

# ضروریات معب‌سازی فرآیند تولید مواد موثره دارویی (APIs) بیولوژیک

ترجمه: دکتر لاله شریف

## ■ مقدمه

معب‌سازی فرآیند تولید مواد موثره دارویی هنوز یکی از چالش برانگیزترین موضوع‌ها هم برای صنعت داروسازی و هم برای مراجع ناظر (Regulatory authorities) می‌باشد. مراجع ناظر به خصوص FDA و EMEA، انتظار دارند که فرآیند تولید، نظافت، روش‌های آنالیز، سیستم‌های کامپیوتری و ابزاری که بر کیفیت محصول و خلوص آن اثرگذار هستند، معتبر باشند. تجهیزات و امکاناتی که در رابطه با تولید و آزمون APIs به کار می‌روند، باید واجد شرایط لازم باشند. اصول معب‌سازی از توسعه تا تولید نهایی کاربرد دارند. معمولاً معب‌سازی فرآیند برای محصولات جدید، باید در زمان ورود به بازار کامل شده باشد.

ولی برای داروهای بیولوژیک ثبت گردیده در مرکز تحقیقات و ارزیابی داروهای بیولوژیک (CBER) FDA انتظار دارد که معب‌سازی فرآیند قبل از واگذاری پروانه کامل شود.

## ■ تعریف معب‌سازی فرآیند

تعریف کلاسیک معب‌سازی فرآیند در دستورالعمل FDA ارایه شده: «معب‌سازی فرآیند به معنی ایجاد مستندات است که حد بالایی از اطمینان را به وجود می‌آورد تا یک فرآیند به طور مداوم مطابق با مشخصات و خصوصیات کیفی از قبل تعیین شده باشد.» در CH، دستورالعمل Q7A، «GMP for APIs» که به عنوان نسخه نهایی در نوامبر ۲۰۰۰ انتشار یافته

این تعریف از معتبرسازی فرآیند تغییر مختصری به شرح زیر یافته است (مورد 12.40):  
«معتبرسازی فرآیند شواهد مکتوبی هستند که بیان می‌دارند فرآیند صورت پذیرفته در محدوده پارامترهای معین، به منظور تولید یک ماده بینابینی یا API به طور موثر و تکرار پذیر مطابق با مشخصات و خصوصیات کیفی از پیش تعیین شده انجام می‌گیرد.»

### ■ روش‌های معتبرسازی فرآیند تولید مواد موثره دارویی بیوتکنولوژیک

یک روش منطقی برای کنترل فرآیند ساخت API بیولوژیک، کنترل GMP کلیه مراحل از مرحله تشکیل و نگهداری ذخیره‌های سلولی اصلی یا مورد استفاده و همچنین معتبرسازی مراحل تخمیر جداسازی و خالص‌سازی می‌باشد که برای کیفیت و خلوص API اهمیت دارند. این مراحل بحرانی نباید محدود به مراحل پایانی فرآیند باشند، بلکه همچنین باید مرحله‌ای را شامل شوند که می‌توانند ناخالصی‌ها و آلاینده‌ها را به سیستم اضافه و یا حذف کنند و یا تغییری در پارامترهای فیزیکی API ایجاد نمایند. این روش همچنین جهت اثبات این که یک مرحله خاصی برای فرآیند ساخت بحرانی نیست، به مدارکی (Data) نیاز دارد.

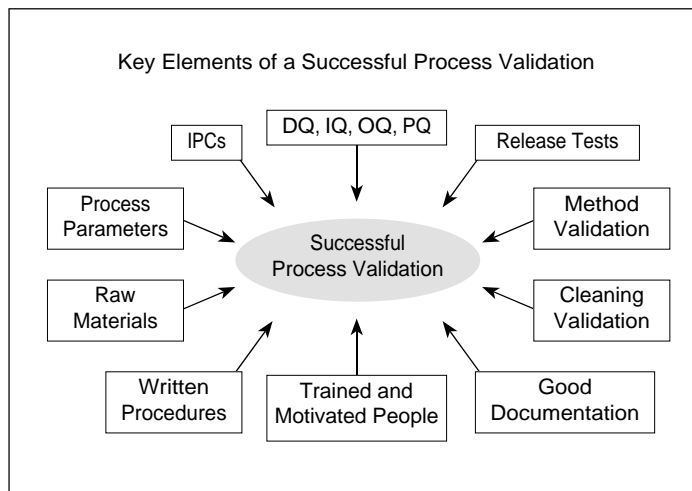
اصول کلی فرآیند معتبرسازی در شکل (۱) نشان داده شده‌اند.

قبل از شروع مراحل معتبرسازی فرآیند تجهیزات و امکانات باید احراز کیفیت شوند و سیستم تسهیلات (Utility system) مانند آب و هوا باید معتبرسازی شوند. این احراز کیفیت‌ها شامل صلاحیت طراحی (IQ)، صلاحیت نصب و راه‌اندازی (DQ)، صلاحیت کارکرد (OQ) و صلاحیت کارایی (PQ) همان‌گونه که در ICH، دستورالعمل Q7A تعریف شده می‌باشند. معتبرسازی‌های موفق به طور معمول DQ و IQ و OQ و PQ را پوشش می‌دهند. برای امکانات و تجهیزات جدید، DQ اولین عنصر احراز کیفیت می‌باشد و بر طبق ICH دستورالعمل Q7A برای معتبرسازی آینده‌نگر (Prospective qualification) درخواست می‌شود. DQ یک معتبرسازی مستند است که حاکی از مناسب بودن طرح پیشنهادی امکانات یا تجهیزات برای هدف مورد نظر می‌باشد.

DQ شامل خلاصه‌ای از الزامات خاص برای طراحی، مشخصات ساختمان و عملکرد تجهیزات می‌باشد که مطابقت آن را با نیاز مصرف‌کننده و مشخصات عملکردی تضمین می‌کند. سایر عناصر کلیدی برای یک معتبرسازی فرآیند موفق در شکل (۲) ارائه شده‌اند.

- کلیه مراحل ساخت از مرحله به کارگیری ذخیره‌های سلولی اصلی و مورد استفاده باید کنترل شوند.
- افزایش کنترل‌ها هر چه که فرآیند براساس پیشرفت فرآیند به سمت مراحل جداسازی و خالص‌سازی نهایی.
- معتبرسازی کلیه مرحله‌ای که برای خلوص و کیفیت API نهایی با اهمیت تلقی می‌شوند.

شکل ۱ - اصول کلی معتبرسازی فرآیند تولید API



شکل ۲ - عناصر کلیدی برای یک معتبرسازی فرآیند موفق

حین تولید و محصول می‌توان تطابق هر سری ساخت را با مشخصات مورد نظر و خصوصیات کیفی اثبات کرد. زمانی که سایر سری‌های ساخت با همین شرایط تولید شدند، معتبرسازی فرآیند تکمیل می‌گردد.

■ معتبرسازی گذشته نگر فقط برای APIs موجود که قبلاً معتبرسازی نشده‌اند و تغییر چشم‌گیری در مواد خام، تجهیزات، سیستم‌ها، تسهیلات یا خود فرآیند تولید صورت نگرفته، قابل قبول می‌باشد. بر طبق ICH دستورالعمل Q7A این روش در جایی به کار می‌رود که:

■ ویژگی‌های کیفی بحرانی و پارامترهای فرآیند بحرانی شناسایی شده باشند.

■ کنترل‌های حین تولید مناسب و معیارهای قابل قبول آن‌ها موجود باشد.

■ نقایص محصول / فرآیند که بتوان به عواملی غیر از خطای اپراتور و یا دستگاه نسبت داد (که البته

سه روش خاص معتبرسازی فرآیند بسته به کارایی آن وجود دارد.

■ معتبرسازی آینده‌نگر

■ معتبرسازی هم‌زمان

■ معتبرسازی بازنگرانه یا گذشته‌نگر

■ معتبرسازی آینده‌نگر برترین روش است و باید در فرآیند تمام APIs جدید و بعد از اعمال تغییرات عمده در APIs قدیمی نیز به کار رود. در این روش سه سری ساخت متوالی با نتایج حاصل در محدوده قابل قبول به عنوان معتبرسازی فرآیند پذیرفته می‌شوند.

■ معتبرسازی هم‌زمان می‌تواند در مواردی که یک یا تعدادی سری ساخت به منظور فروش تولید می‌شوند، به کار می‌رود. تصمیم برای انجام معتبرسازی هم‌زمان باید توسط واحد کیفیت توجیه، مستندسازی و تایید گردد. در این روش با به دست آوردن Data از طریق ارزیابی و آزمون‌های

فرآیند تغییر می‌کنند. بنابراین، سیستم کنترل تغییرات باید تاثیر آن‌ها را بر کیفیت API و خلوص آن ارزیابی کند.

تغییرات باید مستندسازی و تایید شوند و لزوم معتبرسازی مجدد بررسی گردد. از نظر مراجع ناظر الزامی به معتبرسازی مجدد فرآیند در بازه زمانی مشخص وجود ندارد ولی تسهیلات، سیستم‌ها تجهیزات و فرآیندها به طور منظم ارزیابی می‌شوند تا صحت عملکردشان بررسی گردد.

#### ■ اسناد و مدارک معتبرسازی

خط مشی کلی سازمان، اهداف و روش‌های معتبرسازی باید در یک طرح جامع معتبرسازی (VMS) خاص شرح داده شود. این نقشه کلی باید حداقل شامل موضوعات زیر باشد:

■ خط مشی کلی سازمان در رابطه با معتبرسازی

به متناسب بودن دستگاه مربوط نباشد)، چشم‌گیر نباشند.

■ پروفایل ناخالصی برای API موجود باشد. سری ساخت‌هایی که برای این روش معتبرسازی انتخاب می‌شوند، باید نماینده تمام سری‌های ساخت تولید شده، شامل سری‌های ساختی که با خصوصیات مد نظر تطابق نداشته‌اند، نیز باشند. مقدار کافی از سری‌های ساخت (به طور طبیعی ۳۰-۱۰) باید در نظر گرفته شوند تا ثبات فرآیند را ثابت کنند.

#### ■ کنترل تغییرات و معتبرسازی مجدد

به لحاظ نظری، عملیات معتبرسازی فقط یک بار برای هر فرآیند لازم انجام می‌گیرد. گرچه در عمل، فرآیند به ندرت پایا می‌ماند. اجزا (مواد خام مواد بینابینی، مواد بسته‌بندی)، تجهیزات و محیط

■ مفاد اصلی پروتکل معتبرسازی

■ دامنه کاربرد و هدف

■ مسؤلیت‌ها

■ منطق و استراتژی معتبرسازی

■ شرح مختصری از فرآیند

■ مشخص کردن مراحل بحرانی فرآیند

■ محدوده قابل قبول

■ پایش متغیرها و مشخص کردن مواردی که باید نمونه‌برداری شوند

■ برنامه زمانی

■ جزییات روش‌های ثبت بررسی نتایج

شکل ۳ - محتوای اصلی پروتکل معتبرسازی

محتوای مطالب پروتکل معتبرسازی بستگی به پیچیدگی فرآیند دارد. مفاد اصلی آن در شکل (۳) آمده‌اند.

سری‌های ساخت مورد استفاده در معتبرسازی باید به صورت جامع با رفرانس دهی به پروتکل در گزارش معتبرسازی ثبت شوند. خلاصه دقیقی از نتایج به دست آمده از آزمون‌های حین تولید و نهایی و تفسیر تمام انحرافات مشاهده شده باید منجر به تایید معتبر بودن فرآیند گردد. هر انحرافی از پروتکل معتبرسازی باید ثبت شده و به طور منطقی توجیه گردد.

در صورت شکست معتبرسازی، دلیل شکست باید بررسی شود و نتایج بر طرف کردن آن در گزارش ثبت گردد.

تا زمانی که گزارش معتبرسازی تایید شده در دست نباشد، معتبرسازی نباید نهایی در نظر گرفته شود.

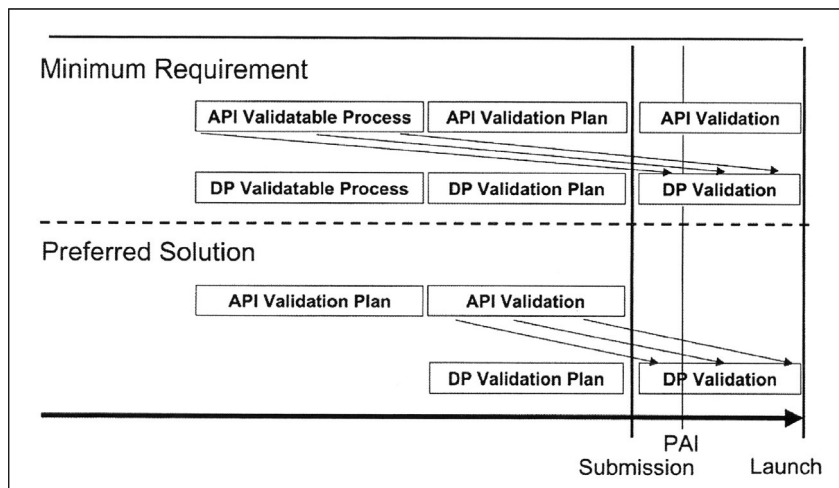
■ ساختار سازمانی و نقش هر یک از مدیران در معتبرسازی فرآیند

■ تسهیلات، تجهیزات، سیستم‌ها و فرآیندهایی که باید معتبرسازی یا احراز کیفیت شوند.

■ برنامه‌ها و نقشه‌ها برای عملیات معتبرسازی  
 ■ روش‌های معتبرسازی برای محصولات مختلف شامل فهرست مستندات برای پروتکل و گزارش‌ها  
 ■ الزامات معتبرسازی مجدد نسبت به زمان یا تغییرات

■ تعریف اصطلاحات به کار برده شده در VMS در پروژه‌های بزرگ‌تر می‌توان برای هر بخش VMS جداگانه ایجاد کرد.

معتبرسازی فرآیند نباید تا زمان آماده شدن پروتکل معتبرسازی به صورت کتبی، انجام گیرد. این پروتکل مشخص می‌کند چگونه معتبرسازی برای هر فرآیند صورت پذیرد و باید قبل از احراز توسط واحد کنترل کیفیت بازبینی و تایید شود.



شکل ۴ - مسیر معتبرسازی برای APIs و DPs

تولید دارد. در مقایسه با سایر APIs تعداد سیستم معتبرسازی فرآیند برای APIs بیوتک باید طی فرآیند طراحی و توسعه و Scale-up بیشتر باشد و بنابراین، در جدول زمانی زودتر انجام می‌گیرند. اصول کلی کنترل فرآیند APIs بیولوژیک در شکل (۵) آمده‌اند.

قبل از شروع معتبرسازی فرآیند تولید APIs بیولوژیک، احراز کیفیت امکانات، تجهیزات و سیستم تسهیلات از جنبه میکروبیولوژیکی باید انجام گیرد. عناصر وابسته به فرآیند معتبرسازی مانند مناطق کنترل شده، سیستم فیلترها روش‌های استریلیزاسیون، معتبرسازی نظافت شامل زمان قبل و بعد از نظافت و استریلیزاسیون پایداری مواد بینابینی و معتبرسازی کامپیوتر باید به طور کامل ثبت شوند. تمرکز اصلی برنامه معتبرسازی فرآیند، اثبات موارد زیر می‌باشد.

- حذف سلول‌های میزبان و سایر ناخالصی‌های مرتبط با فرآیند.
  - حذف و کنترل ناخالصی‌های مرتبط با محصول.
  - ثبات کیفیت و خلوص محصول
  - ثبات بازده فرآیند
  - اجتناب از آلودگی
- موارد شرح داده شده در ذیل، از اهمیت بیشتری در معتبرسازی فرآیند تولید APIs بیولوژیک برخوردار هستند.

#### ■ ناخالصی‌های مرتبط با فرآیند

این ناخالصی‌ها ناشی از فرآیند تولید مثل سوبستراهای سلولی (پروتئین‌های سلول میزبان DNA سلول میزبان)، محیط کشت سلول (الفاکننده‌ها، آنتی‌بیوتیک‌ها، ترکیبات بینابینی) و

یک نمای کلی از جدول زمان بندی برای APIs و فرآورده‌های دارویی (DPS) در ارتباط با ثبت قانونی و ورود به بازار در شکل (۴) آمده است. همان طور که قبلاً اشاره شد، معتبرسازی فرآیند تولید داروهای بیولوژیک باید قبل از ثبت در CBER کامل گردد.

#### ■ ضروریات خاص برای معتبرسازی فرآیند

گرچه اصول و روش‌های معتبرسازی یکسانی برای همه APIs به کار می‌روند، در مورد APIs بیولوژیک تفاوت‌هایی وجود دارد.

اصطلاح فرآیند بیوتک اشاره به کاربرد ارگانسیم‌ها یا سلول‌هایی دارد که توسط فناوری DNA نو ترکیب، هیبریدوما (cell clone) یا سایر فناوری‌ها مشابه جهت تولید APIs تولید و یا تغییر داده شده‌اند. APIs به طور طبیعی دارای وزن مولکولی بالا می‌باشند مثل پروتئین‌ها یا پلی‌پپتیدها. تولید آن‌ها شامل فرآیند بیولوژیک مانند کشت سلول‌ها، جدا و خالص‌سازی مواد از ارگانسیم‌ها می‌باشد. مواد مورد استفاده (محیط یا ترکیبات بازی) ممکن است باعث آلودگی میکروبی شوند. بنابراین، کنترل bioburden، آلودگی میکروبی و آلودگی‌های ویروسی طی فرآیند تولید ضروری است. به علاوه، کنترل مناسب تجهیزات و سیستم تسهیلات (آب، هوا، نیتروژن و بخار) و محیط میکروبیولوژیکی جهت به حداقل رساندن خطر آلودگی ضروری است. استریلیزاسیون تجهیزات باید عمیقاً و به طور کامل در معتبرسازی فرآیند تولید APIs بیوتک رعایت شود. محدوده قابل قبول برای کنترل محیطی و تناوب پایش‌ها بستگی به شرایط تولید (contained, close, open) و مرحله

- اصول کلی کنترل فرآیند تولید API بیولوژیک
- ایجاد و نگهداری صحیح ذخیره‌های سلولی اصلی و مورد استفاده
- تلقیح و تکثیر کنترل شده در محیط کشت
- تعیین متغیرها و مراحل بحرانی در طی فرماتاسیون
- پایش فرآیند رشد سلولی
- مراحل برداشت و خالص‌سازی محصول در جهت حذف سلول‌ها یا اجزای سلولی در زمان حذف آلودگی‌ها
- پایش میزان bioburden و اندوتوکسین‌ها در صورت نیاز
- مراحل حذف و غیرفعال‌سازی ویروس‌ها در صورت لزوم

#### شکل ۵ - اصول کلی کنترل فرآیند تولید API بیولوژیک

باید به طور جدی اجتناب کرده و به خوبی توسط محدوده‌های قابل قبول حین تولید و یا اضافه کردن محدوده‌هایی به خصوصیات APIs کنترل شوند.

#### ■ حذف ویروسی

مراحل حذف و غیرفعال‌سازی ویروس‌ها، مرحله بحرانی در بعضی فرآیندهای تولید بیوتک می‌باشد و باید در صورت لزوم در فرآیند معتبرسازی گنجانده شوند. همچنین، باید پارامترها و متغیرهای بحرانی فرآیند در اسرع وقت شناخته و تعریف شوند. در اصل، تمام مراحل در فرآیند تخمیر و خالص‌سازی می‌تواند بحرانی در نظر گرفته شود ولی از آنجایی که یک فرآیند بیوتک شامل صدها متغیر است که همگی مهم هستند، شناسایی متغیرهای بحرانی ضروری می‌باشد و در معتبرسازی فرآیند باید ذکر شوند.

یک برنامه مناسب جهت کنترل تغییرات و معتبرسازی مجدد باید در مورد محصولات بیوتک به کار رود تا محصول در شرایط معتبر و کنترل

یا Downstream Processing (عوامل اکسید یا احیا کننده، سیانوزن بروماید، گوانیدین، نمک‌های غیر آلی و مواد عبور کننده از صافی‌ها) می‌باشند.

#### ■ ناخالصی‌های مرتبط با محصول

در جریان تولید یا نگهداری، مولکول‌هایی مانند پیش‌سازها و مواد حاصل از تخریب این‌ها ایجاد می‌شوند که به طور طبیعی به وجود می‌آیند که خواص محصول مورد نظر از نظر فعالیت اثربخشی و ایمنی را ندارند. میزان قابل قبول این ناخالصی‌ها بر اساس داده‌های به دست آمده از سری ساخت‌هایی است که در مطالعات بالینی و پاراکلینیکی به عنوان سری ساخت‌های مورد تایید در نظر گرفته شده‌اند.

#### ■ آلاینده‌ها

آلاینده‌ها شامل کلیه مواد جانبی‌ای می‌باشند که قرار نبوده به عنوان قسمتی از فرآیند تولید باشند مانند مواد شیمیایی و بیوشیمیایی (مثل پروتئازهای میکروبی) و یا گونه‌های میکروبی. از آلاینده‌ها

کارشناس دارویی FDA اشاره به این موضوع دارد که انجام معتبرسازی فرآیند یک حرفه خوب به حساب می‌آید.  
«در معتبرسازی فرآیند به عقل سلیم زیادی نیاز است و باید از فرآیندی که برای ساخت محصول به کار می‌رود به طور کامل سر در آورد.»

منبع

Kirrstetter R. Requirements for process Validation of Biotech active pharmaceutical Ingredients (APIs). Pharmaceut Eng 2002; 22: 1-5.

شده باقی بماند.  
اهمیت معتبرسازی فرآیند یک الزام اساسی cGMP است و باید برای محصول وارد شده به بازار موجود باشد. تولیدکننده دارویی باید ارزیابی کند که کدام فرآیند معتبرسازی لازم است تا اثبات کند که جنبه‌های بحرانی عملیات تولید تحت کنترل هستند. وقتی فرآیندها معتبرسازی شوند محصولات چندین بار تحت شرایط کنترل شده تولید می‌گردند که ثبات عملیات را در طول زمان ضمانت می‌کند.

یک جمله از کلمن (Robert C. coleman)





This document was created with Win2PDF available at <http://www.daneprairie.com>.  
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.