

تولید پیوسته و الزامات نظارتی آن

دکتر مجتبی سرکندی

■ تولید پیوسته چیست؟

تولید پیوسته روشی جایگزین برای تولید در مقابل فرآیند دسته‌ای یا بچی سنتی است که به‌طور گسترده در صنعت داروسازی به‌کار می‌رود. یک راکتور پیوسته به‌طور اساسی شبکه‌ای پیچیده از لوله‌های با حجم داخلی کوچک به نسبت سطح می‌باشد. به عبارت دیگر، تولیدکنندگان می‌توانند به‌صورت نظری کنترل بیشتری نسبت به پارامترهای واکنش داشته باشند و شرایطی را که قبلاً غیرقابل دستیابی بود، به‌دست آورند. این امر به‌ویژه در هنگام کار با مواد خطرناک مفید است. میکروراکتورها (microreactors) که در تولید پیوسته استفاده می‌شوند، باعث می‌گردند تا واکنش‌ها در مقیاس بسیار کوچک‌تر انجام گیرند،

بسیار بیشتر، واکنش‌ها را خنثی کرده و اجتناب از مواد نامناسب را کاهش می‌دهند.

■ چشم‌انداز کنونی

در حالی که تولید پیوسته ایده‌ای نو نیست، هنوز مفهومی نسبتاً جدید برای صنعت داروسازی می‌باشد. علی‌رغم بحث‌های فراوان در مورد انعطاف‌پذیری بیشتر که فرآیند پیوسته می‌تواند به تولیدکنندگان ارائه دهد و همچنین کنترل بیشتری که در این روش بر پارامترهای واکنش مانند غلظت، فشار و دما وجود دارد، اکثر تولیدکنندگان دارویی با وجود هزینه بالقوه و مزایای کیفیت فرآیند پیوسته، هنوز به‌صورت بچی تولید می‌کنند. با این حال، در پیش گرفتن روش تولید پیوسته

نیاز به تغییر در اندیشه صنعت دارد. این روش فقط در چند مورد تولید دارو امتحان شده و به همین ترتیب، راهنمایی‌های قانونی در مورد فرآیند مذکور کمتر از تولید بچی می‌باشد که همراه با هزینه خرید و نصب تجهیزات مناسب است بدین معنا که بی‌میلی گسترده‌ای برای استفاده بار اول از این فناوری‌ها وجود دارد.

فرآیند پیوسته توانایی ایجاد فرآیندهای ایمن‌تر و پایدارتر برای سازندگان مواد مؤثره دارویی (API) را دارد. به این ترتیب، مهم است که شرکت‌ها برای ارزیابی مناسب بودن تولید با این روش وقت بگذارند و به‌طور کامل مزایا و مشکل‌های خود را قبل از تلاش برای عملیاتی ساختن فرآیند پیوسته درک کنند.

■ بررسی توانایی تولید پیوسته

تولید پیوسته می‌تواند به‌صورت ۲۴ ساعته در هر روز هفته انجام گیرد تا پروژه کامل شود، به این معنی که ممکن است پیامدهای کار و هزینه شروع و پایان تولید بچی را به حداقل رساند. به عبارت دیگر، زمان تولید حجم کامل پروژه کاهش می‌یابد. با این حال، مهم است که عوامل دیگر را نیز در نظر گرفت که می‌توانند بر زمان‌های پروژه تأثیر بگذارند.

در حالی که زمان ورود به بازار ممکن است به‌خوبی کاهش یابد، پس از اتمام پروژه باید راکتورهای پیوسته را کاملاً تمیز کرد تا از آلودگی متقابل جلوگیری شود. به‌عنوان شبکه‌ای از لوله‌های با طول و قطر مختلف، تمیز کردن یک راکتور فرآیند کاملاً پیچیده‌ای است که می‌تواند زمان

چرخش داخلی را تحت تأثیر قرار دهد و منجر به تأخیر در شروع پروژه‌های جدید شود.

از لحاظ صرفه‌جویی در هزینه، تولید پیوسته می‌تواند توان عملیاتی را افزایش دهد و همچنین اگر اشتباهی رخ داده باشد، احتمال تخلیه پر هزینه‌ای تولید بچی را کاهش می‌دهد. همان‌طور که واکنش‌ها در مقیاس بسیار کوچک‌تر رخ می‌دهد، در صورت شکست لوله، مقدار کمی از محصول از دست می‌رود که می‌تواند مقدار زیادی پول و مواد خام را حفظ کند.

افزایش کنترل، همراه با مقادیر کم در حال فرآیند، به‌ویژه در هنگام برخورد با مواد خطرناک با توانایی برای واکنش‌های جانبی به‌دلیل نوسان در شرایط کاهش می‌یابد. در فرآیند پیوسته می‌توان عامل‌های واکنش‌دهنده را به محض استفاده از آن‌ها خنثی کرد و بلافاصله هر کاتالیزور را از حرکت باز داشت، در حالی که در تولید بچی باید تا پایان یک دوره صبر کرد. فرآیند پیوسته نیز به‌راحتی به‌صورت خودکار انجام می‌گیرد و امکان کاهش خطاهای انسانی را فراهم می‌آورد.

استفاده از یک فرآیند که تا انتهای پروژه اجرا می‌شود نیز به این معنی است که احتمال تغییرات کیفی در محصول نهایی یا اختلاف در قابلیت اطمینان فرآیند کمتر است.

■ موانع احتمالی

در حالی که بسیاری از مزایای احتمالی مربوط به اجرای این نوع فناوری وجود دارد، اما بدون چالش نیست. شرکت‌ها باید هنگام تعیین مناسب بودن فرآیند پیوسته، ارزیابی کامل انجام دهند.

فرآیند پیوسته فقط هنگامی می‌تواند موفقیت‌آمیز باشد که تجهیزات مناسب توسط شیمی پایدار و مقیاس‌پذیر، طراحی فرآیند سیستماتیک و فناوری تحلیلی فرآیند (PAT) پشتیبانی شوند [فناوری تحلیلی فرآیند (PAT) توسط سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) به‌عنوان مکانیسمی برای طراحی، تجزیه و تحلیل و کنترل فرآیندهای تولید دارویی از طریق اندازه‌گیری پارامترهای فرآیند بحرانی (CPP) که بر ویژگی‌های کیفی بحرانی (COA) تأثیر می‌گذارند، تعریف شد. در واقع، این مفهوم درک فرآیندها با تعریف CPP آن‌ها و در نتیجه، ارزیابی‌شان را با روش زمانی (ترجیحاً در خط یا بر خط) نشانه می‌رود و در نتیجه، در آزمایش مؤثرتر می‌باشد در حالی که در همان زمان کاهش فرآیندها بیش از حد، افزایش انسجام و به حداقل رساندن میزان ردی مشاهده می‌گردد.

سازمان غذا و داروی آمریکا چارچوب نظارتی را برای پیاده‌سازی PAT معرفی کرده است. با توجه به این چارچوب، FDA تلاش می‌کند تا صنعت داروسازی را برای بهبود فرآیند تولید تقویت کند. به‌دلیل الزامات قانونی سخت و زمان توسعه طولانی مدت برای یک داروی جدید، فناوری تولید در زمان انجام آزمایش‌های بالینی فاز ۲ باقی می‌ماند. به این معنی که وجود تیم ماهر، کاملاً حیاتی است. بنابراین، مشارکت‌های استراتژیک می‌توانند از نظر کاهش خطر، شامل هزینه‌ها و به اشتراک‌گذاری منابع سودمند باشند.

شیمی مورد استفاده به‌طور مداوم می‌تواند دامنه عملیاتی ایمنی فرآیندهای شیمیایی را گسترش دهد و به شرکت‌ها امکان توسعه مواد مؤثره دارویی با

□ مناسب بودن محصول

لوله‌های راکتور جریان برای انواع خاص API مناسب هستند. به‌عنوان یک شبکه از لوله‌های طراحی شده برای اطمینان از مخلوط کردن مناسب، جامدات اغلب می‌تواند باعث انسداد شوند، به این معنی که اپراتورها باید کیت خود را پیاده کنند تا رسوب را خارج سازند. برای تهیه مواد جامد تجهیزات تولید پیوسته با لوله‌های پهن‌تر طراحی شده‌اند.

برخی از مزایای هزینه‌ای برای استفاده از فرآیند پیوسته وجود دارد، به‌ویژه هنگامی که نیاز به احتمال تخلیه پر هزینه‌ای تولید بچی را کاهش می‌دهد، اگر اشتباهی رخ داده باشد. هزینه تجهیزات تولید پیوسته بالا است و حتی تجهیزات با مقدار کم برای شرکت‌ها بیش از ۳۰ هزار پوند هزینه دارد. در نتیجه، پیاده‌سازی این روش اغلب به اقتصاد بستگی دارد.

□ در دسترس بودن تجهیزات

در حالی که روند scale up ممکن است نسبتاً مستقیم به‌نظر رسد، واقعیت به دست آوردن تجهیزات مناسب می‌تواند دشوار باشد و ممکن است نیاز به تغییر تأمین‌کننده داشته باشد.

در حالت ایده‌آل بهتر است از تجهیزات تجاری استفاده گردد تا از تغییر هر یک از پارامترها جلوگیری شود.

فرآیند پیوسته جایگزینی مناسب برای تولید در داروسازی است. تولید پیوسته در دوران کودکی خود در صنعت داروسازی قرار دارد و در این مراحل اولیه، همکاری کلیه شرکای زنجیره تأمین، راه ایده‌آل برای آزمایش فرآیند و کشف پتانسیل آن است.

پتانسیل کامل خود می‌دهد، اما بررسی مفاهیم و توجه به مناسب بودن فرآیند برای محصول‌های خاص، حیاتی است.

تولید پیوسته یک عامل کلیدی برای مدرنیزاسیون تولید دارویی است. این فناوری نوظهور توانایی بهبود چابکی، انعطاف‌پذیری و استحکام در تولید داروها را دارد. همان‌طور که انتظار می‌رود، با معرفی فناوری‌های جدید در بخش داروسازی، عدم قطعیت نظارتی در مورد اتخاذ یک فرآیند تولید پیوسته وجود دارد. این امر شامل ردیابی مواد، طراحی فرآیند، ارزیابی و کنترل است که نیاز به بررسی بیشتر از شیوه‌های مشخص شده دارد. مهم‌تر از همه، در مورد چگونگی ارزیابی و اطمینان از کیفیت محصول در زمینه تکنولوژی تولید پیوسته در چارچوب‌های قانونی کنونی، عدم قطعیت وجود دارد. در این مقاله در مورد دانش موجود، فرصت‌ها، چالش‌ها، شکاف‌های فناوری و جنبه‌های نظارتی مربوط به تولید پیوسته بحث می‌گردد.

صنعت داروسازی، مؤسسه‌های تحقیقاتی و سازمان‌های نظارتی برای غلبه بر چالش‌های مربوط به توسعه و اجرای تولید پیوسته همکاری می‌کنند و پیشرفت قابل توجهی در این زمینه از هنگام سمپوزیوم بین‌المللی تولید پیوسته داروها (ISCMP) در سال ۲۰۱۴ به دست آمده است. تقریباً همه شرکت‌های دارویی نوآور بزرگ در حال کار روی فناوری‌های تولید پیوسته هستند. در حال حاضر پیشرفت فوق‌العاده‌ای از نظر تعداد شرکت‌هایی که به تولید پیوسته متعهد هستند، به چشم می‌خورد. میزان تعهد آن‌ها می‌تواند با تعداد پروژه‌های تولید پیوسته

که آن‌ها دنبال می‌کنند، برآورد گردد. از ۱۵ شرکت دارویی برتر، تقریباً همگی به‌طور عمومی اعلام کرده‌اند که به این روش تولید متعهد هستند. تعداد فروشندگان تجهیزات تولید پیوسته در حال افزایش هستند. مهم‌تر از همه، سازمان غذا و داروی آمریکا داروی اورکامبی [Orkambi (lumacaftor / ivacaftor)] را که یک داروی جدید فیروز کیستیک است، تأیید کرد تا با استفاده از روش‌های تولید پیوسته داروها [ماده مؤثره دارویی (API) هنوز از طریق تولید بچی ساخته می‌شود] از جمله آزمایش آزادسازی در زمان واقعی (RTRT) انجام گیرد. در سال ۲۰۱۶، FDA هم‌چنین به یک تولیدکننده اجازه تغییر روش از تولید بچی به تولید پیوسته دارو برای محصول پریزستا (daruna-Prezista)] [vir داد. این دو نمونه نشان‌دهنده یک گام مهم در تکمیل تولید پیوسته به تولید دارویی تجاری است و نشان‌دهنده امکان استفاده از تولید پیوسته برای توسعه داروهای جدید و تولید تجاری تحت یک مسیر نظارتی با شتاب و برای اجرای این فناوری نوظهور در تولید محصول‌های موجود به‌عنوان تغییرات پس از تأیید می‌باشد.

بر اساس جلسه ISCMP 2014 و پیشرفت پیوسته پیاده‌سازی، دومین نشست ISCMP در ۲۶-۲۷ سپتامبر ۲۰۱۶ برگزار شد. هدف ISCMP سال ۲۰۱۶ شامل ارزیابی مطالعه‌های موردی از شرکت‌کنندگان برای نشان دادن پیشرفت‌هایی است که از سال ۲۰۱۴ صورت گرفته، شناسایی شکاف‌های باقی مانده و توسعه راه‌حل‌های مناسب و مراحل بعدی برای رسیدگی به آن‌ها

که موانع نظارتی بر سر راه رویکردهای تولید پیوسته وجود نخواهند داشت. با این وجود، ناظران و تولیدکنندگان در کنار هم در حال یادگیری هستند. صاحب‌نظران نظارتی با بحث و گفتگو درباره پیچیدگی‌های کیفیت با طراحی (QbD) روشی سیستمیک که با اهداف از پیش تعریف شده شروع می‌شود و بر محصول و درک فرآیند و کنترل فرآیند بر اساس علوم و مدیریت خطر کیفی تأکید می‌کند. به عبارت دیگر، طراحی و توسعه فرمولاسیون‌ها و فرآیندهای ساخت به منظور تأمین اهداف کیفی از پیش تعیین شده محصول است. عناصر اساسی این روش شامل: ویژگی کیفی هدف محصول (QTPP)، تعیین صفات کیفی بحرانی (COAs)، ارزیابی خطر و ارتباط صفات مواد خام و پارامترهای فرآیند به COAs، توسعه فضای طراحی، طراحی و به کار بردن یک استراتژی کنترل و مدیریت چرخه محصول شامل بهبود مستمر می‌باشند. پیشرفت‌های قابل ملاحظه‌ای از سوی چندین شرکت در ایجاد استراتژی‌های کنترل رخ داده که با توجه به محدودیت‌های خاص، منجر به RTRT شده است (شکل ۱).

در محدوده تولید بیوتکنولوژی، تسهیلات جدید با قابلیت‌های تولید پیوسته توسعه یافته‌اند، اگرچه به‌طور خاص برای فرآیند پایان به پایان بیوتکنولوژیک طراحی نشده‌اند. در حال حاضر یک امکان بیوتکنولوژیک به‌طور کامل یکپارچه موفق برای مواد دارویی و چند تسهیلات با PAT یکپارچه برای آنتی‌بادی‌های منوکلونال (mAbs) و دیگر پروتئین‌های درمانی وجود دارد. بسیاری از

بود. علاوه بر این، سمپوزیوم با هدف توسعه و آرایه راهکارهای عملی مبتنی بر مطالعه‌های موردی واقعی برای حمایت از یک کنفرانس بین‌المللی جهت هماهنگی بین‌المللی (ICH) برای تولید پیوسته تشکیل شد.

■ پیشرفت از سال ۲۰۱۴

در مولکول‌های کوچک، تمرکز اصلی روی محصول دارو می‌باشد که به‌صورت خاص از گرانولاسیون مرطوب و فشرده‌سازی مستقیم با روکش پیوسته در عمل شروع می‌گردد. بیش از دو سوم شرکت‌های فعال، زنجیره‌های تولید پیوسته را از فروشندگان تجهیزات تکمیل کرده‌اند و بقیه دارای واحد عملیاتی جداگانه هستند. بسیاری از فروشندگان تجهیزات موجود و جدید همچنان نقش مهمی در طراحی، ساخت و اجرای تجهیزات تولید پیوسته ایفا می‌کنند. کار روی تولید پیوسته API، به‌خصوص در فناوری واکنش، نیز به‌طور قابل ملاحظه‌ای افزایش یافته است. در حال حاضر، کریستالیزاسیون پیوسته در پیاده‌سازی عملیات در صنعت فراتر از مقیاس آزمایشگاهی رفته است. شرکت‌ها تمایل به تمرکز بر مواد دارویی یا محصول‌های دارویی نهایی داشتند و پیشرفت‌های قابل توجه با فواید هم‌زمان وجود داشته که برای شیمی پیوسته و هم‌چنین گرانولاسیون پیوسته جهت شکل نهایی محصول و فشرده‌سازی مستقیم نشان داده شدند.

به‌طور کلی، تعامل با صاحب‌نظران نظارتی به خوبی پیش رفت و منجر به اطمینان بیشتر شد

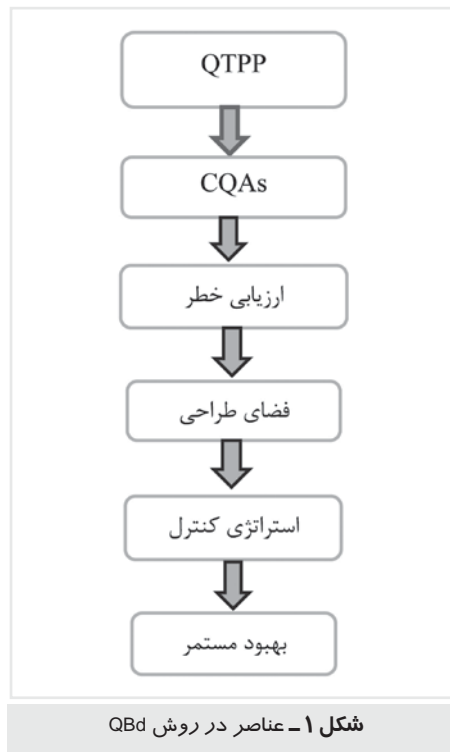
برای انجام این کار هستند. اگر چه PAT قطعاً می‌تواند پیشرفته باشد، بسیاری از فناوری‌های موجود و فعلی PAT وجود دارند که به هیچ وجه با توانایی کامل مورد استفاده قرار نمی‌گیرند. یکی از جنبه‌های مهم استفاده از ابزار PAT تعیین این است که کدام پارامترهای کلیدی اندازه‌گیری شوند. پیشرفت در تولید پیوسته فرصت‌هایی را فراهم می‌کند تا برای مثال از طریق مدل‌های دقیق ریاضی شامل افزایش توسعه و درک فرآیند شوند. توسعه رویکردهای مشترک برنامه‌های مقایسه‌ای و ساختارهای کنترلی برای تسهیل پذیرش گسترده تولید پیوسته در صنعت، مطلوب می‌باشند.

■ جنبه‌های اصلی نظارتی تولید پیوسته

از سال ۲۰۱۴ و هنگام سمپوزیوم بین‌المللی تولید پیوسته داروها، دانش و تجربه قابل توجهی برای حمایت از اجرای تولید پیوسته داروها به‌وجود آمده است. در نتیجه، مفاهیم مشترک و موضوع‌های مربوط به تولید پیوسته از منظر دارویی شروع به ظهور کرده‌اند. جنبه‌های اصلی تولید پیوسته، از جمله تعریف بچ، عناصر استراتژی کنترل و اعتبارسنجی / اعتباربخشی فرآیند، بین صنعت و ناظران شناسایی و مورد بحث قرار گرفته است.

■ مفاهیم مشترک

در تولید پیوسته، مواد ورودی (ها) به‌طور پیوسته در فرآیند وارد و تبدیل می‌شوند و مواد خروجی به‌طور پیوسته از سیستم خارج می‌گردند. این تعریف را می‌توان برای یک واحد عملیاتی منفرد یا کل



تأمین‌کنندگان فناوری در حال توسعه واحدهای فرآیند برای عملیات پیوسته هستند.

■ چالش‌ها و فرصت‌ها

اکثر نوآوری‌ها درگیر اجرای پیوسته فناوری‌های موجود، از جمله PAT، به جای توسعه فناوری‌های جدید هستند، این نوآوری‌ها برای بخش‌هایی از فرآیند تولید و یا تنها یک بخش (ماده دارویی یا محصول دارویی) می‌باشند. با این حال، هنوز باید پیشرفت‌های عمده‌ای در نظر گرفته شود، به‌خصوص با توجه به تعداد فرآیندهایی که در حال توسعه با اجزای پیوسته و ارزش نشان داده شده

فرآیندی بحرانی و ویژگی‌های کیفی در محدوده مشخصی از مقادیر هدف (شرایط کنترل) نگهداری می‌شوند. انحراف از این مقادیر هدف ناشی از اختلال‌هایی است که به‌طور کلی طی عملیات عادی اتفاق می‌افتند، اما می‌توانند تشخیص داده شوند و اغلب به‌قدری کوچک هستند که می‌توان آن‌ها را نادیده گرفت یا قابل کنترل می‌باشند و بر کیفیت محصول تأثیری ندارند یا اثر آن‌ها حداقل می‌باشد. تغییرات بزرگ‌تر در متغیرهای فرآیند و ویژگی‌های کیفی وقتی که فرآیند تولید پیوسته در حالت گذرا مانند هنگام راه‌اندازی، پایان یافتن، تغییر از یک حالت عملیاتی به دیگری و اختلال‌های قابل توجه (به‌عنوان مثال، خرابی دستگاه یا تغییر ناگهانی در ویژگی‌های مواد خام) اتفاق بیافتند، ممکن است درک حساسیت فرآیند علیه اختلال‌ها ابزاری مفید برای توضیح خطر باقیمانده بر کیفیت محصول باشد که باید توسط استراتژی کنترل مناسب مورد توجه قرار گیرد.

برای یک فرآیند تولید پیوسته، درک دینامیک فرآیند نحوه انتقال مواد، با توجه به ردیابی مواد (توانایی حفظ و دسترسی به هویت و ویژگی مواد در سراسر سیستم) و عملکرد واحد عملیاتی و سیستم یکپارچه مهم می‌باشند. درک دینامیک فرآیند با مشخص کردن توزیع زمان اقامت (RTD) برای واحد عملیاتی و سیستم یکپارچه به‌دست می‌آید. RTD یک توزیع احتمالی است که مقدار زمانی را که جرمی یا عنصر مایع در یک سیستم یا فرآیند باقی می‌ماند، توصیف می‌کند. شکل آن به عوامل متعددی نظیر شرایط عملیاتی (به‌عنوان مثال، سرعت جریان)، خواص مواد و طراحی

فرآیند تولید متشکل از یک سری از واحدهای عملیاتی به‌کار برد. اگر چه مقدار مواد مورد نیاز در هر زمینه خاص تولید پیوسته ممکن است نسبتاً کوچک باشد. فرآیند می‌تواند طی یک دوره زمانی برای تولید مقادیر مورد نظر محصول نهایی با کیفیت لازم اجرا شود.

رویکردهای مختلف برای تکمیل واحد عملیاتی تولید پیوسته وجود دارند. در یک رویکرد پایان به پایان، مراحل فرآیند مواد دارویی و محصول دارویی در یک فرآیند پیوسته تکمیل می‌شوند، که در آن ماده دارویی جداگانه یا بینابینی وجود ندارد. در حال حاضر اغلب شرکت‌های داروسازی در حال توسعه یک رویکرد ترکیبی هستند که در آن مراحل تولید پیوسته ممکن است برای بخش‌هایی از یک ماده دارویی یا برای کل ماده دارویی یا فرآیند تولید دارو باشد. سخنرانی‌های ISCMP سال ۲۰۱۶ نمونه‌های بسیاری از رویکرد ترکیبی بودند. شایع‌ترین فرآیندها، سنتز پیوسته مواد، گرانولاسیون پیوسته و فرآیند پیوسته فشرده‌سازی مستقیم برای محصول‌های جامد دارویی خوراکی هستند. با این حال، دو نمونه برای فرآیند تولید مستمر کامل بدون جداسازی API به پایان رسید. در برخی موارد که در آن اشکال دارویی مختلف با استفاده از یک API مشابه تولید می‌شوند، این رویکرد ممکن است انتخاب نشود. برای اطمینان از این که محصول‌ها با کیفیت مطلوب در طول زمان به‌طور پیوسته تولید می‌شوند، یک فرآیند تولید پیوسته باید تحت شرایط کنترل باشد. در عمل، یک فرآیند تولید پیوسته در شرایط پایدار اجرا نمی‌شود، بلکه در شرایطی است که مجموعه‌ای از پارامترهای

اختلال‌های گذرا، خطرات مربوط به فرآیندهای تولید پیوسته می‌تواند متفاوت از فرآیندهای تولید بچی باشد. بنابراین، مدیریت خطر کیفی تولید پیوسته، ملاحظه‌های خاصی را به همراه دارد.

■ ارزیابی خطر

مشخص ساختن دینامیک فرآیند در رابطه با خواص مواد، طراحی تجهیزات و شرایط فرآیند برای درک خطرهای بالقوه تولید پیوسته در کیفیت محصول، عمدتاً به دلیل تأثیر بالقوه آن‌ها بر ردیابی مواد و اختلال در تولید و انتشار، ضروری است. چنین توصیف و درکی می‌تواند به اندازه کافی در طول توسعه دارویی بر اساس رویکرد QbD به دست آید و نیاز است که در سطح سیستم علاوه بر سطح واحد عملیاتی به علت ماهیت یکپارچه فرآیند، در نظر گرفته شود. اطلاعات تولید شده در ارزیابی خطر به توسعه و ارزیابی نظارتی یک استراتژی کنترل پیشنهادی برای طراحی فرآیند تولید پیوسته کمک می‌کند.

■ کنترل خطر

استراتژی کنترل برای تولید پیوسته می‌تواند ترکیبی از عناصر مختلف را شامل گردد. یک استراتژی کنترل پیشرفته برای اطمینان از حالت کنترل پیوسته در سراسر کل عملیات و جمع‌آوری مواد مورد نیاز است. تولید پیوسته فرصتی برای استفاده از داده‌های زمان واقعی مهیا می‌سازد. داده‌های زمان واقعی، هنگامی که به درستی جمع می‌شوند، می‌توانند باعث تأیید لحظه‌ای وضعیت یا «سلامت» یک فرآیند در تولید پیوسته شوند و به

تجهیزات بستگی دارد. پهنای RTD برای یک سیستم خاص (یعنی یک واحد عملیاتی منفرد یا یک سیستم یکپارچه شامل چند واحد عملیاتی)، میزان پراکندگی محوری یا برگشت مخلوط را در آن سیستم نشان می‌دهد که بر انتشار اختلال‌ها و ردیابی مواد تأثیر می‌گذارد. زمان ویژه (characteristic time) معیار مهمی از دینامیک سیستم برای یک فرآیند تولید یکپارچه پیوسته است. این زمان می‌تواند برای تعیین این که چه مدت یک تغییر یا اختلال از طریق سیستم انتقال می‌یابد و از سیستم خارج می‌شود، چه مدت لازم است تا سیستم به حالت عملیاتی جدید انتقال یابد و یا کدام بخش از مواد تحت تأثیر تغییر خواهد یافت، مورد استفاده قرار گیرد.

یکی دیگر از خصوصیت‌های مربوط به فرآیند پیوسته، ویژگی کینتیکی فرآیند طی زمان از منظر جریان مواد (مثلاً ویژگی حرارتی یا اتلاف انرژی در طول زمان) می‌باشد که در صورت مشخص شدن، این اطلاعات یک درک قوی از انتقال و خواص موادی که فرآیند می‌تواند تولید کند، فراهم می‌نماید. همراه با RTD، ویژگی کینتیکی مسیر کامل فرآیند را نشان می‌دهد. در عمل، RTD باید تعیین شود، اما ویژگی کینتیکی را ممکن است به راحتی نتوان به دست آورد.

■ مدیریت خطر کیفی

انتظارات نظارتی برای اطمینان از کیفیت محصول جهت تولید بچی و پیوسته یکسان است. با این وجود، به دلیل خاصیت‌های منحصر به فرد فرآیندهای تولید پیوسته، مانند مواجهه بالقوه با

سفارش واحد تولید ناشی از یک دوره خاص سازنده می‌باشد. لات به معنی یک بیج یا یک بخش مشخصی از بیج است که دارای یک ویژگی و کیفیت واحد با محدوده‌های مشخص است، یا در مورد یک محصول دارویی تولید شده توسط فرآیند پیوسته، مقدار خاص مشخص شده تولید در یک واحد زمان یا کمیت است به گونه‌ای که باعث می‌شود دارای ویژگی و کیفیت یکنواخت در محدوده‌های خاص باشد.

تعاریف نظارتی مربوط به میزان مواد تولید شده است و به روش تولید، نوع تجهیزات و یا منبع مواد خام ربطی ندارد. بنابراین، برای یک فرآیند تولید پیوسته، می‌توان یک بیج را با توجه به تعاریف بالا در نظر گرفت.

تعریف بیج در فرآیندهای پیوسته برای ردیابی مواد حیاتی است و در بازخوانی (recall) محصول‌ها و سایر اقدام‌های نظارتی کاربرد دارد. با استراتژی کنترل مناسب و وضعیت پیوسته کنترل، می‌توان مقادیر زیادی از محصول را با ویژگی و کیفیت یکنواخت تعیین کرد، هرچند بیج‌های مختلف ورودی / مواد خام یا شرایط پردازش (مثلاً متغیرهای دستکاری شده برای کنترل فرآیند فعال مانند کنترل بازخورد) ممکن است در طول اجرای تولید مورد استفاده قرار گیرند. در این زمینه، بیج می‌تواند بر اساس مدت زمان تولید، مقدار مواد پردازش شده، قابلیت تجهیزات و یا تنوع تولید (به‌عنوان مثال، بیج‌های مختلف از مواد ورودی) تعریف شود و همچنین می‌تواند برای پاسخگویی به خواسته‌های متغیر بازار با استفاده از مزایای عملیات به‌طور پیوسته طی دوره‌های گوناگون زمانی انعطاف‌پذیر باشد. از

اطمینان از سطح مناسب کنترل خطر کمک کنند. استفاده از این داده‌ها برای ارزیابی و کنترل فرآیند، برای به حداکثر رساندن مزایای تولید پیوسته، با RTRT تطبیق می‌یابد، هرچند RTRT یک الزام قانونی برای تولید پیوسته نیست.

■ ارتباط خطر

توسعه و تولید رایج با استفاده از فرآیندهای تولید پیوسته می‌تواند مقدار قابل توجهی از داده‌ها را به‌وجود آورد. چنین محیطی غنی از اطلاعات بدون شک به افزایش درک محصول و فرآیند منجر می‌شود و پایه و اساسی برای ارتباط خطر مؤثر تشکیل می‌دهد. از هر دو دیدگاه صنعتی و نظارتی، این داده‌ها باید مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته و مورد استفاده قرار گیرند و به‌طور مقتضی برای ارتباط عناصر استراتژی کنترل پیشنهادی با خطرهای خاص در کیفیت محصول مرتبط می‌شوند، در نتیجه، باعث تصمیم‌گیری‌های کیفیت در زمان واقعی (مانند آزادسازی بیج) طی تولید تجاری می‌گردند و به بهبود مستمر روند (به‌عنوان مثال، بهبود کارایی و کاهش تنوع فرآیند) کمک می‌کنند.

■ تعریف بیج

اجماعی وجود دارد که تعریف‌های زیر از بیج و لات (lot) با اشاره خاص به قوانین فدرال ایالات متحده 21 CFR 210.3 برای تولید پیوسته قابل استفاده هستند. بیج به معنی مقدار خاصی از دارو و یا مواد دیگر است که دارای ویژگی و کیفیت یکنواخت در محدوده‌های خاص و بر اساس یک

دیدگاه نظارتی، پیش‌بینی می‌شود که اندازه بچ، قبل از آغاز هر تولید تعیین گردد.

■ استراتژی کنترل

بر طبق ICH Q8 (R2) و Q10، استراتژی کنترل مجموعه‌ای از کنترل‌های برنامه‌ریزی شده است که از درک محصول و فرآیند فعلی حاصل می‌شود و کیفیت فرآیند و محصول را تضمین می‌کند. کنترل‌ها می‌توانند شامل پارامترها و ویژگی‌های مربوط به مواد دارویی یا محصول‌های دارویی، اجزای سازنده، شرایط عمل تسهیلات و تجهیزات، کنترل‌های درون فرآیند، مشخصات محصول نهایی و روش‌های مرتبط آن و تکرار ارزیابی و کنترل باشند. برای فرآیندهای تولید پیوسته، استراتژی کنترل تأکید ویژه‌ای بر کنترل کیفیت مواد یا محصول در پاسخ به تغییرات بالقوه در فرآیند و شرایط تجهیزات، خواص مواد خام ورودی یا عوامل محیط خارجی در طول زمان دارد. بنابراین، می‌تواند حالت پیوسته کنترل عملیات، جمع‌آوری مناسب محصول و آزادسازی بچ را تضمین کند. نیازهای ارزیابی فرآیند برای اطمینان از حالت پیوسته کنترل عملیات و جدا کردن مواد غیرسازگار در طول عملیات پیوسته و همچنین ماهیت یکپارچه سیستم، افزایش نیاز به استراتژی‌های کنترل پیشرفته با استفاده از عناصر کنترل به غیر از آزمایش محصول نهایی غیرمعمول سنتی می‌باشد. صاحب‌نظران، اجرای استراتژی کنترل را در ۳ سطح طبقه‌بندی کرده‌اند که عبارتند از: استحکام، انعطاف‌پذیری و پیچیدگی عناصر کنترل و به عوامل بسیاری از جمله عملکرد

مورد نظر محصول، فرآیند تولید و ویژگی‌های دینامیک فرآیند (به‌عنوان مثال، ناهمگونی محصول و الگوهای مخلوط کردن) بستگی دارند. در عمل، استراتژی کنترل می‌تواند ترکیبی از عناصر کنترل در هر ۳ سطح را نشان دهد، اگر خطر کیفی به درستی کنترل و کاهش یابد.

■ مواد اولیه و بینابینی

فرآیند پیوسته ممکن است نیاز به کنترل مواد خام اضافی داشته باشد، اگر چند لات از مواد خام در یک واحد فرآیند پیوسته تولید شوند. رویکردهای کنترل باید بر اساس درک محصول و فرآیند باشند و ممکن است از ابزار PAT استفاده گردد. تعیین خصوصیت‌های یک محصول بینابینی که ممکن است یا ممکن نیست جدا شود، ممکن است در فرآیند پیوسته به دلیل درجه‌های نمونه‌گیری کم و تعداد نمونه‌گیری، بالا مشکل باشد. ویژگی‌های کیفی مواد خام و جانبی باید با COAs محصول و نیازهای فرآیند مرتبط باشند.

■ ردیابی مواد

ردیابی مواد ورودی خام و بینابینی تا محصول نهایی در طول فرآیند برای شناخت مواد و انتشار اختلال و نیز تعیین جمع‌آوری و رد محصول، ضروری است. به‌عنوان یک فرآیند تولید یکپارچه پیوسته، ردیابی فرآیندهای تولید پیوسته بر اساس احتمال یا RTD است. ۳ راه حل برای این جنبه مهم وجود دارند:

۱ - رویکرد مدل اصلی اول بر اساس درک مکانیکی و مدل‌سازی کمی از رفتار ترمودینامیک

نسبتاً سریع محاسبه کرد. عیبش این است که اعتبار مدل ممکن است در محدوده‌های عملیاتی باریک‌تر نسبت به مدل اصلی اول باشد. با این حال، اگر به‌طور صحیح توسعه یابد، اعتبار مدل باید برای اکثر و اگر نه همه، در شرایط عملی در دنیای واقعی به اندازه کافی گسترده است.

۳- رویکرد مدل آزاد تمام معادلات مدل اساسی را حذف می‌کند و دینامیک فرآیند را در قالب یک جدول جستجو مانند «برنامه قطار» توصیف می‌کند. این رویکرد می‌تواند با تمام مراحل فرآیند سازگار باشد و روی سیستم کنترل فرآیند انجام گیرد. بنابراین، این مدل می‌تواند به‌عنوان یک ابزار عملی برای توصیف دینامیک فرآیند از فرآیندهای شناخته شده باشد. با این حال، رویکرد مدل آزاد در شبیه‌سازی پیش فرض از تنظیمات ناشناخته به کار نمی‌رود.

هر یک از این رویکردها، هنگامی که توسعه می‌یابند و به‌طور صحیح مورد استفاده قرار می‌گیرند، می‌توانند اطلاعات کافی در مورد RTD فراهم کنند و جای هر بخش از مواد خاص در فرآیند در زمان معین را مشخص کنند. با این حال، از دیدگاه عملی، مدل تجربی یا رویکردهای مدل آزاد، برای توسعه، پیاده‌سازی و اجرا آسان‌تر هستند، اما با گسترده‌های تجربی مورد استفاده برای توسعه آن‌ها محدود می‌شوند. برای جابه‌جایی مواد غیرسازگار، ملاحظه‌های علمی متعددی برای این ۳ رویکرد وجود دارند. اول، رویکرد باید از طریق آزمایش، برای مثال، توانایی آن‌ها جهت ردیابی بخش شناسایی شده مواد غیرسازگار از طریق سیستم تا نقطه (نقاط)

و جنبشی یک سیستم ساخته شده است. به این ترتیب، به دانش فراوان درباره اصول شیمیایی و فیزیکوشیمیایی پایه نیاز می‌باشد (به‌عنوان مثال، هسته‌سازی کمی و کینتیک رشد در مورد کریستالیزاسیون یا واکنش‌های ثابت از واکنش‌های اصلی و مرتبط جانبی در مورد تغییرات شیمیایی). برای اطمینان از قابلیت پیش بینی معتبر این مدل، نیاز به درک عوامل اصلی مکانیکی و نشان دادن قدرت پیش‌بینی مناسب مدل در شرایط گذرا می‌باشد. این رویکرد مدل حداقل روی درک عوامل غالب مکانیکی تعیین‌کننده دینامیک کلی فرآیند تأکید دارد و به‌طور هم‌زمان باعث پیش‌بینی دینامیک فرآیند و ویژگی‌های خاص کیفی (مثلاً خلوص در طول زمان برای واکنش‌های شیمیایی) می‌شود. با این حال، ممکن است برای بسیاری از فرآیندها، مخصوصاً برای سیستم‌های پیچیده، قابل دستیابی نباشد.

۲- رویکرد مدل تجربی روی تقریب‌های تجربی تمرکز دارد که کینتیک فرآیند را با روش عمومی مدل‌سازی می‌کند. رویکرد مدل تجربی فقط برای پیش‌بینی دینامیک فرآیند بر اساس تعریف تجربی در سطح ماکروسکوپی هدف قرار می‌گیرد. مزیتش این است که همان مجموعه معادلات تجربی ممکن است به‌طور گسترده‌ای قادر به توصیف فرآیند دینامیک تنوع کل واحدهای فرآیند با وارد کردن پارامترهای مختلف عددی در سیستم باشد. اگر چه برای تمام واحدهای عملیاتی قابل دستیابی نیستند، معمولاً برای بیشترشان هستند. مزیت دیگر این است که راه حل‌های زمان واقعی این معادلات را می‌توان روی سیستم کنترل فرآیند با زمان پاسخ

یک طراحی فرایند تولید پیوسته باید مورد بررسی مجدد قرار گیرند.

■ ارزیابی و کنترل فرآیند

برای تولید پیوسته، ارزیابی زمان واقعی ویژگی‌های کیفی مواد خام یا در حال فرآیند ممکن است ترکیبی از تغییر پارامتر فرآیند، ابزارهای طیفی و کمومتریک PAT و منابع حسگر غیراسپکتروسکوپی و نرم‌افزاری داده‌های تجزیه و تحلیل فرآیند باشد. ترکیبی از رویکردهای ارزیابی فرآیند می‌تواند برای ارزیابی وضعیت فرآیند، امکان تشخیص اختلال‌های گذرا و قادر ساختن سایر عوامل کلیدی استراتژی کنترل حیاتی برای عملیات پیوسته مانند کنترل فرآیند پیشرفته، سیستم‌های انحراف مواد و RTRT حیاتی است.

میزان یا تکرار نمونه‌برداری، جنبه مهمی از ارزیابی و کنترل فرآیند است و باید به دینامیک فرآیند بستگی داشته و برای هدف مناسب باشد. به‌طور کلی، تکرار نمونه‌برداری را می‌توان به سه دسته زیر بر اساس استفاده آن طبقه‌بندی کرد:

گروه ۱: تکرار نمونه‌برداری باید برای اندازه‌گیری سریع‌ترین دینامیک یا تشخیص سریع‌ترین تغییرات (به‌عنوان مثال، اختلال گذرا با مقدار بزرگ و کوتاه مدت یا تغییر مرحله ناگهانی) مورد انتظار که در سیستم یکپارچه طی تولید با آن برخورد می‌شود، باید به اندازه کافی بزرگ باشد. کلید در این جا تعیین حداکثر میزان تغییر فرآیند و هم‌تراز کردن تکرار اندازه‌گیری با آن میزان می‌باشد، پس هیچ تغییر فرآیند در خارج از محدوده قابل قبول، از دست نخواهد رفت. این نوع تکرار نمونه‌برداری

مردود شدن در شرایط منعکس‌کننده تولید معمول تجاری، معتبرسازی شوند. دوم این که شرایطی که در آن رویکرد می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد تا به اندازه کافی ردیابی مواد را ارزیابی کند، باید درک و تعیین شود. سوم، نگهداری، از جمله به روزرسانی رویکرد، لازم است، برای مثال، هنگامی که تغییرات جدید (به‌عنوان مثال، مواد با خواص جدید) و یا شرایط عملیاتی، که در مجموعه اولیه شرایط و داده‌ها مورد استفاده برای توسعه و اعتبار رویکرد مدل، مورد توجه قرار نگرفته‌اند و به فرآیند اضافه شده‌اند.

■ کنترل مواد اولیه

تولید پیوسته ممکن است نیاز به کنترل بیشتر ویژگی‌های مواد اولیه در مقایسه با فرآیندهای بچی معمولی داشته باشد. ارزیابی ویژگی‌های مواد (مثلاً، توزیع اندازه ذرات و تراکم API و مواد جانبی) در رابطه با تأثیر آن‌ها بر خواص جریان در تجهیزات یا سیستم مورد نظر مهم است. دانش حاصل از چنین مطالعه‌هایی، به توسعه فرآیند مستمر تولید پیوسته در یک حلقه باز (یعنی، بدون کنترل فعال) کمک می‌کند و منجر به درک بهتر از توانایی سیستم در برخورد با تغییرات بیج به بیج در طول عملیات پیوسته از دیدگاه تضمین کیفیت می‌شود. این اطلاعات می‌تواند به تعیین ویژگی مناسب برای مواد خام ورودی کمک کند و چنین یادگیری در کل چرخه عمر محصول برای بهبود فرآیند پیوسته افزایش می‌یابد. برای محصول‌هایی که از تولید بچی به پیوسته تبدیل می‌شوند، مشخصات خاص موجود API و مواد جانبی برای استفاده در

برنامه‌های نمونه‌گیری باشد که مقادیر قابل توجهی از داده‌ها (به‌عنوان مثال، برنامه‌های نمونه‌گیری بزرگ) نسبت به برنامه‌های سنتی تولید و استفاده می‌کنند. چنین برنامه‌های نمونه‌برداری بزرگ با n بار می‌تواند برای حمایت از RTRT به‌کار رود. به‌طور کلی، توسعه یک استراتژی نمونه‌برداری در استراتژی کنترل فرآیندهای تولید پیوسته، نیاز به در نظر گرفتن تمام گروه‌های فوق دارد. مهم‌تر از همه، تعداد نمونه‌برداری مورد استفاده در هر نقطه کنترل (به‌عنوان مثال، پارامترهای فرآیند، کنترل‌های در حال فرآیند یا آزمایش محصول نهایی)، در مجموع، باید برای استفاده در مدیریت تغییرات برنامه‌ریزی شده، پاسخ به اختلال‌ها و اطمینان از حالت مداوم عملیات کنترل کافی باشند و بنابراین، اطمینان حاصل می‌کند که به‌طور مداوم به کیفیت محصول مورد نظر دست یافته می‌شود. با استفاده از اندازه‌گیری‌های برخط (on-line) و در خط (at-line) در تعداد کافی نمونه‌گیری برای ارزیابی و کنترل ویژگی‌های کیفی، تولید پیوسته بر فرصتی برای استفاده از یک رویکرد مبتنی بر عملکرد جهت نشان دادن کیفیت فراهم می‌کند. در این رویکرد، کیفیت محصول با نمایش سازگاری با مشخصات در نقاط کنترل مربوط (به‌عنوان مثال، کنترل‌های در حال فرآیند ویژگی‌های کیفی) در فرآیند نشان داده و تضمین می‌شود. این رویکرد مبتنی بر عملکرد می‌تواند نظارت مؤثر و در عین حال انعطاف‌پذیری عملیاتی مورد نظر توسط صنعت برای مدیریت و بهبود فرآیند در سیستم مدیریت کیفی (بهبود مستمر در موارد مندرج در ICH Q10) را ارائه کند. برای استفاده از این رویکرد،

بالا می‌تواند برای درک فرآیند در طول توسعه دارویی، نشان دادن حالت پیوسته کنترل عملیاتی (مثلاً طی توسعه فرآیند، فرآیند اعتبارسنجی و تولید تجاری زمانی که قابلیت فرآیند بالا کاملاً مشخص نشده است) یا ارزیابی پاسخ‌های دینامیک سریع طی تغییرات شرایط عملیاتی (مانند تغییرات میزان جریان یا ویژگی‌های مواد خام) مورد استفاده قرار گیرد.

گروه ۲: نمونه‌برداری باید برای شناسایی یک جا به جایی فرآیند و قابلیت تعداد کافی از اندازه‌گیری‌ها جهت روند تجزیه و تحلیل به اندازه مناسب مکرر باشد. این نوع تکرار نمونه‌برداری ممکن است برای ارزیابی راه اندازی و پایان کار سیستم برای تعیین زمانی که سیستم به حالت کنترل برسد و بنابراین، وقتی که مواد با کیفیت می‌تواند جمع‌آوری شود، مناسب است. تکرار نمونه‌برداری در این جا بستگی به دینامیک فرآیند طی این حالت‌های گذرا دارد و می‌تواند کمتر از گروه ۱ در مواردی باشد که سیستم ویژگی زمانی طولانی دارد (به‌عنوان مثال، کینتیک واکنش شیمیایی آهسته). هم‌چنین ممکن است برای تحلیل‌های روند طی مرحله بازبینی فرآیند، که در آن تکرارهای کمتر ممکن است پس از نشان دادن قابلیت فرآیند بالا، توجیه شود، مورد استفاده قرار گیرد.

گروه ۳: تکرار نمونه‌برداری باید انجام گیرد تا قادر به ارزیابی کافی کیفیت یک بچ براساس معیارهای آماری صحیح باشد. همان‌طور که در بالا توضیح داده شد، به‌دلیل نیاز به تکرار بیشتر نمونه‌برداری برای ارزیابی دینامیک فرآیند، فرآیندهای تولید پیوسته ممکن است شامل

ویژگی‌های کیفی بحرانی محصول نهایی باید به‌طور کامل شناسایی شوند و ارتباط آن‌ها به نقاط کنترل در فرآیند باید به وضوح مشخص گردند.

■ انحراف و جمع‌آوری مواد

یک فرآیند تولید پیوسته و استراتژی کنترل آن برای حفظ وضعیت کنترل و به حداقل رساندن خطر تولید مواد ناسازگار طراحی شده است. با این وجود، طی اجرای کل تولید وجود می‌توان اختلال‌های موقت را مشاهده کرد. ضروری است تا بخش‌هایی از مواد را که تحت تأثیر این اختلال‌ها قرار گرفته‌اند، از بخش اصلی مواد تولید شده در یک دوره مشابه جدا ساخت. مقدار موادی که نیاز به جدا شدن و انتقال به نقطه انحراف تعیین شده دارند، بستگی به شدت (به‌عنوان مثال، اندازه و مدت زمان) اختلال و ویژگی‌های مخلوط (به‌عنوان مثال، میزان مخلوط پست و یا مخلوط محوری) سیستم دارند. توانایی انحراف مواد غیرسازگار طی یک دوره تولید پیوسته، متکی بر روش‌ها و تکرار ارزیابی و کنترل فرآیند و همچنین دانش در مورد الگوی مخلوط سیستم و RTD آن است.

علاوه بر این، در زمان شروع و پایان کار برنامه‌ریزی شده، یک دوره زمانی می‌تواند وجود داشته باشد که مواد در حال فرآیند با معیارهای پذیرش ویژگی‌های کیفی مطابقت نداشته باشد. معیارهای مناسب باید براساس استراتژی کنترل ایجاد شود تا اطمینان حاصل گردد که جمع‌آوری محصول فقط زمانی اتفاق می‌افتد که فرآیند تولید پیوسته در حالت کنترل باشد و بتوان به کیفیت محصول مورد نیاز دست یافت.

■ آزمایش آزادسازی زمان واقعی

RTRT توانایی ارزیابی و اطمینان از کیفیت مواد در حال فرآیند می‌باشد و محصول نهایی بر اساس داده‌های فرآیند است که معمولاً شامل یک ترکیب معتبر از ویژگی‌های مواد خام اندازه‌گیری شده و کنترل‌های فرآیند می‌باشد. در این زمینه، کاربرد RTRT فرآیندهای تولید پیوسته مستلزم ایجاد روابط روشن بین ویژگی‌های کیفی مهم محصول نهایی و عناصر کنترل ترکیب شده در فرآیند (به‌عنوان مثال، کنترل‌های ویژگی کیفی مواد خام و در حال فرآیند، کنترل‌های پارامترهای فرآیند یا ترکیب آن‌ها) می‌باشد. یک مثال شامل رویکرد RTRT برای انحلال است که بر مبنای اندازه‌گیری‌های زمان واقعی ویژگی‌های کیفی مواد در حال فرآیند (به‌عنوان مثال، غلظت دارو، سختی قرص، وزن و توزیع اندازه ذرات) می‌باشد و یک مدل انحلال مقتضی برای کاربرد این ویژگی‌های کیفی اندازه‌گیری شده جهت پیش‌بینی عملکرد انحلال قرص استفاده می‌شود.

رویکرد RTRT توجه دقیق به استراتژی نمونه‌برداری را تضمین می‌کند. اندازه نمونه انتخاب شده باید نماینده بچ باشد و از لحاظ آماری به منظور ارایه سطح اطمینان و پوشش مناسب، توجیه شود. با توجه به فراوانی جمع‌آوری داده‌ها، باید روش‌های آماری مناسب برای اندازه نمونه بزرگ جهت افزایش سطح اطمینان استفاده شود تا بچ با کیفیت مطلوب مطابقت داشته باشد. در صورت وجود مشکل در تجهیزات PAT، روش‌های جایگزین دیگر برای ارزیابی فرآیند و آزادسازی

گردد. به عنوان مثال، مفهوم هماهنگ‌سازی فعالیت‌های اعتبارسنجی فرآیند با فعالیت‌های چرخه محصول، شرح داده شده است (دستورالعمل FDA برای صنعت: معتبر ساختن فرآیند: اصول و عمل کلی). در این چارچوب مفهومی، تولید پیوسته در زمینه‌های تولیدی مزایایی نسبت به تولید بچی دارد. تولید پیوسته می‌تواند یک محیط غنی با اطلاعات را در محدوده‌های آزمون یا اجرای تولید کمتر با استفاده از ابزار PAT برای توسعه و ارزیابی بر فرآیند ایجاد کند. همچنین می‌تواند از تجهیزات مشابه یا بسیار مشابه برای توسعه دارویی و تولید تجاری استفاده کند. این ویژگی‌های منحصر به فرد به طور طبیعی اجرای اولیه فعالیت‌های اعتبارسنجی و بهبود فرآیند را پشتیبانی یا تسهیل می‌کنند. آن‌ها همچنین بازبینی فرآیند پیوسته را به منظور ارزیابی فرآیندهای تولید پیوسته با استفاده از داده‌ها ناشی از بیج‌های تولید برای اعتبارسنجی فرآیند و بیان فرآیند مطابق با مفهوم کل سیستم طراحی را مناسب می‌سازند. بنابراین، رویکرد بازبینی فرآیند پیوسته به طور اساسی از اعتبارسنجی با هر بیج تولیدی به جای یک رویکرد اعتبارسنجی فرآیند متعارف (به عنوان مثال، اعتبارسنجی سه بیجی در نقطه معین) را که از لحاظ تاریخی استفاده شده است، پشتیبانی می‌کند.

در پایان، از زحمات سرور گرامی و فاضلم، جناب آقای دکتر مصطفی کریمی که با مطالعه این مقاله و ارائه نقاط نظرانشان آن را غنی‌تر ساختند، تشکر و قدردانی به عمل می‌آورم.

بیج می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد. این روش می‌تواند شامل آزمایش محصول نهایی یا استفاده از اندازه‌گیری‌های جایگزین برای اطمینان از این که محصول‌های دارای سطح قابل قبولی از کیفیت هستند، باشد.

■ پردازش و مدیریت داده‌ها

ماهیت یکپارچه یک فرآیند تولید پیوسته و استراتژی کنترل آن نیازمند یک پلت فرم قوی برای کامپیوتر است تا بتواند بر تولید نظارت کند. عناصر کلیدی استراتژی کنترل مانند فرآیند ارزیابی و کنترل که اغلب شامل PAT بر خط، انحراف مواد غیرسازگار و RTRT می‌باشند، می‌توانند در سیستم اتوماسیون کامپیوتری به منظور تسهیل ارزیابی فرآیند زمان واقعی مؤثر، تصمیم‌گیری و پیگیری به صورت یکپارچه درآیند. طراحی، اعتبارسنجی و ارزیابی کیفیت این سیستم با تجهیزات، ملاحظه‌های زیر را تأیید می‌کند. این سیستم باید برای پردازش مقدار زیادی از داده‌ها طی اجرای تولید و تطابق منابع مختلف داده‌ها برای اهداف مورد نظر (مانند پشتیبانی RTRT) طراحی شود. اعتبارسنجی باید بر نیازهای سیستم که توسط دینامیک فرآیند و استراتژی کنترل تعیین شده، متمرکز گردد. ارزیابی کیفیت باید عملکرد سیستم را در شرایط عادی عملکرد و در پاسخ به اختلال‌های برنامه‌ریزی شده یا حالت‌های نارسایی معمول نشان دهد.

■ اعتبارسنجی / بازبینی فرآیند

از دستورالعمل‌ها و استانداردهای موجود می‌توان برای معتبر ساختن فرآیند و هنگامی که قابل اجرا باشند، بازبینی فرآیند پیوسته استفاده

منابع

1. Allison G. Cain YT. Cooney C. Regulatory and quality considerations for continuous manufacturing. May 20-21, 2014 Continuous Manufacturing Symposium. J Pharm Sci 2015; 104(3): 803-812.
2. Byrn S. Futran M. Thomas H. Achieving continuous manufacturing for final dosage formation: challenges and how to meet them. May 20-21, 2014 Continuous Manufacturing Symposium. J Pharm Sci 2015; 104(3): 792-802.
3. Konstantinov KB. Cooney CL. White paper on continuous bioprocessing. May 20-21, 2014 Continuous Manufacturing Symposium. J Pharm Sci 2015; 104(3): 813-820.
4. Page T. Dubina H. Fillipi G. Equipment and analytical companies meeting continuous challenges. May 20-21, 2014 Continuous Manufacturing Symposium. J Pharm Sci 2015; 104(3): 821-831.
5. Myerson AS. Krumme M. Nasr M. Control systems engineering in continuous pharmaceutical manufacturing. May 20-21, 2014 Continuous Manufacturing Symposium. J Pharm Sci 2014; 104(3): 832-839.
6. Baxendale IR. Braatz RD. Hodnett BK. Achieving continuous manufacturing: technologies and approaches for synthesis, workup, and isolation of drug substance. May 20-21, 2014 Continuous Manufacturing Symposium. J Pharm Sci 2014; 104(3): 781-791.
7. Srai JS. Badman C. Krumme M. Future supply chains enabled by continuous processing -opportunities and challenges. May 20-21, 2014 Continuous Manufacturing Symposium. J Pharm Sci 2015; 104(3): 840-849.
8. Nepveux K. Sherlock JP. Futran M. How development and manufacturing will need to be structured-heads of development/ manufacturing. May 20-21, 2014 Continuous Manufacturing Symposium. J Pharm Sci 2015; 104(3): 850-864.
9. American Society for Testing and Materials Subcommittee E55.01. ASTM E2968:Standard Guide for Application of Continuous Processing in the Pharmaceutical Industry [Internet]. West Conshohocken, PA: American Society for Testing and Materials; 2015:15. Available at: <https://www.astm.org/Standards/E2968.htm>. Accessed June 13, 2018.
10. Lee SL. O'Connor TF. Yang X. Modernizing pharmaceutical manufacturing: from batch to continuous production. J Pharm Innov 2015; 10(3): 191-199.
11. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use Expert Working Group (CH). Pharmaceutical Quality System Q10 Step 4 [Internet]. Geneva: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use Expert Working Group; 2008. p 22. Available at: http://www.ich.org/ileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10_Guideline.pdf. Accessed June 13, 2018.
12. Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing, Processing, Packing, or Holding of Drugs: Definitions, 21 C.F.R. Sect 210.3. 1978.
13. Ministry of Health, Labour and Welfare (JP). Ministerial Ordinance No. 179. 2004.
14. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use Expert Working Group (CH). Pharmaceutical Development Q8(R2) Step 4 [Internet]. Geneva: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use Expert Working Group; 2009. p 28. Available at: https://www.ich.org/ileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf. Accessed June 13, 2018.
15. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research, Center for Veterinary Medicine (US). Guidance for Industry Process Validation: General Principles and Practices [Internet]. Washington, DC: Department of Health and Human Services; 2011:20. Available at: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm070336.pdf>. Accessed June 13, 2017.
16. Pharmaceutical and Food Safety Bureau/ Compliance and Narcotics Division (JP). 2013. Enforcement Notification of GMP Ministerial Ordinance Notification No.0830-1.