف دیگر گاهی در تعیین کارآمدی، برخی مشخصات غیر معمول در محصولات واسطه و یا محصول نهایی همچون تعیین اندازه ذرات غیر قابل رویت با چشم (Sub - Visual) در فرآورده‌های تزریقی به کمک وسایل الکترونیکی و یا تعیین وضعیت انحلال تک تک قرصها یا کپسولها در یک بچ مورد بررسی قرار می‌گیرد.

انجام آزمایشات شبیه سازی شده بر فرایندها Simulation process trial بخصوص در تعیین کارآمدی مرحله پر کردن آسپتیک در فرآورده‌های تزریقی که امکان استریل محصول نهایی وجود ندارد بسیار موثر است بدین منظور در شرایط مورد نظر اقدام به پر کردن ظروف (همچون ویالها) با محیط کشت وانکوباسیون به مدت مشخص و کنترل رشد میکروبها می‌نمایند. در گذشته آلودگی تا ۰/۳ درصد قابل قبول بوده که این رقم در حال حاضر به ۰/۱٪ درصد ارتقاء یافته است.

از دیگر آزمایشات مورد بحث در این زمینه برآورد قابلیت یک فرایند در ارایه عملکردی صحیح با هر چه پایین‌تر آوردن معیارها به سمت حد پایینی استانداردها می‌باشد. در این حال به‌عنوان مثال بررسی می‌کنیم که پایین آوردن

کیفیت ماده اولیه در محدوده‌های مشخص در چند بچ آزمایشی تا چه حدی به عملکرد صحیح فرایند لطمه وارد می‌کند.

ثابت دقیق خصوصیات فیزیکی در هر مرحله‌ای از تولید، استفاده از ادوات فوق حساس به تغییرات دما در اتوکلاوها و یا استریل کننده‌ها با حرارت خشک (علاوه بر وسایل کنترل حرارت معمول)، اندازه‌گیری میزان نفوذ حرارت در فرآورده‌های تزریقی با ویسکوزیته بالا و حجم بیش از ۱ml، تجهیز دستگاه پرس قرص با سلولهای حساس به فشار جهت اطمینان از یکسانی میزان ماده در هر قرص (mass uniformity) از دیگر راه‌های تعیین کارآمدی فرایندها می‌باشند.

در تعیین کارآمدی گذشته نگر آزمایشی انجام نمی‌شود و تکیه بر مجموع اطلاعات پیشین و نتایج حاصل از مطالعات حال حاضر فرایند و محصول نهایی و برآورد آماری از مجموع آنهاست.

در این حال ممکن است از تکنیک جداول کنترل کیفی (Q.C. charts) استفاده شود. قابل توجه این‌که مدارک مربوط به تبیین مراحل فوق بر حسب نیاز به همراه هر گونه آزمایش دیگری که لازم باشد همراه معیارهای مورد استفاده جمع آوری و تحت عنوان پروتکل تعیین کارآمدی مستند می‌شوند.

تعیین کارآمدی فرایندها توسط چه کسانی تعیین می‌شود

در هر گروه تعیین کارآمدی، سرپرست (Validation officer) در رأس هیئتی متشکل از نمایندگان واحدهای مختلف (بخش تحقیق و

توسعه، تولید، مهندسی و کنترل کیفیت) قرار می‌گیرد. توصیه می‌شود ترکیب این گروه هر از گاهی تغییر داده شود تا فرصت جهت طرح ایده‌های جدید و نو از جانب افرادی جدید فراهم گردد. این گروه برنامه‌ای کلی مشتمل بر

از جمله روش‌های بسیار کاربردی در تعیین کارآمدی فرایندها بخصوص در فرآورددهای غیر استریل، انجام آزمایشات بر محصول نهایی است.

دورنمای کلی کار، اولویت‌ها، برنامه زمانی و منابع مورد نیاز و... را تهیه و به تمامی واحدهای ذکر شده می‌فرستند. همکاری اعضای این گروه بخصوص در مرحله انتقال فرایندها از مرحله توسعه به تولید انبوه بسیار ضروری است. به جهت تسهیل در عمل، توصیه می‌شود تمامی مدارک مربوط به این انتقالات در پرونده‌ای جداگانه با عنوان اسناد انتقال تکنولوژی نگهداری شوند.

در تعیین برنامه کارآمدی اولویت‌های ذیل به‌عنوان نمونه می‌توانند مد نظر قرار گیرند:

۱- بررسی فرایندهای تولید انبوه جدید (پیش از این‌که عملاً مورد بهره برداری قرار گرفته شوند).

۲- بررسی فرایندهای تولید انبوه که در حال انجامند شامل:

الف- فرایندهای مربوط به تولید محصولات استریل- کلیه مواردی که به نحوی استریلیه را

تحت تأثیر قرار می‌دهند که در رأس آنها مرحله استریلیزاسیون قرار دارد)

ب- فرایندهای مربوط به محصولات غیر استریل- در قرصها و کپسولها با میزان ماده موثره بسیار پایین تعیین کارآمدی اختلاط و گرانولاسیون (به جهت اهمیت اطمینان از هم سانی ماده اصلی (Content uniformly) و در قرصها و کپسولهای دیگر تعیین کارآمدی مرحله پرس قرص و یا پر کردن کپسول (به جهت اهمیت اطمینان از هم سانی کل محصول تولیدی (uniformity of mass) اهمیت پیدا می‌کند.

تا پیش از کامل شدن بررسی‌ها، تعیین کارآمدی کلیه فرایندها و مرور کلی بر تمامی مطالعات مربوطه، چند بیج نخست (سه بیج نخست) نباید از قرنطینه خارج شوند، حتی اگر کنترل کیفی آنها نتایج قابل قبولی را ارایه نموده باشد. خروج از قرنطینه و توزیع محصولات پس از پایان این مطالعات (حتی پیش از تنظیم گزارش مکتوب درباره کارآمدی یا اعتبار (Validation report) انجام می‌پذیرد.

در پایان از همکاری خانم دکتر ملک الکتاب در تهیه منابع تشکر می‌نماییم.

منابع:

1. WHO publication, Good Manufacturing practices for pharmaceutical products, Annex : Guidelines on the Validation of manufacturing Processes. April 1993.
2. L. Lachman, H.A. Lieberman, J.L. Kaning, The theory & Practice of industrial Pharmacy, third ed; 1986: 832 - 3
3. Remington's Pharmaceutical Sciences, Eighteenth ed; 1990: 1514.