

اصول فرآیند تولید همسان

دکتر غلا مرزا غلا محسینی

شرکت داروسازی شهید قاضی

خلاصه

اصول کلی و روش عمل فرآیند تولید همسان یا مدیافیل که جهت اعتبارسنجی روش‌های تولید و فرآیند آسپتیک به کار می‌رود، در تولید محلول‌های تزریقی با حجم کم و حجم زیاد و نیز سایر محصولات دارویی استریل کاربرد دارد.

■ کلیات

روش کلی و قابل قبول برای اعتبارسنجی فرآیند پرکنی آسپتیک و فیلتراسیون استریل عبارت از فرآیند تولید همسان (Process Simulation) است که اصطلاحاً مدیافیل (Media fill) یا برات فیل (Broth fill) نیز نامیده می‌شود.

فرآیند تولید همسان برای شرایط تولید با خطر پایین و بالا انجام می‌گیرد، در کلیه

مراحلی که:

- الف- فرآیند جدید وارد سیستم تولید می‌شود.
- ب- دستگاهی جدید نصب می‌گردد.
- ج- تغییرات کلی در نتایج کنترل‌ها و تولید به دست می‌آید که غیر قابل قبول هستند.
- د- تغییراتی در سیستم ایجاد می‌شود که نتایج و عملیات آن‌ها مطابق عملیات تعریف شده و قابل قبول نیست.

برای اعتباردهی سیستم از فرآیند تولید همسان استفاده می‌گردد (۱).

در فرآیند تولید همسان، اقدام به تولید محصولی با محیط کشت غذایی می‌شود. محیط کشت به عنوان ماده اولیه به کار می‌رود و در شرایط تولید معمولی با همان خطر مجاورت با آلودگی (ناشی از اپراتورها، محیط، دستگاه‌ها یا سطوح) که طی تولید روزانه اتفاق می‌افتد تولید محصول مدیافیل صورت می‌گیرد. بطری‌ها (ظروف) از محیط کشت پر شده سر آن‌ها مهر گشته و تحت شرایط تعریف شده انکوبه می‌گردند و در نهایت، چگونگی رشد میکروب‌ها در آن‌ها ارزیابی می‌شود (۲، ۶).

پر کردن محلول محیط کشت در ظروف و رشد یا عدم رشد میکروبی در آن‌ها نمی‌تواند نشان‌دهنده اعتبار فرآیند آسپتیک باشد، چرا که فرآیند تولید همسان باید تمامی چرخه تولید را مشابه‌سازی نماید. این کلیت شامل: انحلال و تهیه محلول در تانک تهیه محلول محیط کشت، فرآیند انتقال، فیلتراسیون، پر کردن، مهر و موم ظروف، اپراتورها (و تعداد آن‌ها)، زمان نگهداری محلول در تانک تهیه محلول، زمان همزنی، فاصله زمانی فرآیند تهیه محلول در تانک‌ها، روش پر کردن، حجم پر شده، زمان استریلیزاسیون و کلیه امکانات و شرایط دیگری است که در هر تولید معمولی روزانه لحاظ می‌شود (۱، ۳، ۶).

هر کوششی در جهت بهتر کردن شرایط از تولید روزانه به منزله چالشی در جهت حضور آلودگی‌های میکروبی بالا در فرآیندهای عادی است.

در فرآیند تولید همسان خطر آلودگی ناشی از محیط کشت در کلیه دستگاه‌ها، وسایل، فضاهای تولید وجود دارد. از این رو، فرآیند تولید همسان باید به خوبی کنترل شده، پاک‌سازی و ضد عفونی بعد از مدیافیل به خوبی انجام گیرد. دستگاه‌ها نیز باید استریل شوند و در صورت لزوم فیلترهای محلول کنترل سختگیرانه شوند. آلودگی سیستم تولید با محیط کشت خطر بالقوه‌ای است که عواقب آن نباید فراموش شود. کنترل میکروبی بعد از مدیافیل اهمیت زیادی دارد (۳، ۴).

■ الزامات اولیه فرآیند تولید همسان

قبل از آن که یک فرآیند آسپتیک اجرا شود، لازم است از فرآیند تولید همسان جهت اعتبارسنجی آن استفاده گردد. برای این منظور باید:

الف- پروتکل اعتبارسنجی آن فرآیند تهیه شود.
ب- اعتبارسنجی تجهیزات [IQ] Qualification [Installation] صورت گیرد که شامل موارد زیر می‌شود:

۱- تکمیل اعتبارسنجی دستگاه‌ها [(EQ) Equipment Qualification]

۲- تکمیل کالیبراسیون دستگاه‌ها با گواهی‌های مطلوب

۳- تایید تکمیل سالن‌های تهیه محلول، ماشین‌های پرکنی (Seal / Form – Fill – Seal)

– Blow – Fill (BFS / FFS) مورد مصرف

ج- انجام اعتبارسنجی سیستم‌های (OQ) Operation Qualification

د- برقراری استانداردهای محیطی مورد نظر

است، اثبات شود (۲). محیط کشت انتخابی عبارت از سوی بین کازیین دایجست مایع (۷، ۳، ۲، ۱) است. محیط کشت های دیگری نیز نظیر نوترینت براث (۷، ۶) به کار می رود.

قبل از تولید همسان باید موارد زیر در ارتباط با محیط کشت انتخابی مشخص گردد:

الف- قدرت رشد میکروبی محیط کشت

ب- روش استریل کردن محیط کشت

ج- روش تایید استریل بودن محیط کشت

د- شرایط انکوباسیون

ه- چگونگی بازرسی در زمان انکوباسیون و مرحله پر شدن در ظرف

و- عوامل موفقیت و عدم موفقیت مدیافیل

محیط کشت مصرفی در فرآیند تولید همسان قبل از انتقال در خطوط تولید و پر شدن باید استریل شود (۴، ۱) طراحی روش استریلیزاسیون محیط کشت با توجه به حجم آن، کنترل استریل شدن و انتقال در حالت استریل باید مشخص، برنامه ریزی و اعتبارسنجی شده باشد.

■ حجم و تعداد محصول مدیافیل

هر چه تعداد واحدهای تولید بیشتر بوده و اجزا سیستم تولید را بیشتر پوشش دهد، نتایج به دست آمده مطمئن تر خواهد بود. می توان به ازای یک تانک تهیه محلول از یک دستگاه پر کنی با ۴ قالب، تعداد 4×3000 عد محصول تولید و هر قالب را به طور مجزا اعتبارسنجی کرد. حداقل تعداد محصول ۳۰۰۰ واحد است.

حجم محصول پر شده در هر ظرف (واحد تولید) تا حد امکان باید مطابق با حجم حقیقی و عادی محصول باشد. در مورد محصولات با

ه- اعمال اعتبارسنجی فرآیند Qualification Process (PQ)

و سپس اقدام به انجام فرآیند تولید همسان شود تا اعتبار فرآیند آسپتیک برآورد گردد.

اعتبارسنجی فرآیند Process Qualification شامل مجموعه ای از IQ، OQ، EQ است.

در فرآیند تولید همسان کنترل های حین تولید معمولی از قبیل روش های ارزیابی دستگاهی، تنظیمات مکانیکی که امکانات تولید معمولی را فراهم می کنند، نمونه برداری ها و سایر ارزیابی ها باید به بهترین صورت انجام گیرد. عدم تطابق های مختلفی که در جریان تولید معمولی اتفاق می افتد و نیز شرایط بحرانی هر نقطه از سیستم تولید باید مشخص باشد و کنترل های موجود، تمامی آن ها را پوشش دهد (۵، ۶).

■ شرایط محیط کشت

انتخاب محیط کشت بر اساس شکل دارویی محصول، انتخابی بودن، شفافیت، غلظت و مناسب بودن استریلیزاسیون آن صورت می گیرد (۶). محیط کشت باید توانایی رشد طیف وسیعی از میکروارگانیسم ها را (که انتظار می رود در محیط کشت وجود داشته باشند) دارا باشد انجام آزمون کارآبی محیط کشت با غلظت مصرفی Growth Promotion test می تواند کیفیت محیط کشت را نشان دهد (۲). به علاوه، محیط کشت نباید با دستگاه ها و سیستم تولید، ناسازگاری داشته باشد و این امر باید با آزمایش عدم ممانعت از رشد میکروبی محیط کشت که ناشی از تماس آن با خطوط تولید

حجم زیاد مقدار محصول پر شده را می‌توان کاهش داد. این کاهش نباید آنقدر کم باشد که سطح داخلی ظرف را از خیس شدن با محیط کشت باز دارد (۲).

■ شرایط محیطی فرآیند تولید همسان

بلافاصله قبل از تولید همسان اندازه‌گیری تعداد ذرات سالن‌های تولید اندازه‌گیری می‌شود، تعداد میکروب هوا و سطوح تعداد میکروب لباس کارکنان و اپراتورهای تولید، کیفیت میکروبی تانک تهیه محلول، خطوط انتقال، فیلترهای محلول، ماشین‌های پر کنی نیز تعیین می‌گردد. این اندازه‌گیری‌ها در بررسی شرایط محیطی سالن‌های تولید موثرند (۴) و مقایسه این فراسنج‌ها با نتایج به دست آمده از مرحله خاتمه فرآیند همسان اعتبار سنجی محیطی را نیز فراهم می‌کند (۱، ۲).

در جریان تولید غالباً تعمیرات اتفاقی ماشین‌های پرکنی یا سایر دستگاه‌های تولید لازم می‌شود در جریان فرآیند تولید همسان نیز باید این نکته مد نظر بوده و عملاً نسبت به توقف دستگاه‌ها و تعویض قسمتی از قطعات آن اقدام گردد تا تاثیر شرایط بحرانی عملیات فنی و مهندسی بر روی تولید روزانه و عادی مشخص شود (۴).

■ استریل کردن

در فرآیند آسپتیک ضرورت استریل کردن مواد اولیه، مواد بسته‌بندی و محصول قبل از بسته‌بندی نهایی وجود دارد در صورتی که در تولید آسپتیک، محصول در ظروف نهایی

استریل می‌شود.

هر طریقی که جهت استریلیزاسیون به کار می‌رود باید اعتبارسنجی شده باشد به طوری که ثابت شود چنانچه میکروارگانیزم‌ها از طریق پرسنل یا فرآیندهای آلوده ساز به سیستم راه پیدا کنند فرآیند استریلیزاسیون قادر به نابودی یا حذف آن‌ها است (۲).

محصولاتی که در ظرف نهایی پلی اتیلن پر می‌شوند نیاز به استریل کردن حداکثر در ۱۰۸ درجه سانتی‌گراد از طریق استریلیزاسیون حرارتی دارند در چنین سیستم‌هایی باید پر کنی و بسته‌بندی ظرف اعتبارسنجی شود (۸). برای محصولاتی که در شرایط حالت دوم خطر بالا تولید می‌شوند و نیز محصولاتی که در ظرف نهایی مهر گردیده و به طریق حرارتی استریل می‌شوند استریلیزاسیون حرارتی باید اعتبارسنجی گردد (۲).

در اعتبارسنجی استریلیزاسیون حرارتی که توام با ارزیابی و تعیین فراسنج‌های زیر است:

- زمان استریل شدن
- درجه حرارت استریل شدن
- اندازه و جنس ماده مورد استریل
- بار دستگاه استریل‌کننده
- نحوه چیدمان مواد مورد استریل
- نقاط بحرانی دستگاه استریل‌کننده

با اندازه‌گیری ارزش‌های D ، Z و مقادیر IF ، F_0 و استفاده از کنترل‌های مثبت و منفی اثبات موارد زیر الزامی است:

- الف - دستگاه استریل‌کننده ظرفیت عملیاتی فراسنج‌های مورد نیاز را داراست.
- ب - دستگاه استریل‌کننده در شرایط بحرانی

درجه حرارت انکوباسیون ۳۵ - ۳۰ درجه سانتی گراد است که باید در طول زمان انکوباسیون ثابت نگهداشته و ارزیابی شده باشد (۳، ۲). انکوباسیون ممکن است در دو درجه حرارت متفاوت و متوالی انجام گیرد، ابتدا در ۳۵ - ۳۰ به مدت ۷ روز و سپس ۲۵ - ۲۰ به مدت ۷ روز دیگر (۱) و نیز ممکن است محصول تولیدی را به دو قسمت تقسیم نموده و نصف آن‌ها را در ۳۵ - ۳۰ و نصف دیگر در ۲۵ - ۲۰ انکوبه نمود (۴).

در جریان انکوباسیون استفاده از کنترل‌های مثبت و منفی ضروری است (۲).

■ خواندن نتایج

تمامی واحدهای پر شده (ظروف محصول مدیافیل) باید به طریق چشمی از نظر رشد میکروبی بررسی شوند، ممکن است نتایج در آخرین روز انکوباسیون (روز چهاردهم) (۶، ۳) و یا در فواصل زمانی مشخص مثل ۲۴، ۴۸، ۷۲ ساعت و ۱۴ روز بررسی گردد (۴). هر ظرف پس از چند بار سر و ته شدن و فروکش کردن حباب‌های هوا در آن از نظر وجود کدورت در مجاورت کنترل‌های مثبت و منفی بررسی می‌گردد.

می‌توان به طرق زیر نتایج را تایید نمود:

- الف- انجام آزمون استریلیتی محصول مدیافیل
 - ب- اندازه‌گیری کدورت محصول مدیافیل در هر ظرف
 - ج- اندازه‌گیری غلظت محیط کشت به روش‌های شیمیایی
- در هر مورد مشکوک روش‌های مذکور

نیز ظرفیت عملیاتی فراسنج‌های مورد نیاز را داراست.

ج- عملیات مورد نیاز به صورت چرخه‌های قابل تکرار در مورد محصول و نیز در فرآیند تولید همسان قابل اجراست.

د- فراسنج‌های تعیین شده برای اعتبار سنجی روزانه عملیات استریل کردن جهت تایید کلی عملیات استریل کفایت می‌کند (۲).

ه- سطح استریلیزاسیون تا $SAL=10^{-6}$ می‌رسد (Safty Assurance Level).

■ آزمون نشتی محصول مدیافیل

ظروف محصول تولید شده در فرآیند تولید همسان بعد از پر شدن و نیز بعد از استریلیزاسیون حرارتی از طریق کنترل چشمی یا آزمون فشار باید نسبت به نشتی آزمایش شوند و کلیه ظروف نشت دار باید دور ریخته شوند.

توصیه می‌گردد از تمامی روش‌هایی که به نحوی از حرارت به عنوان نشت یاب استفاده می‌کنند، نباید استفاده شود.

■ مسایل زیست محیطی مدیافیل

در دفع محلول محیط کشت استریل یا غیراستریل و ظروف مربوط به آن‌ها باید مسایل زیست محیطی مد نظر باشند و از آلودگی محیط زیست در اثر دور ریختن آن‌ها جداً پرهیز گردد.

■ انکوباسیون

پس از آزمون نشتی انکوباسیون محصول مدیافیل باید به مدت ۱۴ روز انجام گیرد.

به عنوان ابزاری مناسب قابل استفاده هستند.

■ بررسی نتایج

نتایج بررسی کدورت در ظروف نهایی پس از انکوباسیون نشان دهنده اعتبار سیستم تولید است. حد قابل قبول با درجه اطمینان ۹۵ درصد برابر ۰/۱ درصد یا یک در هزار است (۶ - ۱). در تمامی مواردی که نتایج مثبت رشد دیده می شود، تعیین هویت میکروارگانیسم ها و ردیابی حضور آن ها در محصول الزامی است. چنانچه تعداد ظروف آلوده بیشتر از ۰/۱ درصد تعداد ظروف مدیافیل تولیدی باشد، اعتبار سنجی مجدد مورد نیاز خواهد بود. در این صورت، انجام سه آزمون فرآیند تولید همسان الزامی خواهد بود (۳).

فرآیند تولید همسان هر سال دو بار (۶، ۳، ۲) یا سه بار (۷) باید تکرار شود و تعداد ظروف تولیدی باید معادل تعداد یک بیج تولیدی باشد (۶) که حداقل آن ۳۰۰۰ ظرف است (۷، ۲). چنانچه ماشین ها به طور ۲۴ ساعته کار می کنند به ازای هر نوبت کاری در هر سال ۳ بار باید تکرار شود (۳). حداقل اعتبار سنجی مورد نیاز

مطابق جدول زیر طراحی شده است (۲). انجام فرآیند تولید همسان در موارد زیر الزامی است و به سرعت باید انجام پذیرد:

الف - نوسازی در سیستم تولید

ب - نوسازی در دستگاه های تولید و وسایل

ج - تغییرات در کارکنان

د - نتایج غیر قابل قبول آنالیزهای ارزیابی محیطی

ه - عدم قابل قبول شدن آزمون استریلیتی

در تمامی موارد مذکور و نیز زمانی که نتایج منفی برای اعتبار سنجی سیستم تولید از طریق مدیافیل حاصل می شود، ماشین مورد نظر تا حل مشکل آن باید تحت بررسی باشد تا نتایج مثبت سه مدیافیل متوالی اعتبار آن را اثبات نماید (۳).

■ مستند سازی فرآیند تولید همسان

مجموعه ای از اطلاعات فرآیند تولید همسان باید تهیه و در اختیار مراجع قانونی که اجازه نظارت بر تولید محصول استریل را دارند، قرار داده شود. این مجموعه خلاصه ای از پروتکل

جدول اعتبار سنجی فرآیند اسپتیک

مورد اعتبار سنجی	حداقل اعتبار سنجی مورد نیاز در هر سال	
	خطر پایین	خطر بالا
کلی اصلی	اعتبار سنجی کارکنان ۳ بار مدیافیل متوالی بدون آلودگی	اعتبار سنجی فرآیند ۳ بار مدیافیل متوالی بدون آلودگی
اعتبار سنجی مجدد	۱ بار مدیافیل هر سه ماه یک بار بدون آلودگی	۱ بار مدیافیل سالانه بدون آلودگی
اعتبار سنجی مردود	۳ بار مدیافیل متوالی بدون آلودگی	۳ بار مدیافیل متوالی بدون آلودگی

به طور روزانه انجام می‌گیرد در زمینه‌های زیر تهیه شود:

□ توزیع مواد اولیه محصول ingredients Dispensing

□ کیفیت آب و منبع آن

□ نظافت، ضد عفونی، استریلیزاسیون تمامی دستگاه‌ها و نیز سرویس‌هایی که انجام می‌گیرد.

□ استریل کردن دستگاه‌ها، تانک‌های محلول و خطوط انتقال با بخار

□ آزمون تخریب فیلتر Filter integrity test
□ راه‌اندازی و خاموش و روشن کردن و کلیه تنظیمات دستگاه‌ها

□ فهرست ارزیابی کنترل حین تولید نظیر نشستی، حجم پر شده، ضخامت جدار ظرف و غیره

به عنوان PQ کامل Full process Qualification موارد زیر گزارش خواهند شد:

□ محیط کشت مصرفی

□ حجم پر شده

□ تعداد واحد (ظرف) های پر شده

□ تعداد نشستی‌های برگشتی

□ تعداد ظروف انکوباسیون

□ میکروارگانیزم‌هایی که به عنوان کنترل مثبت مورد استفاده قرار گرفته‌اند.

□ نتایج آزمون تخریب فیلترها

□ نتایج رشد یا عدم رشد در ظروف انکوبه شده محصول مدیافیل و تفسیر نتایج به دست آمده بر اساس نقاط بحرانی پروتکل

□ تایید رشد در ظروف کنترل مثبت

در اعتبار سنجی گذشته نگر Validation

اعتبارسنجی است که مراحل انجام عملیات را در هر دوره به صورت کلی نشان می‌دهد و علت اعتبارسنجی را بر اساس موارد زیر مشخص می‌کند (۳):

الف - امکانات بحث‌انگیز در تولید

ب - بررسی امکانات موجود بر اساس عوامل تولید

ج - هر گونه نوسازی یا بازسازی دستگاه‌ها

د - هر گونه تجدید نظر در پروتکل موجود بر اساس نتایج

مجموعه‌ای از مستندات به عنوان اعتبارسنجی اولیه Prevalidation که شامل موارد زیر است باید در دسترس باشند:

الف - شرح کاملی از ماشین‌های (FFS / BFS) و سیستم‌های ضمیمه آن‌ها بر اساس (اعتبارسنجی سیستم‌ها) (IQ) Procedures Installation Qualification تدوین و موفقیت‌آمیز بودن نصب دستگاه و کارکرد آن بر مبنای این که دستگاه و سیستم‌ها از آغاز بر اساس مشخصه‌های تعریف شده کار کرده‌اند و کار آن‌ها تایید گردیده است.

ب - نصب دستگاه و کارکرد آن بر مبنای این که دستگاه و سیستم‌ها از آغاز بر اساس مشخصه‌های تعریف شده کار کرده‌اند و کار آن‌ها تایید گردیده است.

ج - استانداردهای محیطی طراحی شده برای هر مرحله از فرآیند تولید تایید شده و مطابقت استانداردهای هر محیط کنترل گردیده با استانداردهای موجود اثبات شود.

د - در راستای اعتبارسنجی فرآیند (PQ) خلاصه‌ای از روش عمل‌ها و کنترل‌هایی که

که در هر مرحله باید به دست آمده و ثبت گردد. نتایج باید توانایی‌های سیستم از قبیل برنامه نگهداری maintenance طراحی شده برای ماشین‌های BFS و دستگاه‌های ضمایم آن‌ها، تمامی فرآیندهای ارزیابی شده و روش‌های کنترل مورد نیاز روزانه را در شرایط اعتبارسنجی مشخص کرده و آن‌ها را پوشش دهد. برنامه فرآیند تولید همسان به وسیله یک سیستم اجرایی با دستورالعمل‌های مشخص که از پروتکل اعتبارسنجی نشأت گرفته‌اند، انجام گرفته و رئیس دپارتمان کنترل کیفیت اجرای برنامه و نتایج به دست آمده را تایید می‌نماید.

Retrospective وقتی که از فرآیند تولید همسان استفاده می‌شود کلیه آنالیزهای بچ، ارزیابی شرایط فرآیند از قبیل نتایج کنترل‌های حین تولید باید با مستندات تولید روزانه مطابقت داشته باشند و نیز در شرایط تولید معمولی و شرایط فرآیند تولید همسان نظیر زمان کالیبراسیون یا روش نگهداری سیستم تعادل لازم برقرار باشد. عدم مطابقت فرآیند همسان با تولید روزانه و اختلافات به وجود آمده باید مشخص شده، ارزیابی گردیده و در دسترس باشند.

نتایج به دست آمده از فرآیند تولید همسان منعکس کننده مطابقت نتایج با اهداف پروتکل است

زیرنویس‌ها

نمایشگرها، کنترل‌های بین دو بار بررسی در هر یک از سیستم‌ها و تجهیزات یا دستگاه‌ها است، OQ دارای Sop عملکرد، نگهداری، کالیبراسیون و اطلاعات لازم برای اپراتورها است (۱، ۲).

IQ: نشان دهنده مشخصات، مدل، شماره شناسنامه، محل اتصالات و ایمنی هر قطعه از تجهیزات است.

EQ: نشان دهنده مشخصات، مدل، شماره شناسنامه، محل اتصالات و ایمنی دستگاه است.

OQ: شامل کنترل عملکرد، نقاط هشدار دهنده کلیدها،

منابع

1. WHO Expert Committee on Specification for Pharmaceutical Preparation, WHO, 2003.
2. USP, Pharmacopeia 26, NF 21, 2003.
3. Health Canada, Health products and food branch inspection guide, Process Validation, form - fill - seal for drugs, 2001.
4. D.H.Shah, SOP Guide lines, Business Horizons, Phar, Pub 1999; PP: 164-5, 143-5.
5. Hand book of Pharmaceutical Genetic Development, Sterile Injection, Volum XX, Part two, Inter - Pharma Swiss, 2004; PP: 251-254.
6. European Commission, EC Guide to GMP, Revision to Annex I, 2003.
7. R.M.Barid, N.A.Hodges, S.T.Denyer, Hand book of Microbiological Quality Control, Pharmaceutical and Medical Devices, Taylor & Francis Pub, 2001; PP: 42-142.
8. TECH - INFO / plastic, 003, 22, 2002.