

راهنمای گام به گام

معتبرسازی پاکسازی در خطوط تولید

صنایع داروسازی

نویسنده:

دکتر دلارام درویش

دکترای تخصصی داروسازی، مسئول فنی و عضو هیات علمی انستیتو پاستور ایران

دکتر لادن ادیب عشق

دکترای داروسازی، دستیار مسئول فنی فرآورده های سرم، هیات علمی انستیتو پاستور ایران

با همکار:

دکتر شاهین حدادیان (تدوین بخش های ۱-۶ و ۲-۴-۲)

دکترای تخصصی بیوتکنولوژی پزشکی، عضو هیات علمی انستیتو پاستور ایران

مسئله مرضیه حسینی (تدوین بخش های ۱-۶ و ۲-۴-۲)

دانشجوی دکترای تخصصی بیوشیمی، کارشناس ارشد انستیتو پاستور ایران

سرشناسه	درو، دلا رام، ۱۳۵۲ -
عنوان و نام پدیدآور	راهنمای گام به گام ممتبر سازی پاک سازی در خطوط تولید صنایع دارو سازی / نویسندگان دلا رام
مشخصات نشر	درو، لادن ادیب عشق ؛ با همکاری شاهین حدادیان، سیده مرضیه حسینی.
مشخصات ظاهری	تهران: یاررس: آثار سبحان، ۱۳۹۵.
شابک	۷۲ ص: مصور
وضعیت فهرست نویسی	978-600-8501-02-2
یادداشت	فیبا
موضوع	کتابنامه
موضوع	دارو سازی -- صنعت و تجارت -- کنترل کیفی
موضوع	Pharmaceutical industry -- Quality control
موضوع	دارو سازی -- کنترل کیفی Pharmacy -- Quality control
موضوع	پزشکی -- ابزار و وسایل -- صنعت و تجارت
موضوع	Medical instruments and apparatus industry
شناخته افزوده	حسینی، سیده مرضیه، ۱۳۵۸ -
شناخته افزوده	حدادیان، شاهین، ۱۳۵۳
شناخته افزوده	ادیب عشق، لادن، ۱۳۶۸ -
رده بندی کلاس	۱۳۹۵ ز ۵/۵۴۲ HD۹۶۶۵
رده بندی دیویی	۳۳۸/۳۷۶۱۵۱
شماره کتابخانه ملی	۳۳۳۱۳۸۱

نام کتاب :	راهنمای گام به گام ممتبر سازی پاک سازی در خطوط تولید صنایع دارو سازی
مؤلفین:	درو، ادیب عشق، حدادیان، حسینی
ناشر:	انتشارات یاررس (با همکاری انتشارات آثار سبحان)
صفحه آرا:	محمد ایمانی
نوبت و سال چاپ:	اول - ۱۳۹۵
تیراژ:	۲۰۰ نسخه
چاپ:	سبحان
قیمت:	۵۸۰۰ تومان
شابک:	۹۷۸-۶۰۰-۸۵۰۱-۰۲-۲

مرکز پخش: انتشارات آثار سبحان و یاررس

تهران: میدان انقلاب، خیابان انقلاب، نرسیده به
خیابان ۱۲ فروردین، ساختمان ولی عصر (عج)
پلاک ۱۳۱۴، طبقه دوم
تلفن: ۶۶۹۷۱۱۱۲ - ۶۶۹۷۱۰۴۰

فروشگاه

تهران: میدان انقلاب، خیابان انقلاب، روبروی
دیرخانه دانشگاه تهران، پاساژ کتابسرای اندیشه،
کتابفروشی آثار سبحان
تلفن: ۶۶۴۱۸۱۹۲

کلیه حقوق معنوی و مادی برای ناشر محفوظ
می باشد و هر گونه تکثیر از این اثر پیگرد
قانونی دارد.

خبرنامه حقوقی سلام

از اینکه به جای پی بردن از ادب کتاب، آن را خریداری
نموده اید و باعث ضرر ناخواسته ناشرین شده کتاب و انتشارات
مربوطه نشده اید، از شما سپاسگزاریم.
لطفاً پیغام مارا به کسانی که در کتاب پی بردن می کنند
برسانید، کی پی برداری از کتابی که با ناشرین راوان تهیه
شده و با هزینه زیاد به چاپ رسیده است باعث ضرر و
زیان نویسندگان و انتشارات مربوطه می باشد.
همچنین دریافت هزینه کتاب حق شرعی و قانونی
نویسندگان کتاب و انتشارات آن می باشد نه حق فردی که
یک دستگاه چاپ و تکثیر خریده است و اکنون از طریق
آن سود می برد.
و در ضمن، با کپی کردن کتاب باعث می شوند ناشر و
مؤلف زیان ببینند و حتی باعث ورشکستگی شود. در
نتیجه دیگر کتابی ترجمه، تالیف و تولید نخواهد شد!
امیدوارم موفق باشید
انتشارات آثار سبحان

به نام آموزگار هستی

مقدمه مولف

اشتهار به کیفیت در صنایع داروسازی از اصلی‌ترین مسائل مورد توجه تولیدکنندگان، مراجع ذیصلاح قانون‌گذار (رگولاتوری) و در نهایت مصرف‌کنندگان می‌باشد.

تایید نمودن و مستندسازی فرآیندهای پاکسازی خطوط و تجهیزات تولید از آلودگی‌ها و بقایای محصولات برای حصول اطمینان از کیفیت مناسب فرآورده و عدم آسیب به مصرف‌کنندگان امری ضروری است. معتبرسازی رویه‌های پاکسازی در صنایع دارویی، عدم آلودگی فرآورده‌ای تولیدی به راد موثره یا جانبی سایر محصولات که در یک خط تولید به صورت مشترک تولید می‌شوند، پاک‌کننده‌ها، میکروارگانیزم‌ها و یا سایر آلاینده‌ها مانند گرد و غبار هوا، لوپریکانت‌ها و ... را حذف می‌نماید.

از آنجائی که کارخانجات داروسازی، به طور همزمان دارای چندین پروانه تولید دارو بوده و با توجه به محدودیت خطوط تولید، تنوع محصولات ناچار به تولید چندین محصول مختلف در یک خط تولید و یا با چندین تجهیز مشترک می‌باشند، این کتاب راهنمای علمی-عملی مفیدی را جهت افزایش بهره‌وری با رعایت الزامات قانونی و حصول اطمینان از ایمنی، کیفیت و اثربخشی در اختیار دست‌اندرکاران صنایع دارویی، دانشجویان و کارشناسان داروسازی قرار می‌دهد.

دلارام درود

فهرست مطالب

۷	مقدمه
۹	تعاریف
۱۱	فصل ۱: اعتبارسازی عملیات پاکسازی، اهمیت و اهداف
۱۲	۱-۱-۱ روش های پاکسازی
۱۳	۱-۲-۱ دستورالعمل یا مواد پاک کننده
۱۵	۱-۲-۱ مقدار قابل قبول مواد پاک کننده
۱۵	۱-۲-۲ نحوه محاسبه و باقیمانده های مواد پاک کننده:
۱۶	۳-۱ پرسنل
۱۶	۴-۱ طراحی و ساخت
۱۷	۵-۱ درجه تمیزی
۱۷	۶-۱ روش های پاکسازی اندوتوکسین ها:
۱۹	۱-۶-۱ روش غیرفعال سازی اندوتوکسین
۱۹	۱-۶-۲ روش حذف اندوتوکسین
۲۰	فصل ۲: اصول و روش های اعتبارسازی پاکسازی
۲۰	۱-۲ روش های اعتبارسازی پاکسازی تجهیزات
۲۰	۲-۲ زمان بندی نگهداری تجهیزات
۲۱	۳-۲ مراحل مورد بررسی در فرآیند اعتبارسازی پاکسازی
۲۵	۴-۲ اعتبارسازی روش سنجش اندوتوکسین
۲۵	۴-۲-۱ اعتبارسازی آون ها و خطوط تولید
۲۵	۴-۲-۲ اعتبارسازی روش اندوتوکسین جهت پاکسازی آلودگی از مراحل مختلف تولید دارویی
۲۶	۵-۲ معیارهای پذیرش
۲۸	۶-۲ محاسبه حداکثر مجاز قابل انتقال ماده مؤثره دارویی از یک محصول به محصول دیگر (MACO)
۲۸	۶-۲-۱ محاسبه معیار پذیرش بر اساس دوز
۲۹	۶-۲-۲ محاسبه با در نظر گرفتن حد (۱۰ ppm) به عنوان معیار پذیرش
۳۰	۶-۲-۳ محاسبه معیارهای پذیرش برای نمونه های حاصل از سوآب کشی سطوح

فصل ۳: نمونه‌برداری و آنالیزها

نمونه‌برداری

۳۶

۳۷

۳۷

۳۷

۴۰

۴۲

۴۲

۴۴

۴۴

۴۴

۴۴

۴۵

۴۵

۴۵

۴۷

۴۷

۴۹

۵۰

۵۰

۵۲

۵۲

۵۳

۵۴

۱-۱-۱- روش‌های اصلی نمونه‌برداری

۱-۱-۱-۳- سوآب کشی

۱-۱-۱-۳- روش کار

۱-۱-۲- شستشو

۱-۲-۱-۳- چگونگی نمونه‌برداری به روش شستشو:

۲-۳- مایسه نمونه‌برداری به روش‌های سوآب و شستشو

۲-۲- زیر روش‌های نمونه‌برداری

۱-۳-۳- روش بهر متاسم

۲-۳-۳- نمونه‌برداری از دارونما

۳-۳-۳- کنترل در بین فرایم معمول تولید

۴-۳-۳- FTIR و تکنیک انتشاراتوالکترتون

۴-۳- ابزارهای مورد استفاده جهت نمونه‌برداری

۱-۴-۳- ابزار سوآب کشی و نمونه‌برداری میکروبیولوژیکی

۲-۴-۳- ابزار نمونه‌گیری تفلونی

۳-۴-۳- لوازم جانبی

۵-۳- مطالعات ریکاوری

۱-۵-۳- روش انجام مطالعات ریکاوری

۶-۳- روش‌های آنالیز

۱-۶-۳- روش اختصاصی

۲-۶-۳- روش غیر اختصاصی

۷-۳- وجوه میکروبی

۱-۷-۳- جمع‌آوری نمونه‌های مورد نظر برای ارزیابی‌های میکروبی

فصل ۴: مستندسازی

۵۷

۵۷

۵۸

۵۸

۱-۴- آموزش روش پاکسازی

۲-۴- تایید صحت پاکسازی

۳-۴- پروتکل اعتبارسنجی پاکسازی

۵۹	۴-۴- گزارش معتبر سازی پاکسازی
۶۰	۴-۵- کنترل تغییرات/ معتبر سازی مجدد
۶۰	۴-۵-۱- کنترل تغییرات (change control)
۶۰	۴-۵-۲- معتبر سازی مجدد (revalidation)
۶۲	۴-۶- ثبت انحرافات
۶۲	۴-۷- ارزیابی و مدیریت ریسک
۶۴	۴-۷-۱- روش ها و ابزار ارزیابی ریسک
۶۵	فصل ۱ بحث و نتیجه گیری
۶۵	۵-۱- بحث و نتیجه گیری
۶۸	منابع

مقدمه

کارخانجات داروسازی در ایران، با توجه به محدودیت خطوط تولید و تنوع محصولات خود، ناگزیر به تولید چند محصول مختلف به طور همزمان در یک خط تولید می‌باشند؛ در نتیجه در بسیاری از موارد تجهیزات و دستگاه‌های مشترک برای تولید محصولات دارویی مختلف به کار گرفته می‌شود. در این صورت این خطر وجود دارد که فرآورده‌ها و مواد موثره دارویی توسط سایر مواد موثره و جانبی سایر فرآورده‌هایی که در آن خط تولید شده‌اند، آلوده گردند. لذا برای جلوگیری از این امر، گام تولید یک محصول جدید در خط تولید نیاز به اجرای فرآیندهای مناسب شستشو باشد که لازم است با دستورالعمل‌هایی مدون و معتبر پیگیری شوند. همچنین در حین تولید محصولات دارویی احتمال ایجاد آلودگی با مواد مورد استفاده در فرآیند پاکسازی، میکروارگانیسم‌ها، اندوتکسین‌ها، ذرات موجود در هوا، گرد و غبار و غیره وجود دارد و حتی اگر فرآیند تولید به نحوی طراحی و اجرا شود که آلودگی تا حد قابل قبولی کاهش پیدا کند، باز هم باید عملیات پاکسازی به درستی اجرا شود. همین دلیل به جرات می‌توان گفت در صنعت داروسازی، معتبرسازی فرآیند پاکسازی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار بوده و با استناد به قوانین جاری روش‌های بهینه تولید (cGMP) اجرای صحیح و دقیق این فرآیند کلیدی می‌تواند تاثیر مستقیمی بر کیفیت محصول و ایمنی آن برای مصرف‌کنندگان داشته باشد. از این رو طبق یک قاعده کلی تا زمان اثبات معتبر بودن روش پاکسازی مورد استفاده در خط تولید امکان استفاده از دستگاه‌های در تماس مستقیم با محصول به صورت کمپین وجود نداشته و باید جنبه اقتصادی اختصاص دادن دائمی (dedication) یک دستگاه برای تولید یک محصول خاص و هزینه و زمان لازم برای معتبر نمودن پروسه پاکسازی مورد بررسی قرار بگیرد. با توجه به آنکه با استفاده از مناسب‌ترین روش‌های پاکسازی نیز نمی‌توان میزان مواد باقیمانده از محصول قبلی را به صفر رساند، لذا فرآیندهای تولید باید به گونه‌ای طراحی و اجرا گردند که میزان آلودگی متقابل به سطح قابل قبولی کاهش یابد. بر اساس دستورالعمل‌های موجود برای معتبرسازی پاکسازی و

الزامات GMP انجام معتبرسازی پاکسازی برای تعویض محصول در یک خط، از محصولی به محصول دیگر از یک دسته دارویی ولی غیر مشابه، لازم و ضروری می‌باشد.

به طور کلی معتبرسازی پاکسازی شامل آنالیزهایی می‌باشد که بتوانند میزان قابل قبول بودن بقایای یک دارو بر روی سطح دستگاه‌های خط تولید را با دقت و صحت بالا گزارش نمایند. امروزه با توسعه فناوری این امر با بکارگیری آزمایشاتی مانند کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا، فتومتری با یون‌های انتخابی، اسپکتروفتومتری اشعه ماوراء بنفش، تشخیص آنزیم، پیترا یون و بسیاری راههای دیگر امکان‌پذیر می‌باشد.

در مورد برخی داروها مثل بتالاکتام‌ها، که توانایی بسیار بالایی در ایجاد حساسیت دارند، آلودگی دستگاه می‌تواند سبب ایجاد پیامدهای شدید و ناخواسته‌ای برای بیماران گردد، لذا به طراحی و کارگیری یک روش پاکسازی معتبر برای حذف بقایای محصول قبلی از تجهیزات تولیدی حائز اهمیت می‌باشد. بنابراین مایع رگولاتوری بر بررسی گسترده جوانب مختلف اثبات عدم آلودگی دستگاه‌های مورد استفاده در تولید محصولات بخصوص با بقایای آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام تاکید می‌نمایند.

در پایان ذکر این نکته لازم است که بر اساس گزارشات فنی سری ۹۵۷ راهنمای WHO تولید همزمان محصولاتی که حاوی مواد اولیه فعال دارویی از دسته hazardous، مانند برخی از هورمون‌ها، استروئیدها یا سایتو توکسین‌ها می‌باشند با سایر محصولات دارویی در یک خط مشترک، حتی با انجام مطالعات معتبر سازی پاکسازی مجاز نمی‌باشد (۱). این از آنجایی که پوتنسی محصولات حاوی اینگونه مواد اولیه hazardous متفاوت می‌باشد، بهره است برای تعیین خطرات بالقوه آن‌ها برای پرسنل تولید و محیط زیست، ارزیابی ریسک‌های کیفیتی انجام شود. با اجرای صحیح فرآیند ارزیابی ریسک مشخص می‌شود که کدامیک از مراحل تولید محصول (از تولید ماده اولیه تا فرمولاسیون پرکنی محصول نهایی) و کنترل آن، تحت الزامات این دستورالعمل قرار می‌گیرند. با توجه به ماهیت این قبیل محصولات، به هیچ عنوان نباید بقایای آن‌ها به فضای تولید منتشر شده و یا به سیستم‌های فاضلاب راه یابد.