

به نام خدا

مقایسه برخی الزامات GMP در سه حوزه:

صنعت تولید مواد اولیه دارویی، محصولات دارویی و بیوتکنولوژی

دکتر عبداله نژاد

فارمکس ۱۴۰۵

تعاریف

کیفیت

- برآورده شدن الزامات
- برآورده شدن نیازهای مشتری
- مناسب برای مصرف از لحاظ مرغوبیت، هزینه و زمان
- رضایت مشتری یا به بیان امروزی آن: رضایت متوازن ذینفعان

تعاریف

محصول با کیفیت در داروسازی

محصولی که عاری از هر گونه آلودگی باشد و قادر باشد خواص درمانی ادعا شده را به صورت مکرر و مداوم در طول چرخه عمر محصول به بیمار ارائه نماید.

مسئولیت کیفیت با کیست؟

کیفیت، مسئولیت تمام کارکنان در بخش های مختلف یک شرکت است.

تعاریف

GMP

مجموعه ای از الزامات و فعالیت ها (بعبارتی حداقل امکانات سخت افزاری و نرم افزاری) که اطمینان می دهد محصول تولید شده همواره در مطابقت با استانداردهای از پیش تعریف شده قرار می گیرد.

تحقق GMP در حیطه وظایف تضمین کیفیت است.

هدف از اجرای اصول GMP حذف یا کاهش خطرات ذاتی (ریسک ها) در فرآیندهای تولیدی می باشد.

ریسک های مهم کیفی در داروسازی

Three Main (Critical) Quality Defects

Mix Up & Incorrect Labeling

Cross Contamination

Microbial Contamination in Sterile Products

Other:

Out of Specification

Contaminations

ویژگی مشترک ریسک های بحرانی داروسازی چیست؟

مثال

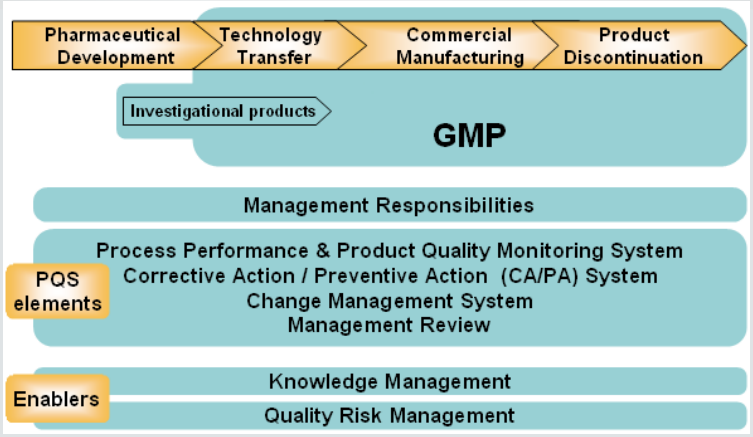
انبار قرنطینه در کارخانه داروسازی باید دارای منطقه مشخص با دسترسی محدود باشد.








سیستم مدیریت کیفیت دارویی





خروجی فرآیند تحقیق و توسعه

صنعت تولید مواد اولیه دارویی	صنعت تولید محصولات دارویی	صنعت بیوتکنولوژی
روش سنتز	فرمولاسیون	* تولید Cell line
روش خالص سازی	روش تولید	روش تهیه WCB
معرفی بسته بندی اولیه و ثانویه	معرفی بسته بندی اولیه و ثانویه	فرمول ساخت محیط کشت
تدوین Specification مواد	تدوین Specification مواد	تدوین شرایط کار فرمانتور و برداشت
شروع کننده و ماده اولیه دارویی	اولیه، جانبی و محصول دارویی	تدوین روش استخراج و پالایش
		فرمولاسیون در صورت لزوم

ورودی ها و خروجی های فرآیند تولید

صنعت تولید مواد اولیه دارویی	صنعت تولید محصولات دارویی	صنعت بیوتکنولوژی
Starting Material	API	Culture Medium
(Intermediate)	Excipients/Component:	Buffers/Gases
Solvent	Filler/Disintegrants	Cell Substrates
Reagent	Dissolution Enhancer	Antifoams
Process Aide	Antioxidant/Lubricant…	Induction Agents/Resins
Product=API	**Finished Product**	**API/Formulation**

مراحل تولیدی

صنعت تولید مواد اولیه دارویی	صنعت تولید محصولات دارویی	صنعت بیوتکنولوژی
Dispensing	Dispensing	Manufacturing of Master and/or Working Cell Banks
Synthesis	Granulation/Preparation	Fermentation/Harvest
Purification	Tableting/Capsuling/Filling	Extraction and Isolation
Drying	Primary Packaging	Viral Removal Steps
Packaging	Secondary Packaging	Purification

نگاه مقایسه ای به برخی نکات GMP

MIX UP

صنعت تولید مواد اولیه دارویی	صنعت تولید محصولات دارویی	صنعت بیوتکنولوژی
لازم است جهت کاهش این ریسک عملیات Line Clearance بخصوص در زمان بسته بندی اولیه ماده اولیه دارویی، با جدیت انجام و مستند شود.	الزام به آزمون شناسایی تک تک ظروف محموله ماده اولیه ارسالی لازم است جهت کاهش این ریسک عملیات Line Clearance بخصوص در زمان بسته بندی اولیه محصول نهایی با جدیت انجام و مستند شود.	ضمن وجود تاکیدات قبلی، در زمان ساخت MCB و WCB بر رعایت اصول Line Clearance تاکید شده و از طرفی بر معتبر نمودن حفظ اطلاعات لیبل در شرایط فریز نمودن بانک های سلولی نیز تاکید شده است.

CROSS CONTAMINATION

صنعت تولید مواد اولیه دارویی	صنعت تولید محصولات دارویی	صنعت بیوتکنولوژی
با همان تعریف ریسک ظهور مقادیر اندک از سایر مواد دارویی در ماده اولیه تولیدی، قابل ایجاد در طول مسیر سنتز، خالص سازی و بسته بندی می باشد، با منشاء پرسنل، هوا، محیط و ... . روشهای تمیزکاری معتبر	با همان تعریف ریسک ظهور مقادیر اندک از سایر مواد دارویی در محصول، قابل ایجاد در طول مسیر توزین، ساخت، پرس قرص و کپسول زنی، فیلینگ و بسته بندی می باشد، با منشاء پرسنل، هوا، محیط و... . روشهای تمیزکاری معتبر	ضمن پذیرش تعاریف عمومی، ظهور میکروارگانیسم زنده در محصول دارویی غیر زنده یا غیر فعال را نیز شامل می شود. بر منشاء پرسنل، نیتروژن و شرایط مرحله استخراج بسیار تاکید شده است.

MICROBIAL CONTAMINATION

صنعت تولید مواد اولیه دارویی	صنعت تولید محصولات دارویی	صنعت بیوتکنولوژی
کنترل ریسک آن پس از مرحله سنتز شیمیایی و شروع فرآیند خالص سازی دارای اهمیت است و در صورت تولید ماده اولیه استریل بحرانی محسوب می شود. Qualified Clean Room	کنترل ریسک آن از همان ابتدا و در مرحله توزین دارای اهمیت است و در صورت تولید محصول استریل بحرانی محسوب می شود. Qualified Clean Room Qualified Autoclave	آلودگی میکروبی مهمترین ریسک در کل عملیات تولید است و نه تنها کیفیت بلکه دریافت محصول از سیستم را تحت اشعاع قرار دهد.

MATERIAL & PERSONNEL FLOW

صنعت تولید مواد اولیه دارویی	صنعت تولید محصولات دارویی	صنعت بیوتکنولوژی
لازم است در طراحی خطوط، بویژه پس از مرحله سنتز، مسیر حرکت مواد شروع کننده با ماده اولیه دارویی (محصول) و نیز مسیر حرکت پرسنل در ورود و خروج جدا باشد. مسیر حرکت ضایعات هم باید مشخص باشد.	لازم است در طراحی خطوط، از مرحله توزین تا پایان بسته بندی اولیه مسیر حرکت مواد اولیه مصرفی با محصول نهایی و نیز مسیر حرکت پرسنل در ورود و خروج جدا باشد. مسیر حرکت ضایعات هم باید مشخص باشد.	ضمن وجود مسیرهای تعاریف شده عمومی، لازم است مسیر حرکت هر نوع ماده یا تجهیز آلوده به میکروارگانیسم زنده از مسیر حرکت مواد و تجهیزات استریل جدا باشد.

WATER

صنعت تولید مواد اولیه دارویی	صنعت تولید محصولات دارویی	صنعت بیوتکنولوژی
انواع آبهای دارویی شامل Drinking, PW, WFI میتواند کاربرد داشته باشد.	انواع آبهای دارویی شامل PW و WFI میتواند کاربرد داشته باشد.	فقط WFI کاربرد دارد.

IN PROCESS CONTROL

صنعت تولید مواد اولیه دارویی	صنعت تولید محصولات دارویی	صنعت بیوتکنولوژی
پارامترهای قابل کنترل در زمان سنتز و خالص سازی عمدتا شامل دما، pH و ... آزمونهایی جهت تشخیص کامل شدن واکنش ها.	پارامترهای قابل کنترل در زمان ساخت و پرس قرص و کپسول زنی و فیلینگ عمدتا شامل وزن، حجم، سختی، فرسایش، پارتیکل، زمان باز شدن، پارتیکل و ... آزمونهایی مانند assay و تست انحلال و ...	کنترلهای حین فرآیند تولید MCB و WCB شامل: کنترلهای مرحله تلقیح (Inoculation) زنده مانی (Viability) کنترل میکروبی پارامترهای نشاندهنده قابلیت ورود به مرحله بعدی سوسپانسیون (مثل دانسیته سلولی) کنترل رشد (زمان دو برابر شدن)

IN PROCESS CONTROL

صنعت بیوتکنولوژی

برخی پارامترهای قابل کنترل حین عملیات فرمانتاسیون:

- زمان عملیات
- فشار فرمانتور (Overlay)
- فشار گاز CO2
- سرعت چرخش (دور)
- پروفایل افزودن گازها
- دما
- pH
- فشار اکسیژن
- افزودن بافرها، اسید و باز

IN PROCESS CONTROL

صنعت بیوتکنولوژی
سایر کنترلهای مین تولید قابل کنترل مین عملیات فرمانتاسیون:
– Bioburden/کانت ویروسی – ویسکوزیته – رشد سلولی (دانسیته، دبلینگ تایم و ...) – زنده مانی (Viability) – ایجاد کلمپ سلولی یا Cell aggregate formation (بهم چسبیدگی) – اندوتوکسین – شناسایی سلول (مرفولوژی) – بهره وری یا Productivity سلولی – نسبت سلولی یا Cell Ratio

اختلاط

صنعت تولید مواد اولیه دارویی	صنعت تولید محصولات دارویی	صنعت بیوتکنولوژی
دو یا چند بچ تولیدی به شرط تایید بودن تک تک آنها و یکسان بودن روش سنتز قابل Merge نمودن است. باید قدیمی ترین تاریخ تولید و اعتبار مصرف به آن تعلق گیرد.	دو یا چند ساب بچ با روش تولید یکسان و ماده اولیه با منبع یکسان، قبل از مرحله Blending نهایی قابل اضافه شدن بهم را دارند.	عملیات Pooling فلاسک های سلولی در تهیه MCB یا WCB امکان پذیر است. عملیات Pooling در مورد چند بچ ماده اولیه دارویی یا مواد مدواسط باید با پیش مطالعه و ارزیابی پایداری و تایید نهاد نظارتی باشد.

TRACEABILITY

صنعت تولید مواد اولیه دارویی	صنعت تولید محصولات دارویی	صنعت بیوتکنولوژی
به مفهوم واضح بودن مواد مصرفی در سنتز و خالص سازی و بسته بندی در یک سری ساخت ماده اولیه دارویی و بالعکس. و نیز ردیابی عملیات توزیع	به مفهوم واضح بودن مواد اولیه مصرفی در ساخت و بسته بندی در یک سری ساخت محصول دارویی و بالعکس. و نیز ردیابی عملیات توزیع	ضمن پایبندی به اصول اشاره شده قابلیت ردیابی ماده اولیه دارویی تولیدی به MCB اولیه مورد تاکید است.

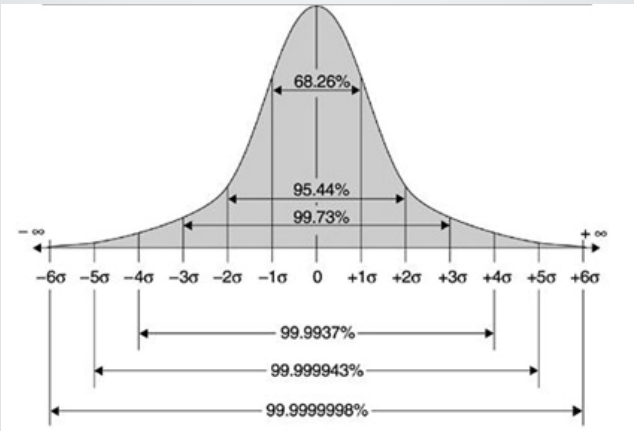
REPROCESS & REWORK

صنعت تولید مواد اولیه دارویی	صنعت تولید محصولات دارویی	صنعت بیوتکنولوژی
در صورت مواجهه با انحرافات کیفی ماده اولیه دارویی، اجرای Reprocess یا Rework در مراحل خالص سازی یا خشک کردن، مقدور است. بشرط وجود دستورالعمل با رعایت مستندسازی کافی و افزودن به برنامه پایداری Ongoing	در صورت مواجهه با انحرافات کیفی محصول یا محصول نیمه ساخت، اجرای Reprocess یا Rework مقدور است. بشرط وجود دستورالعمل با رعایت مستندسازی کافی و افزودن به برنامه پایداری Ongoing	در صورت مواجهه با انحرافات کیفی ماده اولیه دارویی، اجرای Reprocess یا Rework در مراحل خالص سازی مقدور است. بشرط وجود دستورالعمل با رعایت مستندسازی کافی و افزودن به برنامه پایداری Ongoing

RECOVERY

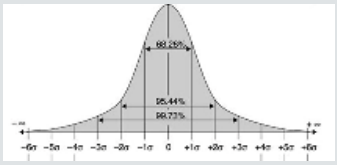
صنعت تولید مواد اولیه دارویی	صنعت تولید محصولات دارویی	صنعت بیوتکنولوژی
میتوان حلالهای مصرفی را با تقطیر Recovery کرد ولی باید در تولید همان ماده اولیه مصرف نمود. Recovery ماده دارویی با اجرای مراحل خالص سازی از Mother Liquor قابل قبول است. Second crop crystallization	در اشکال دارویی جامد پس از بسته بندی اولیه، در صورت نقصان دارو در بسته بندی، قابلیت Recovery وجود دارد. مانند عملیات دبلیستر‌ینگ، بمنظور خارج کردن قرص یا کپسول از بلیسترهای ناقص و بسته بندی مجدد با همان شماره سری ساخت.	کاربرد ندارد.

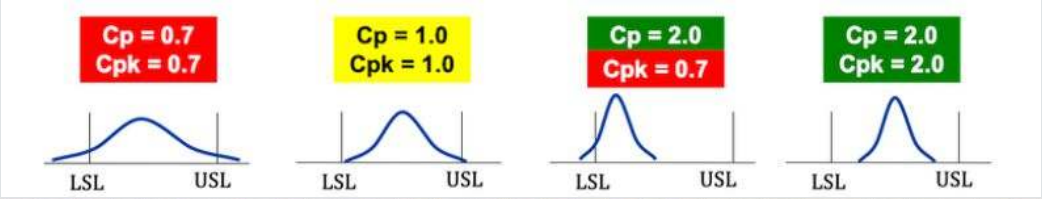
TRENDING



TRENDING

$$Cp = \frac{(USL - LSL)}{6\hat{\sigma}}$$
$$CpU = \frac{(USL - \bar{X})}{3\hat{\sigma}}$$
$$CpL = \frac{(\bar{X} - LSL)}{3\hat{\sigma}}$$
$$Cpk = Min(CpU, CpL)$$





TRENDING

❖ کاربرد Trending

- در ارزیابی توانمندی فرآیندها
- ارزیابی نتایج پایش های محیطی
- پیش بینی ریسک انحرافات
- در مطالعات معتبرسازی بعنوان شواهد تکمیلی گذشته نگر
- ...

TRENDING

صنعت تولید مواد اولیه دارویی	صنعت تولید محصولات دارویی	صنعت بیوتکنولوژی
باید برای تمام پارامترهای بحرانی در مراحل سنتز، خالص سازی و خشک شدن انجام گیرد. همچنین برای پارامترهای کیفی ماده اولیه دارویی، انجام و در PQR منعکس گردد.	باید برای تمام پارامترهای بحرانی در ساخت، پرس قرص، کپسول زنی و فیلینگ انجام گیرد. همچنین برای پارامترهای کیفی محصول نهایی، انجام و در PQR منعکس گردد.	ضمن پایبندی به اصول اشاره شده، ارزیابی روندها در پارامترهای عملیات CIP و SIP در فرمانتور مورد تاکید قرار گرفته است.

RECONCILIATION

صنعت تولید مواد اولیه دارویی	صنعت تولید محصولات دارویی	صنعت بیوتکنولوژی
اجرای عملیات Reconciliation به حد کافی برای مواد دریافتی و ماده اولیه تولیدی مورد تاکید است. به بحث راندمان توجه جدی وجود دارد.	اجرای عملیات Reconciliation به حد کافی برای مواد اولیه و بسته بندی دریافتی و محصول تولیدی مورد تاکید است.	ضمن پایبندی به اصول اشاره شده، اجرای عملیات Reconciliation به حد کافی در تهیه MCB یا WCB نیز مورد تاکید است. به راندمان در هر مرحله و تعریف حدود آن توجه جدی وجود دارد.

جمع بندی

صنعت تولید مواد اولیه دارویی	صنعت تولید محصولات دارویی	صنعت بیوتکنولوژی
پس از مرحله سنتز شیمیایی و شروع فرآیند خالص سازی ردپای جدی رعایت اصول GMP دیده می شود. در بسته بندی اولیه به اوج خود می رسد.	از همان ابتدا و در مرحله توزین با اصول سخت گیرانه GMP مواجه هستیم. ادامه روند بر اساس شکل دارویی و استریلیتی محصول، متفاوت است.	در طول تمام فرآیندها با اصول GMP درگیر هستیم. نسبت صنایع داروهای شیمیایی، در اینجا اصول GMP با اصول تکنیکی عملیات، بیشتر عجین است.

سیر تجلی الزامات GMP

بالاترین سطح GMP از لحاظ کلاس بندی و پوشش پرسنلی:

در صنعت تولید محصول دارویی در بخش توزین است.

و

در صنعت تولید مواد اولیه دارویی در بخش بسته بندی اولیه است.

علت: ارتباط مستقیم با ماده اولیه دارویی و خطر آلودگی هم برای دارو و هم برای پرسنل

REFERENCE

صنعت تولید مواد اولیه دارویی	صنعت تولید محصولات دارویی	صنعت بیوتکنولوژی
ICH Q7	PIC/S GMP	ICH Q5D & PIC/S GMP Annex 2

ممنون از توجه شما

