



معتبرسازی فرآیند تولید فرآورده‌های دارویی

دکتر رسول دیناروند، دکتر معصومه کنعانی

سازمان غذا و دارو - وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

■ مقدمه

هدف از تدوین این راهنما، تشریح و تفهیم مفهوم معتبرسازی و کمک به ایجاد برنامه معتبرسازی و طبقه‌بندی اولویت‌ها در هنگام اجرای عملیات معتبرسازی می‌باشد. در یک عملیات معتبر شده که درجه بالایی از تضمین کیفیت را تأمین می‌کند بچ‌های یکسانی که دارای ویژگی‌های مورد نیاز می‌باشند، تولید خواهند شد. این سری ساخت‌ها می‌توانند به راحتی تأییدیه رسمی را دریافت نمایند. معتبرسازی فرآیند را می‌توان به صورت مدرک مستند شده‌ای تعریف نمود که نشان می‌دهد فرآیند - در حال اجرا با پارامترهای ثابت - قادر است به صورت کارآمد و تکرارپذیر، فرآورده دارویی را تولید نماید که خصوصیات و کیفیت از پیش تعیین شده را دارا باشند. گرچه نمی‌توان

تصور نمود تمامی فرآیندها در صنعت داروسازی در سراسر دنیا، در مرحله توسعه به‌طور کامل و مناسبی معتبرسازی شده باشند. در این مبحث معتبرسازی به عنوان فعالیتی که از مرحله توسعه آغاز شده و تا مرحله تولید واقعی ادامه دارد، مورد بحث و بررسی قرار می‌گیرد. در حقیقت، در طول دوره توسعه، فرآیندهای بحرانی و مراحل مختلف عملیات شناسایی می‌شوند. برای این که معتبرسازی به بهترین روش ممکن انجام گیرد، نیاز به همکاری و هماهنگی بین بخش‌های توسعه، تولید، مهندسی تضمین کیفیت و کنترل می‌باشد. ممیزی پیوسته فرآیند (Continuous process verification) به عنوان یک جایگزین برای معتبرسازی فرآیند برپایه پایش پیوسته کارایی 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 on-line، in-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 و داده‌های 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) و برای 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 این که 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 آن را 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 جزئی‌تر جهت بررسی دقیق‌تر تقسیم می‌شوند و سپس اطلاعات جمع‌آوری شده با تجارب قبلی مقایسه و مورد ارزیابی قرار می‌گیرند

جهت معتبرسازی جایگزین شود. معتبر نمودن هر فرآیند در فاز توسعه این اطمینان را ایجاد خواهد کرد که عملیات، مواد و ماشین‌آلات اختصاصی مورد استفاده در فرآیند موجب ایجاد محصول نهایی با بازده حداکثر و رعایت الزامات کنترل کیفی خواهد شد. معتبرسازی همزمان در جریان یک تولید عادی انجام می‌گیرد. این روش زمانی اثر بخش می‌باشد، که نتایج حاصل از فاز توسعه منتهی به درک مناسب از اصول و بنیان‌های فرآیند شود. سه سری ساخت اولیه از فرآیند تولید واقعی باید به‌طور جامع و کامل (تأحد امکان) مورد بررسی و آنالیز قرار گیرند. ماهیت و خصوصیات کنترل‌های حین تولید و آزمایش‌های نهایی 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 شد 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. معتبرسازی گذشته‌نگر را می‌توان برای فرآیندهای کاملاً ثبت شده‌ای که بدون تغییرات قابل ملاحظه مؤثر بر خصوصیات کیفی محصول مورد استفاده قرار می‌گیرند، به کار برد. این عملیات براساس تجربه قبلی تولید صورت می‌گیرد با این فرض که ترکیب مواد، روش‌ها و ماشین‌آلات، سیستم‌ها و تسهیلات تغییر نیافته‌اند. سپس نتایج آزمایش‌های حین تولید و آزمون کنترل نهایی ارزیابی می‌شوند و نواقص و مشکلات ثبت شده در تولید مورد آنالیز و بررسی قرار می‌گیرند تا بدین

تا وضعیت‌های بحرانی و ویژه مشخص و شناسایی گردند. در مواقعی که وضعیت‌های بحرانی شناسایی می‌شوند، 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 آزمایشگاهی یا نیمه صنعتی اجرا شده و مورد بررسی قرار گرفته و در انتها یک ارزیابی کلی و سراسری از نتایج به عمل خواهد آمد. چنانچه نتایج حاصل قابل قبول باشند (مانند کیفیت دارو، مراحل اصلی، محدوده‌های کنترل آزمایش‌های حین فرآیند)، فرآیند نیز مطلوب خواهد بود فرآیندهای نامناسب و غیر قابل قبول باید اصلاح و بهینه گردند تا با اجرای معتبرسازی مطلوب بودن آن‌ها اثبات گردد. اجرای این نوع از معتبرسازی به دلیل محدود نمودن احتمال خطاهای رایج در مقیاس تولید واقعی ضروری می‌باشد. اطلاعات حاصل از بچ‌های تولیدی باید از یکنواختی مطلوب برخوردار باشند. دفعات اجرای فرآیند به پیچیدگی و میزان تغییر اعمال شده در فرآیند بستگی 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 سری ساخت لازم است (نظیر فرآیندهای پیچیده تولید محصول یا فرآیندهایی که دارای زمان‌های تکمیلی طولانی هستند). در صورتی که یک بچ تولیدی در عملیات معتبرسازی بنا به دلایلی که به فرآیند مربوط نمی‌شود (مانند قطع برق یا ایراد دستگاهی) دچار مشکل شود باید از فرآیندهای معتبرسازی خارج شده و بچ دیگری به جای آن

وسيله پارامترهای محدود کننده عملیات مشخص شوند. معتبرسازی گذشته‌نگر ظاهراً به تنهایی معیاری برای تضمین کیفیت به شمار نمی‌رود و هرگز نباید آن را برای محصولات یا فرآیندهای جدید به کار برد. بنا بر مقتضیات یا شرایط ویژه می‌توان از این نوع معتبرسازی استفاده شود، نظیر زمانی که 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 آن را 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 فرآیند باید 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 و یا توسعه فرآیند اختتام یافته و همچنین مقیاس scale-up به مقیاس تولید تغییر یافته ولی دارو هنوز وارد بازار نشده است. به عنوان بخشی از چرخه 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 حداکثر ۱۰ درصد مقیاس تولید باشد یا ۱۰۰,۰۰۰ واحد، هر کدام 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 ارائه 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 آن جا 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

□ ممیزی پیوسته فرآیند

(Continuous process verification)

ممیزی پیوسته فرآیند (CPV) یک رویکرد جایگزین برای معتبر ساختن فرآیندهای مرسوم می‌باشد که در آن عملکرد فرآیند تولید به‌طور مداوم پایش و ارزیابی می‌شود. تایید پیوسته فرآیند می‌تواند علاوه بر یا به جای معتبرسازی فرآیند مرسوم مورد استفاده قرار گیرد. این امر یک رویکرد علمی و بر پایه خطر و در زمان واقعی می‌باشد و به منظور تطابق و نشان دادن این موضوع است که یک فرآیند که پارامترهای مشخص آن از پیش تعیین شده‌اند به‌طور پیوسته محصولاتی تولید می‌کند که با تمام ویژگی‌های مهم کیفی (COAs) و الزامات استراتژی کنترل، منطبق است. به منظور قادر ساختن ممیزی پیوسته فرآیند، صنایع باید کنترل‌ها را به صورت مرتبط و گسترده به صورت *in-line* یا *at-line* یا *on-line* انجام داده و عملکرد فرآیند را پایش نموده و کیفیت محصول را برای هر بیج نشان دهند. ویژگی‌های کیفی فرآیند مربوط به مواد ورودی یا اجزای سازنده، محصول بینابینی یا محصول نهایی باید گردآوری شوند. این اطلاعات باید شامل ارزیابی تایید ویژگی‌ها پارامترها، نقاط پایانی و ارزیابی ویژگی‌های مهم کیفی و پارامترهای بحرانی فرآیند باشند. تکنولوژی تحلیل فرآیند (Process Analytical Technology, PAT) به عنوان سیستمی جهت طراحی، تجزیه و تحلیل و کنترل تولید از طریق اندازه‌گیری به موقع (در حین فرآیند) از کیفیت و عملکرد ویژگی‌های اساسی مواد خام و مواد در فرآیندها، با هدف اطمینان از کیفیت محصول

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

معتبرسازی فرآیند باید بر استراتژی کنترل تمرکز کرده که شامل پارامترهای بحرانی فرآیند و دیگر مطالعه‌های مرتبط می‌باشد که در طول فرآیند به واسطه آن‌ها دستیابی به کیفیت مورد نظر محصول امکان‌پذیر است. با این حال، در بعضی موارد ضروری است که داده‌های معتبرسازی در مقیاس تولید در پرونده مجوز تولید در زمان ارسال به سازمان نظارتی موجود باشد، مانند مواقعی که محصول بیولوژیکی یا زیست فناوری بوده یا متقاضی یک روش غیر استاندارد تولید را درخواست نماید، در این موارد اطلاعات موجود در پرونده باید به صورت بیج‌های متوالی در مقیاس تولید قبل از تایید، آماده شوند. تعداد بیج‌ها 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 بیج با مقیاس تولیدی انجام گیرد مگر این که سایر موارد توجیه شوند. داده‌ها برای یک یا دو بیج در مقیاس تولید در صورتی که اطلاعاتی از بیج‌هایی در مقیاس پایلوت وجود داشته باشد و همچنین بتوان توجیه قانع‌کننده‌ای ارائه 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.

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 در کل یک شماره سری ساخت از محصول آزمایش کرد، بلکه باید آن را 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 متغیرهای محیطی و نیز اثرات آن‌ها بر کیفیت را ایجاد 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 بیج‌های آزمایشگاهی و یا بیج‌های 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 بیج‌های 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 هر یک 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 و بحرانی 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 این که 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 این که چگونه فضای طراحی اولیه ایجاد گردیده و چگونه فرآیند معتبر شده از مواردی می‌باشند که نیاز به تایید مناسب بودن فضای طراحی و بررسی این که 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 پروتکل 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 مشخص نمودن محدوده عملکرد طبیعی در فضای طراحی شده 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 تکرار آزمایش‌های طولانی مدت و پرهزینه در زمان تبدیل از مقیاس آزمایشگاهی (پیلوت) به مقیاس تولید اجتناب شود. این اطلاعات باید توجیه نمایند که بالا بردن مقیاس (Scale-up) موجب کاهش کیفیت نمی‌گردد. در مواقعی که محدوده‌ای برای اندازه بچ پیشنهاد می‌گردد انحرافات در محدوده‌هایی از اندازه بچ ارایه شده باید توجیه شود و این تغییرات موجود در اندازه بچ با ویژگی‌های مهم کیفی (COAS) محصولات نهایی نباید مغایرت داشته باشند. انتظار می‌رود پارامترهای عنوان شده در الگو معتبرسازی فرآیند (پیوست ۱) نیاز به معتبرسازی مجدد داشته باشد. بنابراین، پیشنهاد می‌شود افزایش مقیاس بعد از اخذ مجوز صورت پذیرد، مگر این که اثبات شده باشد که فرآیند مستقل از مقیاس است یا تایید فرآیند پیوسته در حال اجرا باشد.

□ معتبرسازی مجدد پس از تغییرات

معتبرسازی باید در ابتدای هر تغییر مؤثر، بر تولید یا روش استاندارد 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 مناسب می‌باشد و دامنه اجرای آن دارای چه محدوده‌ای می‌باشد و یا اعتباردهی مجدد برای تغییر انجام شده ضروری نمی‌باشد. معتبرسازی مجدد بعد از انجام تغییرات را می‌توان براساس اجرای همان آزمون‌ها و فعالیت‌هایی که در جریان معتبرسازی اصلی انجام شده مانند آزمایش‌های مربوط به اجزای فرآیند و ماشین‌آلات انجام داد و به عبارت دیگر، تکرار فرآیند معتبرسازی 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 فیزیکی مانند چگالی، ویسکوزیته، توزیع اندازه ذره‌ای، نوع کریستال و اصلاحات مربوط روی مواد مؤثره یا کمکی که ممکن است بر ویژگی‌های مکانیکی مواد تأثیر بگذارد و در نتیجه بر فرآیند یا محصول اثر نامطلوب داشته باشد.

■ تغییر تولیدکننده ماده اولیه

■ **تغییر در مواد بسته‌بندی:** جایگزین نمودن شکل پلاستیکی به جای شکل شیشه‌ای که این امر ممکن است بر پایداری محصول اثر گذار باشد.

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

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

پیوست ۱: الگوی معتبرسازی فرآیند

■ معتبرسازی فرآیند به روش مرسوم

جایی که در آن داده‌های اعتبارسنجی در مقیاس سری ساخت‌های تولید و اعتبارسنجی فرآیند مرسوم مطابق آنچه در بخش معتبرسازی فرآیند به روش مرسوم بیان شده ارائه نشده باشند، طرح اعتبارسنجی فرآیند توضیح داده شده در زیر باید توسط متقاضی ارائه گردد. در این الگو باید مطالعات اعتبارسنجی فرآیند رسمی که براساس سری ساخت‌های مقیاس تولید صورت می‌پذیرد طرح‌ریزی شوند (تعداد سری ساخت‌های مورد استفاده بستگی به تنوع فرآیند و پیچیدگی آن دارد، براساس فرآورده و تجربه سازنده معمولاً حداقل ۳ سری ساخت پشت سر هم مد نظر است). اطلاعات حاصل از این مطالعات به منظور تایید توسط مراجع ذی‌صلاح باید در دسترس باشند. الگوی اعتبارسنجی فرآیند باید در پرونده دارو ارائه گردد و حداقل باید شامل اطلاعات زیر باشد:

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

□ مشخصات فرآورده نهایی (آزاد سازی)

□ جزئیات روش‌های تحلیلی (اشاره به پرونده)

□ کنترل‌های حین تولید پیشنهادی به همراه

معیارهای مورد قبول

□ آزمون‌های اضافی که در نظر گرفته می‌شوند

محصول خصوصاً تحت تأثیر قرار می‌گیرند. امور مربوط به تغییر، نگهداری و تعمیر از قبیل تعویض اجزای دستگاه 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 ساماندهی و هماهنگی مجدد در محوطه تولید یا سیستم‌های حمایتی می‌تواند منجر به تغییراتی در فرآیند گردد.

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

■ **تغییرات ناخواسته و انحرافات (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 مشاهده می‌شود. این دستورالعمل‌ها قسمتی از GMP هستند و به‌طور معمول در پرونده دارو مشخص 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 تغییر تایید شده سازگار بوده و تمامی جوانب به‌طور کامل مستند و تایید گردیده و در صورت لزوم تاییدیه قانونی از مراجع ذی‌صلاح برای انجام تغییرات اخذ می‌گردد.

(به عنوان مثال، با معیارهای مورد قبول پیشنهادی و اعتبارسنجی تحلیلی مناسب)
 □ طرح نمونه برداری: کجا، کی و چگونه نمونه برداری صورت گرفته است؟

□ جزییات روش های ارزیابی و ذخیره سازی نتایج

□ چارچوب زمانی پیشنهادی

پس از اتمام این طرح، گزارشی حاوی اطلاعات زیر که توسط 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 یافته های غیر معمول، تغییرات لازم با استدلال مناسب

□ نتیجه گیری

در مواقعی که نتایج به دست آمده نشان دهد انحراف چشمگیری از فرآیند مورد انتظار باشد در چنین مواردی اقدامات اصلاحی باید پیشنهاد گردد و هر گونه تغییر در فرآیند ساخت پیش از اجرا به تایید مقامات ذیصلاح نظارتی برسد.

■ ممیزی پیوسته فرآیند

در مواردی که ممیزی پیوسته فرآیند پیشنهاد گردیده (همان طور که در بخش ممیزی پیوسته فرآیند شرح داده شده) یک الگوی ممیزی پیوسته فرآیند باید توسط درخواست کننده، نگارش شود. انتظار

می رود نظارت های اضافی برای اولین سری ساخت تجاری، صورت پذیرد. الگوی اعتبارسنجی فرآیند باید جزییات مربوط به تعداد سری های ساخت که پایش های اضافی برای آن ها پیشنهاد داده شده است، نوع آزمایش / پایشی که باید انجام گیرد، معیار پذیرش و این که چگونه اطلاعات ارزیابی خواهند شد، را ارایه نماید. هر مدل آماری یا ابزاری که به کار گرفته شده، باید توضیح داده شود. اگر پردازش مستمر به کار رود مرحله ای که فرآیند تجاری برای اعتبارسنجی در نظر گرفته شده، باید براساس پیچیدگی فرآیند تنوع آن و تجربیات ساخت و تولید در شرکت اعلام گردند. در آن باید با پیشنهادی که روی بچ های مقیاس تولید انجام می گیرد موجود باشد. اطلاعات به دست آمده باید قابل دسترس برای تایید نهایی توسط سیستم نظارتی باشد. الگو تایید پیوسته فرآیند باید در پرونده مجوز محصول قرار داشته باشد و در صورت لزوم شامل اطلاعات زیر براساس پایش های پیشنهادی باشد:

□ جزییاتی از پایش های in-line/online/atline شامل پارامترهای آزمایش شده، تعداد نمونه ها اندازه نمونه ها و تناوب پایش

□ جزییاتی از روش های آنالیز (مراجعه به پرونده)
 □ معیار پذیرش اطلاعات / داده هایی شامل در صورت لزوم

□ اگر فضای طراحی ایجاد شده، چگونگی پایش پیشنهادی می تواند به ممیزی فضای طراحی تعمیم داده شود.

پیوست ۲: فرآیندهای استانداردارد/ غیراستاندارد

برای احراز اهداف این مستند طراحی فرآیند غیراستاندارد ترکیبی را توسط ماهیت ماده دارویی، ماهیت محصول، خود فرآیند موجود و تجربه تولیدکننده تعیین می‌کنند. همه محصولات بیولوژیک غیراستاندارد می‌باشند. دسته‌بندی‌های زیر مثال‌هایی از تولیدات یا فرآیندهایی هستند که می‌توانند به عنوان غیراستاندارد محسوب شوند که داده‌های معتبرسازی در مقیاس تولیدشان نیاز به ارایه در پرونده ساخت دارد، مگر این که توجیهات دیگری انجام شده باشد:

- ۱- ساخت شکل‌های دارویی خاص
- ۲- تلفیق بعضی فن‌آوری‌های نوین در یک فرآیند مرسوم
- ۳- فرآیندهای تخصصی شامل فن‌آوری‌های جدید یا دانش فرآیندهای تثبیت شده یا پیچیده که در نتیجه نیاز به مراقبت خاص دارد.
- ۴- روش‌های استریلیزاسیون غیر استاندارد.

■ اشکال دارویی خاص

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

- ترکیبات استنشاقی با مقدار مصرف مشخص در ریه‌ها به‌طور مثال اینهال‌های با مقدار مصرف مشخص تحت فشار (MDI'S) و اینهال‌های پودر خشک (DPI'S)
- سوسپانسیون، امولسیون‌ها، یا دیگر

محلول‌های پراکنده (دیسپرس) تزریقی
□ فرآورده‌هایی با آزادسازی اصلاح شده
□ فرآورده‌های تک دوز با محتوای دارویی پایین (ترکیب از $2 <$ درصد)
دیگر شکل‌های دارویی خاص مثل:
فرآورده‌های دپوی تزریقی با پایه بیولوژیک قابل تخریب، فرآورده‌های لیپوزومال، فرآورده‌های میکروسکوپی سلولی، فرآورده‌هایی با ذرات نانویی

■ فرآیندهای داروسازی مرسوم ادغام شده با فن‌آوری‌های جدید

یک فرآیند مرسوم که به خوبی جا افتاده و تایید شده است. به عنوان مثال، فعالیت‌های قرص‌سازی با استفاده از گرانولاسیون مرطوب را شامل می‌شود. لیکن معرفی یک فن‌آوری جدید در یک فرآیند مرسوم مثل فن‌آوری خشک‌کن جدید که استفاده آن در صنعت داروسازی معمول نیست ممکن است نیازمند ارایه اطلاعات معتبرسنجی در مقیاس کامل و براساس مطالعه مرحله به مرحله محصول و توسعه فرآیند باشد.

■ فرآیند تخصصی یا فرآیندهایی که پیچیده محسوب می‌شوند

□ فرآیندهایی با مراحل بحرانی شامل لیوفیلیزاسیون، میکروانکپسولیشن
□ فرآیندهایی که خصوصیات فیزیکوشیمیایی ماده موثره یا اکسپیان‌های کلیدی (مثل روان‌کننده عامل روکش‌دهنده) ممکن است سبب به

مشکلات احتمالی و در نتیجه ایجاد تضمین اجرای همسان و یکنواخت فرآیند می‌شود.

- هزینه‌ها را کاهش می‌دهد
- از احتمال عدم تطابق فرآیند با 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 تضمین کیفیت، مهندسی و مالی باید در این دپارتمان دارای نماینده باشند. اعضای دپارتمان باید گاه به گاه تغییر نمایند تا به سایر افراد نیز اجازه بروز ایده‌های جدید و نوآوری داده شود و از سوی دیگر فرصت کسب تجربه برای سایر افراد به وجود آید.

وجود آمدن مشکلات حین فرآیند یا بالابردن مقیاس (Scale up) یا مشکلات 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

- استریلیزاسیون نهایی به وسیله شرایط استفاده از حرارت مرطوب در مقابل شرایط مرجع فارماکوپه‌ای
- استریلیزاسیون نهایی توسط پرتوهای کمتر از ۲۵ kgy

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

- موجب درک عمیق‌تر از فرآیندها، کاستن

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