# معتبرســـازی فرآیند تولید فرآورده‌های دارویی

**دکتر رسول دیناروند، دکتر معصومه کنعانی**
سازمان غذا و دارو ـ وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

**■ مقدمه**

هدف از تدوین این راهنما، تشریح و تفهیم مفهوم معتبرســازی و کمک به ایجاد برنامه معتبرسازی و طبقه‌بندی اولویت‌هــا در هنگام اجرای عملیات معتبرسازی می‌باشــد. در یک عملیات معتبر شده که درجه بالایی از تضمین کیفیت را تأمین می‌کند بچ‌های یکســانی که دارای ویژگی‌های مورد نیاز می‌باشــند، تولید خواهند شد. این سری ساخت‌ها می‌تواننــد به راحتــی تأییدیه رســمی را دریافت نمایند. معتبرســازی فرآینــد را می‌توان به صورت مــدرک مســتند شــده‌ای تعریف نمود که نشــان می‌دهد فرآیند ـ در حال اجرا با پارامترهای ثابت ـ قادر اســت به صورت کارآمد و تکرارپذیر، فرآورده دارویــی را تولید نماید که خصوصیات و کیفیت از پیــش تعیین شــده را دارا باشــند. گرچه نمی‌توان تصور نمود تمامی فرآیندها در صنعت داروســازی در سراســر دنیا، در مرحله توســعه به‌طور کامل و مناســبی معتبرسازی شده باشــند. در این مبحث معتبرســازی به عنوان فعالیتی که از مرحله توسعه آغاز شــده و تا مرحله تولید واقعی ادامه دارد، مورد بحث و بررســی قرار می‌گیرد. در حقیقت، در طول دوره توسعه، فرآیندهای بحرانی و مراحل مختلف عملیات شناسایی می‌شوند. برای این‌که معتبرسازی به بهترین روش ممکن انجام گیرد، نیاز به همکاری و هماهنگی بین بخش‌های توسعه، تولید، مهندسی تضمین کیفیت و کنترل می‌باشــد. ممیزی پیوسته فرآینــد (Continuous process verification) به عنــوان یک جایگزیــن برای معتبرســازی فرآیند برپایه پایش پیوسته کارآیی فرآیند ساخت، معرفی گردیده است. این رویکرد بر مبنای دانش به دست

آمده از فاز تحقیق و توسعه یک محصول و فرآیند / یا تجربه‌های پیشین تولید استوار است. ممیزی پیوسته فرآیند (CPV) ممکن است برای هر دو شیوه مرسوم و پیشرفته توسعه دارویی کاربردی باشد. ممیزی پیوسته فرآیند (CPV) می‌تواند از پایش و یا کنترل‌های گسترده in-line، on-line و at-line استفاده کرده و فرآیند را ارزیابی نماید. انتظار می‌رود این راهنما بتواند تمامی عوامل بحرانی در زمینه فرآیند ساخت محصولات دارویی برای مصارف انسانی را که در پرونده ارسالی به اداره نظارتی الصاق می‌شود، پوشش دهد. واژه فرآیندهای بحرانی در این مستند به معنی مرحله‌ای از عملیات تولید می‌باشد که نیاز به توجه ویژه و خاص دارد (مانند مرحله استریلیزاسیون). معتبرسازی فرآیند رویدادی نیست که تنها یک‌بار انجام گیرد، بلکه در کلیه مراحل چرخه عمر فرآورده دارویی مورد استفاده قرار می‌گیرد، یعنی مرحله توسعه یا ایجاد محصول و فرآیند را با معتبرسازی فرآیندهای تجاری ساخت و نگهداری فرآیند در وضعیت کنترل شده طی تولید تجاری معمول آن فرآورده با یکدیگر مرتبط می‌سازد. این مستند اطلاعات و داده‌ها لازم برای معتبرسازی فرآیند تولید اشکال دارویی شیمیایی انسانی را در اختیار قرار می‌دهد. اصولی کلی این مستند برای مواد موثره نیز به کار برده می‌شود، هر چند ضروری نیست اطلاعات معتبرسازی فرآیند تولید مواد موثره غیر استریل در پرونده دارو موجود باشد. اصول شرح داده شده در این مستند برای فرآورده‌های بیولوژیک نیز مورد استفاده قرار می‌گیرد اما باید توجه نمود که با توجه به تغییرپذیری و پیچیدگی خاص مواد بیولوژیک، موارد باید تک به تک بررسی شوند. انتظار می‌رود اطلاعات وداده‌های خواسته شده در این مستند در زمان ارسال پرونده جهت ثبت در سیستم قانون‌گذاری، موجود باشد. این مستند چگونگی معتبرسازی فرآیند را در مرحله دوم چرخه زندگی دارو شرح می‌دهد. برای مرحله اول چرخه زندگی (طراحی فرآیند) به راهنمای توسعه و ایجاد دارو (ICH Q8R2/ EMEA/CVMP/315/98) وبرای مرحله سوم (تایید فرآیند جاری) باید به پیوست ۱۵ راهنمای GMP EU مراجعه کرد.

## ■ ملاحظات کلی

صرف نظر از این که محصول دارویی توسط روش مرسوم یا پیشرفته ایجاد شده است، فرآیند تولید آن باید قبل از این‌که محصول وارد بازار گردد معتبرسازی شود. در شرایط استثنایی معتبرسازی همزمان ممکن است قابل قبول باشد. براساس زمان اجرای عملیات معتبرسازی در ارتباط با تولید، می‌توان آن‌را به انواع آینده‌نگر، همزمان گذشته‌نگر و معتبرسازی مجدد تقسیم‌بندی نمود. سطوح معتبرسازی و احراز کیفیت با توجه به نوع محصول و حساسیت آن تعیین می‌گردند.

معتبرسازی آینده‌نگر (Prospective Validation) در فرآیندهای جدید یا فرآیندهایی که به‌طور اساسی اصلاح شده‌اند، به کار می‌رود. این عملیات در طول فرآیند توسعه اجرا می‌گردد و ایجاد خطرات احتمالی در فرآیند تولید را مورد بررسی قرار می‌دهد. هر فاز اصلی به مراحل جزیی‌تر جهت بررسی دقیق‌تر تقسیم می‌شوند و سپس اطلاعات جمع‌آوری شده با تجارب قبلی مقایسه و مورد ارزیابی قرار می‌گیرند

تا وضعیت‌های بحرانی و ویژه مشخص و شناسایی گردند. در مواقعی که وضعیت‌های بحرانی شناسایی می‌شـوند، نوع مخاطره ارزیابی گردیده و دلایل و عوامل بالقوه آن از لحاظ میزان و احتمال ایجاد مورد تحقیق و بررسی قرار می‌گیرند. طرح‌های آزمایشی تدوین شده و اولویت‌ها طبقه‌بندی می‌گردند. سپس آزمون روی بچ‌های آزمایشـگاهی یا نیمه صنعتی اجرا شده و مورد بررسی قرار گرفته و در انتها یک ارزیابـی کلی و سراسـری از نتایج به عمل خواهد آمد. چنانچه نتایج حاصل قابل قبول باشـند (مانند کیفیـت دارو، مراحل اصلـی، محدوده‌های کنترل آزمایش‌هـای حیـن فرآیند)، فرآینـد نیز مطلوب خواهد بود فرآیندهای نامناسـب و غیر قابل قبول باید اصلاح و بهینه گردند تا با اجرای معتبرسـازی مطلـوب بودن آن‌ها اثبات گـردد. اجرای این نوع از معتبرسـازی بـه دلیل محدود نمـودن احتمال خطاهای رایـج در مقیاس تولیـد واقعی ضروری می‌باشـد. اطلاعات حاصل از بچ‌های تولیدی باید از یکنواختی مطلوب برخوردار باشند. دفعات اجرای فرآیند به پیچیدگی و میزان تغییر اعمال شـده در فرآیند بسـتگی دارد. هر چند اجرای موفق سه بچ تولیدی جهت معتبربودن فرآیند کافی است، با این حال در برخی مواقع اجرای فرآیند بیش از سه شماره سـری ساخت لازم است (نظیر فرآیندهای پیچیده تولیـد محصول یا فرآیندهایی که دارای زمان‌های تکمیلـی طولانی هسـتند.) در صورتی‌که یک بچ تولیدی در عملیات معتبرسـازی بنا به دلایلی که به فرآیند مربوط نمی‌شـود (مانند قطع برق یا ایراد دسـتگاهی) دچار مشکل شـود باید از فرآیندهای معتبرسـازی خارج شـده و بچ دیگری به جای آن جهت معتبرسازی جایگزین شود. معتبر نمودن هر فرآیند در فاز توسـعه این اطمینان را ایجاد خواهد کرد که عملیات، مواد و ماشین‌آلات اختصاصی مورد اسـتفاده در فرآیند موجب ایجاد محصول نهایی با بازده حداکثر و رعایت الزامات کنترل کیفی خواهد شـد. معتبرسـازی همزمان در جریـان یک تولید عادی انجام می‌گیـرد. این روش زمانی اثر بخش می‌باشـد، که نتایج حاصل از فاز توسعه منتهی به درک مناسـب از اصول و بنیان‌های فرآیند شـود. سه سری سـاخت اولیه از فرآیند تولید واقعی باید به‌طور جامع و کامل (تاحد امکان) مورد بررسـی و آنالیز قرار گیرند. ماهیت و خصوصیات کنترل‌های حیـن تولید و آزمایش‌های نهایـی بر پایه ارزیابی نتایج حاصل از بررسی‌های مذکور به دست می‌آید معتبرسازی همزمان به همراه انجام آنالیزهایی مانند آزمون پایداری و بررسی وضعیت‌های بحرانی منجر به تولید محصولی خواهد شـد که در سراسر مدت زمان مصرف آن از کیفیت مناسبی برخوردار خواهد بود. این نوع معتبرسازی عموماً برای داروهایی که دارای تولید محدود می‌باشند یا داروهای Oprhan اجرا می‌گردد. معتبرسـازی گذشته‌نگر را می‌توان بـرای فرآیندهـای کاملاً ثبت شـده‌ای که بدون تغییرات قابـل ملاحظه مؤثر بر خصوصیات کیفی محصول مورد استفاده قرار می‌گیرند، به کار برد. این عملیات براساس تجربه قبلی تولید صورت می‌گیرد بـا این فرض که ترکیب مواد، روش‌ها و ماشـین آلات، سیستم‌ها و تسهیلات تغییر نیافته‌اند. سپس نتایج آزمایش‌های حین تولید و آزمون کنترل نهایی ارزیابی می‌شـوند و نواقص و مشکلات ثبت شده در تولید مورد آنالیز و بررسی قرار می‌گیرند تا بدین

وسیله پارامترهای محدود کننده عملیات مشخص شوند. معتبرسازی گذشته‌نگر ظاهراً به تنهایی معیاری برای تضمین کیفیت به شمار نمی‌رود و هرگز نباید آن‌را برای محصولات یا فرآیندهای جدید به کار برد. بنا بر مقتضیات یا شرایط ویژه می‌توان از این نوع معتبرسازی استفاده شود، نظیر زمانی‌که الزامات معتبرسازی برای نخستین بار در کارخانه‌ای مطرح می‌شوند، معتبرسازی گذشته‌نگر می‌تواند در تعیین اولویت جهت تدوین برنامه معتبرسازی مناسب، سودمند باشد. مثبت بودن نتایج معتبرسازی گذشته‌نگر نشانگر آن است که فرآیند نیاز به توجه فوری نداشته و می‌توان آن‌را طبق برنامه‌ریزی عادی معتبر نمود. این نوع معتبرسازی را نمی‌توان برای فرآورده‌های استریل به کار برد (به پیوست ۱۵ راهنمای EUGMP مراجعه شود). بنابراین معتبرسازی فرآیند باید مناسب بودن استراتژی کنترل را در طراحی فرآیند و کیفیت محصول تایید نماید. معتبرسازی باید دربرگیرنده کلیه قدرت‌های دارویی ساخته شده و تمامی سایت‌های ساخت باشد که تولیداتشان وارد بازار می‌گردد. روش پرانتزگیری (bracketing) ممکن است برای قدرت‌های دارویی اندازه‌های بچ و بسته‌بندی مختلف قابل قبول باشد. هر چند معتبرسازی باید کلیه سایت‌ها مورد نظر را پوشش دهد .داده‌های معتبرسازی فرآیندباید برای کلیه محصولات موجود باشد تا مناسب بودن فرآیند ساخت را در همه سایت‌های تولید ثابت نماید. معتبرسازی باید مطابق با GMP انجام شده و مستندات آن در محل ساخت موجود باشد و قابل دسترس در بازرسی باشد هر چند ممکن است در پرونده دارو قرار نگیرد.

## ■ معتبرسازی فرآیند

### □ معتبرسازی فرآیند به روش مرسوم (Traditional process validation)

معتبرسازی فرآیند به روش مرسوم به‌طور معمول هنگامی اجرا می‌گردد که توسعه دارویی ویا توسعه فرآیند اختتام یافته و همچنین مقیاس scale-up به مقیاس تولید تغییر یافته ولی دارو هنوز وارد بازار نشده است. به عنوان بخشی ازچرخه معتبرسازی فرآیند، قسمتی از مطالعه‌های اعتبارسنجی فرآیندها ممکن است روی بچ‌هایی با مقیاس پایلوت انجام گرفته، به شرطی که فرآیند Scale up هنوز به مرحله تولید نرسیده باشد. البته باید توجه کرد که اندازه بچ پایلوت باید حداقل معادل ۱۰ درصد بچ مقیاس تولید باشد. (یعنی فاکتور افزایش برای Scaled up نباید بیش از ۱۰ باشد) برای محصولات جامد خوراکی اندازه باید به‌طور کلی حداکثر۱۰ درصد مقیاس تولید باشد یا ۱۰۰,۰۰۰ واحد، هرکدام از این دو که بزرگتر است، باید در نظر گرفته شود. اگر اندازه بچ کمتر از ۱۰۰,۰۰۰ واحد باشد. حجم پیش‌بینی شده از بچ‌های پایلوت ممکن است محدود باشد و برای این مطلب، باید یک رویکرد توجیهی ارایه گردد. برای سایر اشکال دارویی میزان بچ پایلوت باید با توجه به میزان خطری که به علت وجود نقص در آن شکل فرآورده می‌تواند برای بیمار ایجاد کند توجیه شود. از آن‌جا که به‌طور کلی انجام مطالعه‌های معتبرسازی کامل روی مقیاس پایلوت مفید شمرده نمی‌شود، طرح معتبرسازی فرآیند مشخص شده در پیوست (۱) این مستند باید برای هر محصول برای اجراهای بعدی در مقیاس تولید تکمیل شود. طرح

معتبرســازی فرآیند که از آن تبعیت شــده، باید در پرونده دارویی موجود باشــد. این طرح باید شامل شرح فرآیند تولید، آزمایش‌هایی که باید انجام گیرد و معیارهای پذیرش، شــرح کنترل‌های اضافی در محل و داده‌های جمع‌آوری شده باشد.

معتبرســازی فرآینــد باید بر اســتراتژی کنترل تمرکز کرده که شــامل پارامترهای بحرانی فرآیند و دیگــر مطالعه‌های مرتبط می‌باشــد که در طول فرآیند به واســطه آن‌ها دســتیابی به کیفیت مورد نظــر محصول امکان‌پذیر اســت. بــا این حال، در بعضی موارد ضروری است که داده‌های معتبرسازی در مقیــاس تولید در پرونده مجــوز تولید در زمان ارســال به ســازمان نظارتی موجود باشــد، مانند مواقعی که محصول بیولوژیکی یا زیســت فناوری بوده یا متقاضی یک روش غیر اســتاندارد تولید را درخواست نماید، در این موارد اطلاعات موجود در پرونده باید به صــورت بچ‌های متوالی در مقیاس تولید قبل از تایید، آماده شــوند. تعداد بچ‌ها باید بر پایه تغییرپذیری فرآیند، پیچیدگی فرآیند محصول دانش کسب شده طی فاز توسعه، داده‌های تکمیلی در مقیاس تجاری طی انتقال تکنولوژی و تجربیات کلی تولیدکننده باشد. اطلاعات باید حداقل روی ۳ بچ با مقیاس تولیدی انجام گیرد مگر این که سایر موارد توجیه شــوند. داده‌ها برای یک یا دو بچ در مقیاس تولید در صورتی‌که اطلاعاتی از بچ‌هایی در مقیاس پایلوت وجود داشته باشد وهمچنین بتوان توجیــه قانع‌کننده‌ای ارایه نمود، قابل قبول خواهد بود. مطالعات باید برای آن دسته از مراحل تولید که مراحل حساسی هستند، در صورت لزوم به صورت خاص با آزمایش‌های اضافی همراه باشد.

**□ ممیزی پیوسته فرآیند (Continuous process verification)**

ممیــزی پیوســته فرآیند (CPV) یــک رویکرد جایگزین برای معتبر ســاختن فرآیندهای مرسوم می‌باشــد که در آن عملکرد فرآینــد تولید به‌طور مداوم پایش و ارزیابی می‌شود. تایید پیوسته فرآیند می‌توانــد علاوه بر یا به جای معتبرســازی فرآیند مرسوم مورد استفاده قرار گیرد. این امر یک رویکرد علمی و بر پایه خطر و در زمان واقعی می‌باشــد و به منظور تطابق و نشــان دادن این موضوع است کــه یک فرآیند کــه پارامترهای مشــخص آن از پیش تعیین شــده‌اند به‌طور پیوســته محصولاتی تولیــد می‌کند که با تمــام ویژگی‌های مهم کیفی (CQAs) و الزامات استراتژی کنترل، منطبق است. به منظور قادر ساختن ممیزی پیوسته فرآیند، صنایع بایــد کنترل‌ها را به صورت مرتبط و گســترده به صــورت in-line یا at-line یا on-line انجام داده و عملکرد فرآیند را پایش نموده و کیفیت محصول را برای هر بچ نشان دهند. ویژگی‌های کیفی فرآیند مربوط به مواد ورودی یا اجزای ســازنده، محصول بینابینــی یا محصول نهایی باید گردآوری شــوند. ایــن اطلاعات باید شــامل ارزیابی تایید ویژگی‌ها پارامترهــا، نقــاط پایانــی و ارزیابــی ویژگی‌های مهم کیفــی و پارامترهای بحرانی فرآیند باشــند. تکنولــوژی تحلیل فرآینــد (Process Analytical Technology, PAT) بــه عنوان سیســتمی جهت طراحی، تجزیــه و تحلیل و کنترل تولید از طریق اندازه‌گیــری به موقع (در حین فرآیند) از کیفیت و عملکرد ویژگی‌های اساســی مــواد خام و مواد در فرآیندها، بــا هدف اطمینــان از کیفیت محصول

نهایی، در نظر گرفته است. به این نکته توجه نمایید که واژه آنالیتیکی در PAT به صورت گسترده به فرآیندهای شیمیایی، فیزیکی، میکروبیولوژیکی ریاضی و آنالیز خطر انجام گرفته در یک روش یکپارچه، دلالت دارد. هدف PAT افزایش فهم و کنترل فرآیند تولید که سازگار با سیستم کیفیت فعلی داروها است، می‌باشد. کیفیت را نمی‌توان درکل یک شماره سری ساخت از محصول آزمایش کرد، بلکه باید آن‌را در فرآیند ایجاد نموده و یا طراحی نماییم. افزایش تاکید بر ایجاد کیفیت در محصولات تمرکز بر روی روابط چند عاملی مرتبط در بین مواد، فرآیند تولید و متغییرهای محیطی و نیز اثرات آن‌ها بر کیفیت را ایجاب می‌کند. این روابط یک اساس برای شناسایی و درک رابطه بین فرمولاسیون‌های بحرانی و عوامل فرآیند و برای توسعه موثر استراتژی‌های کاهش خطر (به عنوان مثال، مشخصات محصول، کنترل‌های فرآیند آموزش) فراهم می‌کند. داده‌ها و اطلاعات جهت کمک به درک این روابط از طریق برنامه‌های پیش فرمولاسیون، توسعه و مطالعات scale up، و از طریق اطلاعات تولید جمع‌آوری شده طی عمر قفسه‌ای یک محصول به دست می‌آید.

شناسایی و ممیزی فرآیند به صورت پیوسته نیازمند درک و دانش کافی از فرآیند مربوط می‌باشد. هر چند دامنه و گستردگی شناسایی و ممیزی پیوسته فرآیند به صورت دایم تحت تاثیر عواملی از این قبیل می‌باشد:

- داشتن دانش اولیه از نحوه ساخت و توسعه محصولات و یا فرآیندهای مشابه
- میزان درک و فهم از فرآیند مربوط که از طریق مطالعه و تجربه در زمینه ساخت به دست آمده باشد.
- پیچیدگی محصولات و یا فرآیند ساخت
- میزان اتوماسیون موجود در فرآیند و تکنولوژی به کار رفته
- با ثبات بودن فرآیند و همچنین تاریخچه ساخت آن از نقطه نظر تجاری‌سازی با توجه به اطلاعات مربوط به طول عمر محصول

بحث و بررسی در خصوص قابلیت اجرای استراتژی ممیزی پیوسته فرآیند (CPV) مربوط که با استفاده از حداقل داده‌های بچ‌های آزمایشگاهی و یا بچ‌های پایلوت تکمیل می‌گردد، باید در سوابق و مدارک آن گنجانده شود. استراتژی ممیزی پیوسته فرآیند که شامل پارامترهای فرآیند و ویژگی‌های مواد که همچون روش‌های آنالیز پایش می‌شوند به همراه مراجع مرتبط (cross reference) در قسمت معتبرسازی مستندات مربوط همان‌طور که در پیوست (۱) توضیح داده شده، باید ذکر گردد. داده‌هایی که طی ممیزی پیوسته فرآیند در مقیاس تجاری جمع‌آوری شده‌اند، باید مورد بازرسی قرار گیرند. متقاضی باید مرحله‌ای که در آن قرار است محصول معتبرسازی گردد و اصولی را که براساس آن چنین تصمیمی گرفته شده است، تعیین کند. این بررسی باید شامل اثبات درستی بچ‌های به کاررفته براساس پیچیدگی و میزان تغییرپذیری فرآیند و همچنین تجربه شرکت در زمینه ساخت باشد.

ممیزی پیوسته فرآیند در هر زمان از طول عمر محصول می‌تواند انجام شود. این استراتژی می‌تواند برای تولید تجاری اولیه، و یا جهت معتبرسازی محصولات تجاری به عنوان بخشی از تغییر فرآیند یا جهت کمک به پیشرفت و توسعه مورد استفاده

قرار گیرد.

اجرای صحیح تایید پیوسته فرآیند بستگی به تطابق الزامات آن با اصول GMP دارد. سیستم کیفیت دارویی می‌تواند مکمل الزامات GMP باشد هر چند مسایل مربوط به GMP نباید در مستندات CTD ارایه شوند. این موارد باید توسط بازرسان GMP در محل مورد بررسی و ارزیابی قرار می‌گیرند.

**□ رویکرد ترکیبی (Hybrid approach)**

در هریک از مراحل مختلف فرآیند تولید، ممکن است نیاز باشد که از معتبرسازی فرآیند به شیوه مرسوم یا ممیزی پیوسته فرآیند استفاده شود. این موضوع باید به وضوح در پرونده دارو مشخص گردد که در هر یک از مراحل تولید، کدام روش معتبرسازی به کار گرفته شده است. الزامات فرآیند معتبرسازی بر حسب اندازه و تعداد بچ‌ها بستگی دارد به این که تایید پیوسته فرآیند در چه محدوده‌ای استفاده می‌شود. در فرآیندهای غیر استاندارد چنانچه بخش‌های مهم وبحرانی فرآیند آن تعیین نشده باشند، نمی‌توان از ممیزی پیوسته فرآیند استفاده نمود و باید الزامات معتبرسازی مشخص شده در قسمت معتبرسازی فرآیند به روش مرسوم به کار گرفته شود، مگر این‌که بتوان از توجیه دیگری استفاده کرد.

**□ ممیزی فضای طراحی**

**(Design space verification)**

فضای طراحی باید در مرحله آزمایشگاهی یا مقیاس پایلوت ایجاد گردد. طی Scale-up فرآیند تجاری معمولاً در یک فضای خاص از فضای طراحی در مدت زمان هدف یا محدوده عملکرد نرمال تعریف شده، معتبر می‌گردد. در طول چرخه عمر محصول، انتقال از یک فضا به فضای دیگر طراحی (تغییر در محدوده عملکرد طبیعی) ممکن است موجب بروز خطرهای بیشتر یا ناشناخته‌ای شود که در فضای طراحی اولیه شناسایی نشده بودند. به این دلیل و بسته به این‌که چگونه فضای طراحی اولیه ایجاد گردیده و چگونه فرآیند معتبر شده از مواردی می‌باشند که نیاز به تایید مناسب بودن فضای طراحی و بررسی این‌که ویژگی‌ها کیفی همه محصولات در فضای جدید عملکرد هنوز در فضای طراحی قرار دارند، می‌باشد که در اصطلاح به این، ممیزی فضای طراحی می‌گویند.

اگر پارامترهای مورد بررسی طی ایجاد فضای طراحی نتوانند نشانگر این باشند که به میزان (scale) غیروابسته هستند و فرآیند تولید به روش مرسوم معتبرسازی شده باشد، ممیزی فضای طراحی مورد نیاز است و یک پروتکال ممیزی باید در پرونده موجود باشد اما اگر ممیزی پیوسته فرآیند استفاده گردد ممکن است که معتبر بودن فضای طراحی را طی چرخ عمر محصول معین نمود. در این موارد استراتژی ممیزی فضای طراحی باید بخشی از استراتژی ممیزی فرآیند پیوسته باشد. پروتکل معتبرسازی بسته به تغییر و میزان جابجایی در فضای طراحی (به عنوان مثال فاصله از معتبرسازی هدف یا محدوده عملکرد طبیعی قسمتی یا فضای جدید طراحی شده با خطرهای نامشخص یا بیشتر) می‌تواند در برگیرنده کنترل‌های ویژگی‌های کیفی و پارامترهای فرآیند به غیر از کنترل‌های عادی باشد.

معتبرسازی کل فضای طراحی و محدوده‌های نقص ضروری نمی‌باشد. در اصل باید بیشتر از یک

فضا از فضاهای طراحی تایید گردند اما رویکرد گام به گام جهت مشـخص نمـودن محدوده عملکرد طبیعـی در فضای طراحی شـده تایید گردیده در طول چرخه عمر محصول نیز قابل قبول می‌باشد.

## ■ بالا بردن مقیاس (Scale-up)

ضروری است اطلاعاتی که طی توسعه طراحی و بهینه‌سازی فرآیند به دست می‌آید، گردآوری گردد تا از تکـرار آزمایش‌های طولانی مدت و پرهزینه در زمان تبدیل از مقیاس آزمایشـگاهی (پایلوت) بـه مقیاس تولید اجتناب شـود. این اطلاعات باید توجیـه نمایند کـه بالا بردن مقیـاس(Scale-up) موجـب کاهش کیفیت نمی‌گـردد. در مواقعی که محـدوده‌ای بـرای انـدازه بچ پیشـنهاد می‌گردد انحرافات در محدوده‌هایی از اندازه بچ ارایه شـده باید توجیه شـود و این تغییـرات موجود در اندازه بچ با ویژگی‌های مهم کیفی (CQAS) محصولات نهایی نباید مغایرت داشـته باشـند. انتظار می‌رود پارامترهای عنوان شده در الگو معتبرسازی فرآیند (پیوسـت ۱) نیاز به معتبرسازی مجدد داشته باشد. بنابراین، پیشنهاد می‌شود افزایش مقیاس بعد ازاخذ مجوز صورت پذیرد، مگر این‌که اثبات شـده باشد که فرآیند مسـتقل از مقیاس است یا تایید فرآیند پیوسته در حال اجرا باشد.

### □ معتبرسازی مجدد پس از تغییرات

معتبرسـازی بایـد در ابتدای هر تغییـر مؤثر، بر تولید یا روش اسـتانداردی که بر مشخصات اجزای محصول اثر دارد، انجام گیرد. چنین تغییراتی می‌تواند شامل مواد اولیه، مواد بسته بندی، فرآیندهای تولید تجهیزات، کنترل‌های حین تولید، محوطه‌های تولید یا سیستم‌های حمایتی (آب، بخار و سایر موارد) باشد. هر یک از تغییرات باید توسط گروه یا تیم معتبرسازی مورد بررسی و بازنگری قرار گیرند تا مشخص شود آیا تغییر به وجود آمده برای معتبرسازی مجدد دارای توجیه کافی و مناسـب می‌باشد و دامنه اجرای آن دارای چه محدوده‌ای می‌باشد و یا اعتباردهی مجدد برای تغییر انجام شده ضروری نمی‌باشد. معتبرسازی مجـدد بعـد از انجام تغییرات را می‌توان براسـاس اجرای همان آزمون‌ها و فعالیت‌هایی که در جریان معتبرسـازی اصلی انجام شـده مانند آزمایش‌های مربوط به اجزای فرآیند و ماشـین‌آلات انجام داد و به عبارت دیگر، تکرار فرآیند معتبرسـازی می‌باشد. نمونه برخی از تغییرات که در مورد آن‌ها معتبرسازی مجدد مورد نیاز است عبارتند از:

■ **تغییرات در ماده یا مواد اولیه:** تغییر در ویژگی‌های فیزیکـی مانند چگالی، ویسـکوزیته، توزیع اندازه ذره‌ای، نوع کریستال و اصلاحات مربوط روی مواد مؤثـره یا کمکی که ممکن اسـت بر ویژگی‌های مکانیکی مواد تأثیر بگذارد و در نتیجه بر فرآیند یا محصول اثر نامطلوب داشته باشد.

■ تغییر تولیدکننده ماده اولیه

■ **تغییـر در مـواد بسـته‌بندی:** جایگزیـن نمودن شـکل پلاستیکی به جای شکل شیشه‌ای که این امر ممکن است بر پایداری محصول اثرگذار باشد.

■ **تغییرات در فرآیند:** مانند افزایش یا کاهش زمان اختـلاط، تغییر دمای خشـک کردن و مدت زمان خشک کردن، ممکن است در مراحل بعدی فرآیند و در نتیجه، روی کیفیت محصول تأثیر بگذارد.

■ **تغییرات در ماشین آلات و تجهیزات:** در صورت تغییر در وسایل اندازه گیری هم فرآیند و هم کیفیت

محصـــول خصوصاً تحت تأثیر قرار می‌گیرند. امور مربوط به تغییر، نگهداری و تعمیر از قبیل تعویض اجزای دســتگاه و تجهیزات ممکن است بر فرآیند اثر بگذارند اما در مواردی که مثلاً یک پمپ جدید سانتریفوژ جایگزین مول قدیمی‌تر می‌شود، نیاز به معتبرسازی مجدد به صورت کامل نمی‌باشد.

■ **تغییرات در محوطه تولید و سیستم‌های حمایتی:** هرگونه ســاماندهی و هماهنگی مجدد در محوطه تولیــد یا سیســتم‌های حمایتــی می‌تواند منجربه تغییراتی در فرآیند گردد.

■ پیدایش یافته‌های جدید بر پایه دانش روز (مانند تغییر روش استریلیزاسیون)

■ **تغییرات ناخواســته و انحرافــات (Variation):** ممکن است در جریان ممیزی یا بازرسی داخلی و یا آنالیز و بررسی مداوم داده‌های فرآیند، مشاهده شوند.

### ■ کنترل تغییر بعد از تایید

نیاز به دستورالعمل‌های تعریف شده برای کنترل تغییرات پیشنهاد شده در فرآیندهای تولید به وضوح مشــاهده می‌شود. این دســتورالعمل‌ها قسمتی از GMP هســتند و به‌طــور معمــول در پرونده دارو مشــخص نمی‌شوند. این قبیل دستورالعمل‌ها باید تغییرات برنامه‌ریزی شده را کنترل کنند تا اطمینان حاصل شود داده‌های حمایتی کافی به منظور نشان دادن این موضوع که فرآیندهای تجدید نظر شده محصولاتی با کیفیت مطلوب را ایجاد خواهند نمود تولید شده‌اند و با استراتژی کنترل تغییرتایید شده ســازگار بوده و تمامی جوانب به‌طور کامل مستند و تاییــد گردیده ودر صورت لزوم تاییدیه قانونی از مراجع ذی‌صلاح برای انجام تغییرات اخذ می‌گردد.

## پیوست ۱: الگوی معتبرسازی فرآیند

### ■ معتبرسازی فرآیند به روش مرسوم

جایــی کــه در آن داده‌های اعتبارســنجی در مقیــاس ســری ســاخت‌های تولیــد و اعتبارســنجی فرآیند مرسوم مطابق آنچه در بخش معتبرســازی فرآیند به روش مرســوم بیان شده ارایه نشده باشند، طرح اعتبارسنجی فرآیند توضیح داده شــده در زیر باید توســط متقاضی ارایه گردد. در این الگو باید مطالعات اعتبارسنجی فرآیند رسمی که براساس سری ســاخت‌های مقیاس تولیــد صورت می‌پذیرد طرح‌ریزی شوند (تعداد سری ساخت‌های مورد استفاده بستگی به تنوع فرآیند و پیچیدگی آن دارد، براساس فرآورده و تجربه سازنده معمولا حداقل ۳ ســری ساخت پشت سر هم مد نظر اســت). اطلاعات حاصــل از این مطالعات به منظور تایید توســط مراجع ذی‌صلاح باید در دسترس باشند. الگوی اعتبارسنجی فرآیند باید در پرونده دارو ارایه گردد و حداقل باید شامل اطلاعات زیر باشد:

□ شرح کوتاهی از فرآیند به همراه خلاصه‌ای از مراحل بحرانی فرآیند یا پارامترهای بحرانی فرآینــد که در طول اعتبارســنجی باید تحت پایش باشند.

□ مشخصات فرآورده نهایی (آزاد سازی)

□ جزییات روش‌های تحلیلی (اشاره به پرونده)

□ کنترل‌های حین تولید پیشنهادی به همراه معیارهای مورد قبول

□ آزمون‌های اضافی که در نظر گرفته می‌شوند

(بـه عنوان مثال، بـا معیارهای مـورد قبول پیشنهادی و اعتبارسنجی تحلیلی مناسب)

- طـرح نمونه‌بـرداری: کجا، کـی و چگونه نمونه‌برداری صورت گرفته است؟
- جزییات روش‌های ارزیابی و ذخیره‌سـازی نتایج
- چارچوب زمانی پیشنهادی

پـس از اتمـام این طرح، گزارشـی حاوی اطلاعات زیر که توسـط فرد مجاز امضا شده باید تهیه گردیده و برای بازرسی در دسترس قرار گیرد:

- اطلاعات تحلیلی سری ساخت
- گواهی برگه آنالیز
- سوابق تولیدی سری ساخت
- گزارش یافته‌های غیر معمول، تغییرات لازم با استدلال مناسب
- نتیجه‌گیری

در مواقعی که نتایج به دست آمده نشان دهد انحراف چشمگیری از فرآیند مورد انتظار باشد در چنیـن مـواردی اقدامات اصلاحـی باید پیشـنهاد گردد و هـر گونه تغییـر در فرآیند ساخت پیش از اجرا به تایید مقامات ذی‌صلاح نظارتی برسد.

**■ ممیزی پیوسته فرآیند**

در مـواردی کـه ممیزی پیوسـته فرآیند پیشـنهاد گردیده (همان‌طـور که در بخش ممیـزی پیوسـته فرآیند شـرح داده شـده) یـک الگـوی ممیزی پیوسـته فرآینـد باید توسـط درخواست‌کننده، نگارش شود. انتظار مـی‌رود نظارت‌هـای اضافـی بـرای اولین سری سـاخت تجاری، صورت پذیرد. الگوی اعتبارسـنجی فرآیند باید جزییات مربوط به تعداد سری‌های ساخت که پایش‌های اضافی برای آن‌ها پیشـنهاد داده شـده اسـت، نوع آزمایش/ پایشـی که باید انجام گیرد، معیار پذیـرش و این‌که چگونـه اطلاعات ارزیابی خواهند شـد، را ارایـه نماید. هر مدل آماری یا ابزاری که به کار گرفته شـده، باید توضیح داده شـود. اگر پردازش مسـتمر به کار رود مرحله‌ای که فرآیند تجاری برای اعتبارسنجی در نظر گرفته شده، باید براساس پیچیدگی فرآیند تنوع آن و تجربیات ساخت و تولید در شرکت اعـلام گردند. در آن باید با پیشـنهادی که روی بچ‌هـای مقیاس تولیـد انجام می‌گیرد موجود باشـد. اطلاعات به دسـت آمده باید قابل دسترس برای تایید نهایی توسط سیستم نظارتی باشـد. الگو تایید پیوسته فرآیند باید در پرونده مجوز محصول قرار داشـته باشد و در صورت لزوم شامل اطلاعات زیر براساس پایش‌های پیشـنهادی باشـد:

- جزییاتی از پایش‌های in-line/ on line/ at line شامل پارامترهای آزمایش شده، تعداد نمونه ها اندازه نمونه‌ها و تناوب پایش
- جزییاتی از روشهای آنالیز (مراجعه به پرونده)
- معیار پذیرش اطلاعات / داده‌هایی شـامل در صورت لزوم
- اگـر فضای طراحی ایجاد شـده، چگونگی پایش پیشـنهادی می‌تواند به ممیزی فضای طراحی تعمیم داده شود.

## پیوست ۲: فرآیندهـای استـــاندارد/ غیراستاندارد

برای احراز اهداف این مستند طراحی فرآیند غیراســتاندارد ترکیبی را توســط ماهیت ماده دارویــی، ماهیت محصول، خود فرآیند موجود و تجربــه تولیدکننــده تعییــن می‌کنند. همه محصولات بیولوژیک غیراستاندارد می‌باشند.

دســته‌بندی‌های زیر مثال‌هایی از تولیدات یا فرآیندهایی هســتند که می‌توانند به عنوان غیراســتاندارد محســوب شــوند که داده‌های معتبرســازی در مقیاس تولیدشان نیاز به ارایه در پرونده ســاخت دارد، مگر این‌که توجیهات دیگری انجام شده باشد:

۱ ـ ساخت شکل‌های دارویی خاص

۲ ـ تلفیق بعضی فن‌آوری‌های نوین در یک فرآیند مرسوم

۳ ـ فرآیندهای تخصصی شامل فن‌آوری‌های جدید یا دانش فرآیندهای تثبیت شده یا پیچیده که در نتیجه نیاز به مراقبت خاص دارد.

۴ ـ روش‌های استریلیزاسیون غیر استاندارد.

### ■ اشکال دارویی خاص

یک فهرست غیر جامع از انواع محصولات که به صورت خاص بررســی شــده‌اند، جهت روشن شدن منظور در زیر آورده شده است:

□ ترکیبــات استنشــاقی بــا مقــدار مصرف مشــخص در ریه‌ها به‌طور مثال اینهالرهای با مقدار مصرف مشخص تحت فشار (MDI'S) و اینهالرهای پودر خشک (DPI'S)

□ سوسپانســیون، امولســیون‌ها، یــا دیگــر محلول‌های پراکنده (دیسپرس) تزریقی

□ فرآورده‌هایی با آزادسازی اصلاح شده

□ فرآورده‌هــای تک دوز بــا محتوای دارویی پایین (ترکیب از > ۲ درصد)

دیگــر شــکل‌های دارویــی خــاص مثل: فرآورده‌های دپوی تزریقی با پایه بیولوژیک قابل تخریب، فرآورده‌های لیپوزومال، فرآورده‌های میکروسکوپی ســلولی، فرآورده‌هایی با ذرات نانویی

### ■ فرآیندهای داروسازی مرسوم ادغام شده با فن‌آوری‌های جدید

یک فرآیند مرسوم که به خوبی جا افتاده و تایید شــده است. به عنوان مثال، فعالیت‌های قرص‌سازی با استفاده از گرانولاسیون مرطوب را شــامل می‌شود. لیکن معرفی یک فن‌آوری جدیــد در یک فرآیند مرســوم مثل فن‌آوری خشــک‌کن جدید که اســتفاده آن در صنعت داروسازی معمول نیست ممکن است نیازمند ارایه اطلاعات معتبرســنجی در مقیاس کامل و براســاس مطالعه مرحله به مرحله محصول و توسعه فرآیند باشد.

### ■ فرآینــد تخصصــی یــا فرآیندهایــی کــه پیچیده محسوب می‌شوند

□ فرآیندهایــی بــا مراحــل بحرانی شــامل لیوفیلیزاسیون، میکروانکپسولیشن

□ فرآیندهایی که خصوصیات فیزیکوشیمیایی ماده‌موثره یا اکسیپیان‌های کلیدی (مثل روان‌کننده عامل روکش‌دهنده) ممکن اســت ســبب به

وجود آمدن مشکلات حین فرآیند یا بالابردن مقیـاس (Scale up) یامشـکلات پایداری در حین تولید در مقیاس بزرگ برای محصولات بینابینی شود.

- هر گونه درخواستی برای آزادسازی آزمایشی در زمان واقعی‌اش
- فرآیند آسپتیک

**■ روش‌های غیر استاندارد از استریلیزاسیون**

- استریلیزاسـیون نهایی به وسـیله شـرایط اسـتفاده از حرارت مرطوب در مقابل شرایط مرجع فارماکوپه‌ای
- استریلیزاسیون نهایی توسط پرتودهی کمتر از ۲۵ kgy

بنابراین، می‌توان نتیجه گرفت معتبرسازی مناسب از چند طریق می‌تواند برای تولیدکننده سودمند باشد:

- موجب درک عمیق‌تر از فرآیندها، کاسـتن مشـکلات احتمالی و در نتیجه ایجاد تضمین اجرای همسان و یکنواخت فرآیند می‌شود.
- هزینه‌ها را کاهش می‌دهد
- از احتمـال عـدم تطابق فرآیند بـا قوانین نظارتی می‌کاهد
- نیاز به کنترل‌های حین تولید و آزمون‌های مربوط به محصول نهایی را کاهش می‌دهد

در راستای تحقق اهداف فوق مدیریت ارشد شرکت باید شخصی را مسؤول تشکیل دپارتمان معتبرسازی نماید. تمامی دپارتمان‌های اصلی کارخانه از جمله تحقیق و توسعه، تولید، کنترل تضمیـن کیفیت، مهندسـی و مالـی باید در ایـن دپارتمان دارای نماینده باشـند. اعضای دپارتمان باید گاه به گاه تغییر نمایند تا به سایر افـراد نیز اجازه بروز ایده‌های جدید و نوآوری داده شود و از سوی دیگر فرصت کسب تجربه برای سایر افراد به وجود آید.

**منابع**


**1.** Guideline on process validation for finished products - information and data to be provided in regulatory submissions EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012-Rev1 27 February 2014

**2.** Eudralex volume 4 (GMP guidelines), Annex 15 (Qualification and validation).

**3.** Guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorizations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures.

**4.** ICH Q8 (R2) (Pharmaceutical development).

**5.** ICH Q9 (Quality risk management).

**6.** ICH Q10 (Pharmaceutical quality system).

**7.** ICH Q11 (Development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological / biological entities).

**8.** WHO TRS 937 ANNEX 4 TRS 937 ANNEX 4