

الجودة من خلال التصميم آلية التطبيق وإمكانيات التطوير على الصناعات الدوائية في سورية

Quality By design Mechanism of application and development possibilities for pharmaceutical industries in Syria

د. حسام أحمد¹، د. سوزان ويس²، صيدلانية نسرين الصفر³

الملخص

أثبتت الصناعة الدوائية السورية كفاءتها في تحقيق المواصفات العالمية، رغم ظروف الأزمة والحصار الاقتصادي الجائر، وبقيت قادرةً على تحقيق الأمن الدوائي الوطني. وبما أن تطوير الصناعة الدوائية المحلية وتحقيق السياسة الدوائية واجب وطني، فقد هدفت هذه الورقة إلى تسليط الضوء على منهجية عالمية معتمدة " الجودة من خلال التصميم *QbD* " والتي تُعنى ببناء الجودة منذ بداية التصميم للمستحضر الدوائي، لضمان أهداف الجودة المحددة مسبقاً. تتضمن هذه الورقة شرحاً مفصلاً عن منهجية الجودة من خلال التصميم. إضافة إلى، تطبيق بعض المراحل المتاحة من هذه المنهجية على مستحضر دوائي محلي "مضغوظات ملبسة بالفلم لأتورفاستاتين 20ملغ لشركة الديماس للصناعات الدوائية"، بدءاً من تحديد ملف تعريف الجودة للمنتج المستهدف *QTPP*، وتحديد سمات المواد الحرجة *CMAs* وبارامترات العملية الحرجة *CPPs* المؤثرة على سمات الجودة الحرجة للمنتج *CQAs*، مروراً بدراسة المخاطر وتقييمها، وانتهاءً بتحديد السمات والبارامترات الواجب إدخالها في تصميم التجارب وفضاء التصميم، لتحقيق الجودة والسلامة والفعالية المرجوة من الزبون. كلمات مفتاحية: ملف تعريف الجودة للمنتج المستهدف، سمات الجودة الحرجة، سمات المواد الحرجة، بارامترات العملية الحرجة، تقييم المخاطر.

Abstract

The Syrian pharmaceutical industry has proven its efficiency in achieving international standards, despite the crisis and the unfair economic sanction, and it remained able to achieve national drug security. Since the development of the local pharmaceutical industry and the realization of pharmaceutical policy is a national duty, this paper aims to highlight a new global methodology "Quality by Design (QbD)" which is concerned with building quality from the beginning of the drug design in order to ensure the predefined quality objectives.

This research includes a detailed explanation of the QbD approach, compared with the conventional approach used in our country. Some steps of QbD have been applied in this research to a local pharmaceutical product "Atorvastatin film coated tablets 20 mg from Dimas Pharmaceuticals" in this study. Initially, the quality target product profile (QTPP) was identified. Then, the critical material attributes (CMAs) and critical process parameters (CPPs) affecting critical quality attributes (CQAs) were determined. Moreover, the risk assessment of the processes were evaluated. In addition, the features and parameters of the experimental design and design space were identified to achieve the quality, safety and effectiveness to the customer.

Keywords: *Quality by Design (QbD), Quality Target Product Profile (QTPP), Critical Material Attributes (CMAs), Critical Process Parameters (CPPs), Critical Quality Attributes (CQAs), Risk Assessment*

بدأ مفهوم الجودة من خلال التصميم (QbD) بشكل أساسي من قبل Dr Joseph M. Juran (1992) ، الذي أكد أنه يمكن التخطيط للجودة، وأن معظم الأزمات والمشكلات في الجودة يمكن تجنبها من خلال تحسين التخطيط للجودة، والطريقة التي صمم بها المنتج في المقام الأول. فقد عرّف الجودة على أنها "وجود السمات التي تخلق رضا الزبون مع تحقيق وثوقية تلك السمات"، وهذا يرتبط بشكل وثيق بمفهوم ال QbD المطبق حالياً.

ثم عرّف Woodcock (مدير مركز البحوث وتقييم الأدوية في الولايات المتحدة الأمريكية) "منتجاً دوائياً عالي الجودة على أنه منتج خالٍ من التلوث ويقدم للمريض بشكل موثوق لتحقيق الفائدة العلاجية المرجوة"، (Woodcock, 2004).

وبعدھا، أطلقت إدارة الأغذية والدواء الأمريكية (FDA) مبادرتها "جودة الأدوية للقرن الحادي والعشرين" "نهج قائم على المخاطر risk-based approach"، (Woodcock, 2004). وتبنت منهجية QbD وأكدت أن المنهجية التقليدية/الجودة من خلال الاختبار Quality by Test (QbT) المستندة على الاختبار المتزايد، لا تؤدي بالضرورة إلى تحسين جودة المنتج وإنما يجب أن يتم بناء الجودة ضمن المنتج. وتم إنشاء برنامج تجريبي سمح لشركات الأدوية بتقديم مستحضرات صيدلانية جديدة باستخدام مبادئ QbD.

عملت FDA، في السنوات الأخيرة، بالتعاون مع المنظمات الأخرى من خلال المؤتمر الدولي للتوافق (ICH) International Conference for Harmonization " لتنسيق المتطلبات التقنية للمستحضرات الدوائية للاستخدام البشري" على تعزيز أهداف QbD. وأدى هذا إلى التنفيذ الرسمي لـ "الجودة من خلال التصميم" واعتماد تعريفها وفقاً للمبدأ التوجيهي ICH Q8 (R2)، بأنها "منهجية منظمة للتطوير تبدأ بأهداف محددة مسبقاً وتركز على فهم المنتج والعملية والتحكم في العملية، استناداً إلى العلوم السليمة وإدارة مخاطر الجودة"، (FDA, 2009).

تم نشر العديد من الوثائق التوجيهية (انظر المراجع)، ومع ذلك فإنها لا تغطي العديد من تفاصيل التنفيذ، وترك تفسيرها لشركات الأدوية مما أدى إلى التنوع في آلية التطبيق لـ QbD، مع المحافظة على الأهداف الرئيسية لهذه المنهجية في تحقيق الجودة والسلامة والفعالية.

مشكلة البحث

إن ضعف ثقة الزبون في المستحضرات الدوائية المحلية (عقدة الدواء الأجنبي المنافس القادم من وراء البحار)، والمرونة الكبيرة في المعايير المطبقة من قبل المعامل الدوائية على المنتج النهائي، أوجد فجوة بين ما هو مطلوب وما هو متاح، والسبب يعود إلى أن المنهجية التقليدية لتطوير المستحضر الدوائي في بعض المعامل في سورية تعتمد بشكل كبير على التحقق من تصميم المستحضر الدوائي من خلال الاختبارات التي تلي عملية التصنيع. في حين أن منهجية الجودة من خلال التصميم تقدم فكراً استباقياً "بمعنى أن الجودة يتم التخطيط لها وبناءها في مرحلة التصميم" من خلال تحديد وتعريف مدخلات التصميم الواردة المطلوبة للوصول إلى رضا الزبون ونتائج الدراسات السريرية وغير السريرية، الذي يسمى في هذه المنهجية ملف تعريف أهداف الجودة. ومن ثم يمر عبر مجموعة مراحل تبدأ من تحديد خواص الجودة الحرجة التي يجب التركيز عليها ودراسة المخاطر المرتبطة بعدم تحقيقها، مروراً بتحديد بارامترات العملية التصنيعية الحرجة ودراسة

مخاطرها، وصولاً إلى فضاء التصميم الذي يمثل العلاقة بين المتغيرات التي يمكن التحكم بها للوصول إلى الحل الأمثل الذي يلي ويحقق أهداف الجودة المعرفة مسبقاً، وذلك باستخدام برامج تصميم التجارب والأدوات الإحصائية. لينتهي المطاف بهذه المنهجية بتطوير استراتيجية للتحكم مع التحسين والتطوير المستمر طوال فترة حياة المستحضر.

مبررات البحث

يمكن تلخيص مبررات البحث بالنقاط التالية:

- الوقوع في فخ تكلفة فشل التصنيع مما يؤثر على ضمان وتعزيز فعالية وسلامة المنتجات وجودتها.
- عدم وجود ملف تعريف لجودة المنتج المستهدف لتصميم المنتج وعمليات التصنيع.
- عملية ضمان الجودة للمستحضر الدوائي تتم فقط لدى بعض المصنعين عن طريق الاختبار خلال التصنيع وعلى المستحضر النهائي.
- وجود خصائص الجودة الحرجة وبارامترات العملية الحرجة يؤثر بشكل كبير على جودة المستحضر النهائي، ولكن يتم التعامل معها بشكل محدود بسبب عدم الفهم الواضح لعملية التصميم والتصنيع.
- عدم وجود آلية ونهج لإدارة المخاطر عند تصميم الصيغة والعملية التصنيعية.

أهداف البحث

يهدف هذا البحث إلى تقديم فكرة مفصلة عن منهجية الجودة من خلال التصميم وتطبيق بعض المراحل المتاحة من منهجية الجودة من خلال التصميم على مضغوطات ملبسة بالفيلم لأتورفاستاتين 20ملغ لشركة الديماس للصناعات الدوائية من خلال ما يلي:

- وضع ملف تعريف للمستحضر.
- وضع ملف تعريف الجودة لمضغوطات الأتورفاستاتين لتصميم المستحضر والمساعدة على الفهم العميق للمنتج.
- تحديد سمات الجودة الحرجة لمضغوطات الأتورفاستاتين.
- تحديد سمات الجودة الحرجة للمواد الداخلة في تركيب المستحضر.
- تحديد بارامترات العملية الحرجة لعملية التصنيع.
- تقييم مخاطر لسمات المواد الداخلة في صيغة المستحضر وبارامترات العملية وتحديد حراجتها.
- إجراء تحليل PFMEA، لتقدير حراجة بارامترات العملية التصنيعية وتقييم أهمية إدخالها في تصميم التجارب.

التعاريف والمصطلحات

الجودة من خلال التصميم (QbD) Quality by Design: منهجية منظمة للتطوير تبدأ بأهداف محددة مسبقاً وتركز على فهم المنتج والعملية والتحكم في العملية، استناداً إلى العلوم السليمة وإدارة مخاطر الجودة، (FDA,2009).
ملف تعريف جودة المنتج المستهدف (QTPP) Quality Target Product Profile: ملخص مستقبلي لخصائص جودة المستحضر الدوائي الذي سيتم تحقيقه بشكل مثالي لضمان الجودة المطلوبة، مع الأخذ بعين الاعتبار سلامة وفعالية المنتج الدوائي، (FDA,2009).

سمة الجودة الحرجة (CQA) Critical Quality Attribute : أي خاصية فيزيائية أو كيميائية أو بيولوجية أو مكروبيولوجية يجب أن تكون ضمن حدود أو نطاق أو توزيع مناسب لضمان الجودة المطلوبة للمنتج، (FDA,2009).

سمات المواد الحرجة (CMA) Critical Material Attributes: هي سمات فيزيائية أو كيميائية أو بيولوجية للمواد الفعالة أو السواغات ويكون لها تأثير حرج على واحد أو أكثر على سمات الجودة الحرجة للمستحضر النهائي، (Schlindwein, 2018).

بارامترات العملية الحرجة (CPP) Critical Process Parameter: بارامترات العملية التي لها تأثيرها على سمة الجودة الحرجة ولذلك يجب مراقبتها والتحكم بها لضمان تنفيذ العملية بالجودة المطلوبة، (FDA,2009).

تقييم المخاطر Risk Assessment : عملية منهجية لتنظيم المعلومات لدعم اتخاذ قرار بشأن المخاطر في إطار عملية إدارة المخاطر ويتضمن ذلك تحديد تلك المخاطر وتحليلها وتقييم المخاطر المرتبطة عند التعرض لها، (FDA, 2006).

الدراسات المرجعية

- أظهرت دراسة (Oh, Park et al. 2018) بعنوان تطوير مضغوطات تيلميسارتان بوتاسيوم باستخدام نهج الجودة من خلال التصميم، أن مضغوطات تيلميسارتان البوتاسيوم المصممة وفق QbD بالمقارنة مع مضغوطات Micardis حققت مجموعة من الخصائص المميزة، نذكر منها انحلالاً أفضل عند PH 7.5، الحصول على تكافؤ حيوي أفضل، وكذلك الحصول على حجم مضغوطات أصغر وبالتالي حل شكوى مرضى الضغط كبار السن الذين يعانون مشاكل في البلع. وذلك من خلال تحديد QTPP وCQAs، وبالاستناد إلى دراسة المخاطر الناجمة عن الانحلال والشوائب وتقييمها. وكذلك تطبيق FMEA لدراسة البارامترات المؤثرة على الانحلال والشوائب والصيغة. بالإضافة إلى تحسين فضاء التصميم باستخدام DOE بواسطة تحديد تأثير مجموعة من العوامل منها المادة الرابطة، زمن العجن. إلخ على قيم التفتت، القساوة، الهشاشة، الانحلال، الشوائب، مما أدى إلى تصميم الصيغة التي تتمتع بالخصائص المذكورة أعلاه للمضغوطات موضوع الدراسة.

- بينت دراسة (Nair, Ramana et al. 2017) بعنوان تقييم مضغوطات مضبوطة التحرر لأتورفاستاتين كالسيوم المحضرة مع بوليمير الكاربومير باستخدام منهجية الجودة من خلال التصميم أن غالبية المادة الفعالة تحررت في الوسط القلوي بينما تحرر جزء قليل منها في الوسط الحمضي وبالتالي زاد امتصاص الدواء بالوسط القلوي. أي أن استخدام الكاربومير كبوليمير حساس لدرجة الحموضة والبوفيدون كعامل مهم أدى إلى حماية الدواء من التخرّب في الوسط الحمضي وتلافي تحوله إلى لاكتون مما زاد من التوافر الحيوي للمادة الفعالة. وتم استخدام درجات مختلفة من الكاربومير والبوفيدون في DOE لتحديد الكمية المثلى من بوليمير الكاربومير. وتوصل البحث بعد تطبيق ال ANOVA إلى أن التراكيز المنخفضة من بوليمير كاربومير أدت إلى زيادة التحكم بتحرر الدواء من المضغوطات المذكورة.

- توصلت دراسة (Nayak, Elchidana et al. 2017) باستخدام منهجية الجودة من خلال التصميم على عملية التلبيس، أن هناك ثلاثة بارامترات أساسية لعملية التلبيس، والتي تشمل درجة حرارة الهواء الداخلة إلى حجرة التلبيس وضغط الهواء في البخاخات ومعدل الإرداذ، تؤثر بشكل كبير على خشونة سطح المضغوطة ووزنها. وتم تحليل خطورة كافة المتغيرات باستخدام FMEA وإدراج المتغيرات ذات الخطورة العالية في DOE ودراساتها في مستويين أدنى وأعلى. مما أدى إلى تحقيق عملية تلبيس ثابتة وقابلة للتطبيق وحفض الجهد والوقت والتكاليف للتطوير بالمقارنة مع الطريقة التقليدية.

- توصلت دراسة (Dahima, Gupta. 2016) لتطوير مضغوطات هيدرالازين هيدروكلورايد بتطبيق منهجية الجودة من خلال التصميم وإنشاء فضاء التصميم إلى الحصول على مضغوطات متينة وثابتة وذات تحرر فوري. تم إجراء دراسة مخاطر واستخدمت DOE لإنشاء فضاء التصميم وتحديد العلاقة بين كمية المواد الحرجة غليكولات النشاء الصوديومية وشمعات المغنيزيوم ووقت المزج لكل منهما مع علاقتها مع السمات الحرجة للمستحضر من زمن التفتت والانحلالية. وكانت النتيجة إنتاج المضغوطات بداخل فضاء التصميم والحصول على متانة ومرونة في التصنيع وثقة في الإنتاج ومنتجات ذات جودة عالية للمريض والمجتمع.

- اعتمدت دراسة (Darwish, Fouad et al. 2014) على منهجية الجودة من خلال التصميم لتطوير مضغوطات ثنائية الطبقة من أتورفاستاتين كالسيوم ولوسارتان بوتاسيوم. فكانت النتيجة، الحصول على مضغوطات ثنائية الطبقة بجودة متساوية وتحسين الانحلالية والتوافر الحيوي للأتورفاستاتين كالسيوم باستخدام الكابيتيسول، والحصول على تحرر بطيء للوسارتان بوتاسيوم باستخدام كوميريتول 888 وكاربابول 971. وذلك بعد تحديد الدراسة للسمات الحرجة لكل من المواد والمستحضر ودراسة تأثير المتغيرات المستقلة على الاستجابات المختارة. وتم تحديد فضاء التصميم من خلال تحديد نسب البوليميرات في كل طبقة لتحقيق الجودة المطلوبة.

- توصلت دراسة (Badawy, Lin et al. 2014) بعنوان الجودة من خلال التصميم لتطوير مضغوطات بريغانيب ألينات وبناء استراتيجية للتحكم في عملية التخرب والرطوبة، إلى الحصول على مضغوطات ذات مدة صلاحية مقبولة وإطالة نصف عمر الدواء عبر تحديد العوامل التي تؤثر على عملية الحلمة للمادة الفعالة وخاصة الرطوبة والحرارة. لقد تم بناء تصميم لمحاكاة عملية تحول الدواء إلى شكله غير الفعال بفعل الرطوبة في الوسط المحيط والتي تؤثر على الدواء ولتحديد محتوى الماء في المضغوطة اللازم للثبات. كما تم وضع استراتيجية للتحكم في عملية التصنيع ومواصفة للمستحضر بناء على فهم العوامل التي تؤثر على سمات المواد الحرجة. كما استخدمت النماذج الرياضية لتحديد تأثير هذه العوامل على سمات الجودة الحرجة وتوفير الأساس لمواصفات المنتج وحدود العملية. وتبين أن تطبيق نماذج حركية التخرب مقرونة بمحاكاة امتصاص الرطوبة كانت ناجحة في التنبؤ بمظاهر التخرب في التكوينات المختلفة على الثبات وفقاً لمنهجية QbD.

بعد الاطلاع على الدراسات السابقة نجد أن جميعها تشترك بنقطة أساسية وهي أهمية التطبيق والقيمة المضافة التي حققها تطبيق منهجية QbD لتطوير الصيغة الموجودة أو الطريقة التصنيعية. كما نجد أن معظم هذه الدراسات استخدمت DOE لإنشاء فضاء التصميم وتحديد العلاقة بين البارامترات الحرجة للمواد والعملية المؤثرة على جودة المستحضر النهائي. في حين أن بعضها الآخر، استخدم إضافة لذلك النماذج الرياضية أو الطرق الإحصائية أو النماذج الحركية. إلا أن معظم هذه الدراسات لم تشر إلى المتغيرات البيئية مثل الرطوبة ودرجة الحرارة التي يجب تثبيتها خلال التجربة. كما أن دراسة المخاطر كانت مقتصرة فقط على النواحي المتعلقة بأهداف الدراسة.

وعليه يمكننا القول بأن الدراسة الحالية " تطبيق QbD على مضغوطات أتورفاستاتين كالسيوم 20ملغ" تتميز بتطبيق هذه المنهجية لأول مرة في سورية على مستحضر مرخص حديثاً (لم يتم تصنيعه من قبل في الشركة) وبالتالي سوف يتم تطبيق هذه المنهجية من الخطوة الأولى بتحديد TPP و QTPP و CQAs للمستحضر المدروس مع التعمق في دراسة المخاطر المحتملة لكل من السمات الحدية للمستحضر والصيغة والعملية.

تطبيق ال QbD على مضغوطات أتورفاستاتين ديماس 20ملغ

تحتوي كل مضغوطة أتورفاستاتين ملبسة بالفلم لشركة الديماس على 20 ملغ أتورفاستاتين (على شكل أتورفاستاتين الكالسيوم ثلاثي الهيدرات).

تحديد ملف تعريف المنتج المستهدف TPP

يعرض الجدول (1) ملف تعريف مضغوطات أتورفاستاتين 20ملغ ، ويوضح أن TPP هو أساس جيد لالتقاط متطلبات التصميم لمستحضر صيدلاني جديد لأخذ القرار بإرسال طلب التصنيع إلى وزارة الصحة. حيث ينطلق من احتياجات الزبون (المريض أو اللوائح المعلن عنها من قبل وزارة الصحة لتصنيع المستحضرات المطلوبة لكفاية السوق المحلية). ويحدد مدى إمكانية المعمل لتحويل هذه الاحتياجات إلى مستحضر ضمن الإمكانيات المتاحة لديه أو حاجته إلى توفير معدات أو تجهيزات أو الحصول على الموافقات اللازمة (مثل طلب ترخيص خطوط جديدة للإنتاج). إضافة إلى معرفة الجدوى الاقتصادية لهذا التصنيع مع الالتزام بتحقيق متطلبات الجودة والسلامة والفعالية.

الجدول (1) ملف تعريف مضغوطات أتورفاستاتين 20ملغ (TPP)	
الهدف	سمة المنتج
المرض المعالج (الهدف السريري)	فرط كوليسترول الدم
نوع المرضى	البالغين
طريق الإعطاء	فموي
الفعالية	عامل خافض للشحوم صناعي
السلامة والتحمل	قابل للتحمل مع بعض الآثار الجانبية الثانوية (هضمية، زيادة في ترانس أميناز المصل ومعدل الأنزيمات الكبدية (CPK) في المصل).
الاقتصاد الصيدلاني	يهدف إلى تقليل التكاليف الصحية الإجمالية عن طريق منع تطور المرض
الشكل الصيدلاني و العيار	تحتوي كل مضغوطة ملبسة بالفلم على 20 ملغ أتورفاستاتين (على شكل أتورفاستاتين الكالسيوم ثلاثي الهيدرات).
الجرعة / تكرار الجرعة	مضغوطة واحدة مرة واحدة باليوم في أي وقت من النهار مع أو بدون طعام
تصميم / نوع التعبئة	بليستر (PVC\AL) سهل الاستخدام من قبل المريض
عملية التصنيع	مضغوطات مصنعة بطريقة التحثير الرطب
المظاهر الفنية	تميز كل عيار بلون خاص في حال ترخيص عدة عيارات للمستحضر
البلدان التي سيتم التسويق لها	التسويق محلي (ضمن سوريا)
التكلفة	التكلفة يجب أن لا تزيد تكلفة البضائع عن 20% من السعر التجاري حتى تكون قابلة للتطبيق، Schlindwein and (Gibson, 2018).
السعر التجاري	تحده وزارة الصحة بعد الموافقة على عينات الترخيص وكروكيات البليستر والكرتون.

تحديد ملف تعريف جودة المنتج المستهدف QTPP

يشكل QTPP الأساس في تصميم المستحضرات الدوائية ويجب أن يتضمن جميع سمات المستحضر الضرورية لضمان السلامة والفعالية المكافئة للمشابه العالمي LIPITOR® (الدواء المرجعي). يوضح الجدول (2) ال QTPP لمضغوطات أتورفاستاتين 20ملغ موضوع الورقة.

الجدول (2) ملف تعريف الجودة لمضغوطات أتورفاستاتين 20ملغ (QTPP)

ملاحظات	الهدف	QTPP
	مضغوطات ملبسة بالفلم	الشكل الصيدلاني
يجب أن يكون مماثل لـ LIPITOR	20ملغ	العيار
	الشكل: مدور ومحدد الوجهين	
	لون المضغوطة: أبيض	
	وزن المضغوطة: 300ملغ ± 5%	
	قطر المضغوطة: 9ملم	
	سماكة المضغوطة: 4-3.2ملم	
لا تسبب مشكلة طالما أن انحلالية المستحضر مقبولة	5-12 كغ/سم ²	القساوة
زيادتها يمكن أن تسبب صعوبة في عملية التلبيس.	لا تزيد على 1%	الهشاشة
يؤثر على تحرر الدواء / يؤثر على التوافر الحيوي	لا يزيد على 15 دقيقة	زمن التفتت
إثبات نقاوة المادة الفعالة يضمن فعالية المستحضر ويقي من التخرّب بفعل الشوائب.	إيجابي للأتورفاستاتين ويعطي نفس زمن الاحتباس للمادة المرجعية	فحوص الذاتية
يجب تحقيق متطلبات معايير الجودة الصيدلانية يجب أن يكون متكافئ مع LIPITOR	90%- 110% من القيمة المصرح بها من المادة الفعالة. (IP, 2010)	المعايرة
عدم التجانس يؤثر على السلامة والفعالية.	حسب (USP 32) نسبة القبول لأول 10 وحدات جرعية أقل أو تساوي (L1=15%)	تجانس المحتوى
تؤثر الانحلالية على التوافر الحيوي. لذا يجب أن يكون معدل الانحلال له متكافئ مع LIPITOR	يجب أن ينحل ما لا يقل عن 70% من المقدار المعنون خلال 30 دقيقة في وقاء فوسفاتي (pH 6.8) 9 مل، الجهاز(1): 75 دورة في الدقيقة، درجة الحرارة (± 37 °C). (IP, 2010).	الانحلالية
يمكن للشوائب أن تؤثر على الفعالية لذا يجب أن تكون نسبتها مماثلة أو أقل من LIPITOR.	نسبة أي شائبة مفردة لا تزيد عن 0.5%. نسبة جميع الشوائب لا تزيد عن 2% (USP, 32)	الشوائب
تتم عندما تكون صيغة المضغوطات تساعد على النمو الجرثومي. أما بشكل عام لا يتم استخدام المواد مالم تكن محققة لشروط دساتير الأدوية.	عند الحاجة يجب أن تحقق معايير الـ USP	الفحوص الميكروبيولوجية
يجب أن يكون مماثل أو أفضل من LIPITOR	ثلاث سنوات بدرجة حرارة الغرفة (15 - 25)	الثبات وعمر التخزين
يمكن لأي جزء وحدة تشغيلية أن تؤثر على الجودة أو الفعالية لذا لا بد من تحديد CPPs	تسلسل العملية الإنتاجية واستخدام التجهيزات الموجودة بالمعمل	عملية التصنيع
يتم عادةً اختيار السواغات حسب المشابه العالمي أو حسب الدراسات المرجعية أما اختيار سواغات جديدة يتطلب إجراء دراسات	استخدم أقل عدد ممكن من السواغات اللازمة لعمل مضغوطات مقبولة صيدلانياً، اختيار السواغات حسب	المواد الأولية

الشبيه العالمي، اختيار الموردين، توافق السواغات مع متطلبات دساتير الأدوية (Ph.Eur -JP -USP)	توافق (تحديد المادة الفعالة وشوائبها- السواغات وشوائبها- طرق التخرب- الشروط المحتملة لعملية تصنيع المستحضر).
علبة من الكرتون تحتوي على النشرة وعلى 1 بليستر (المنيوم/PVC) و يحتوي كل بليستر على 10 مضغوطات ملبسة بالفلم.	يزيد التغليف من ثبات الدواء وذلك بحمايته من شروط البيئة المحيطة. كما يمكن لمواد التغليف أن تتفاعل مع المادة وتخربها. لذا يجب أن يكون مماثل لـ LIPITOR ليحفظ الدواء خلال عمر التخزين ولضمان سلامة الدواء خلال النقل والتخزين والاستخدام.

تحديد سمات الجودة الحرجة CQAs

تم التركيز في هذه الدراسة على سمات الجودة التي يحتمل أن يكون لها تأثير على جودة المستحضر المدروس من حيث علاقتها بالجودة والسلامة والفعالية. ويجب الأخذ بعين الاعتبار أن بعض السمات لم نعتبرها حرجة في الوقت الحالي إلا أنه يجب دراسة تأثيرها عند أي تغيير أو تطوير مستقبلي للمستحضر. يوضح الجدول (3) سمات الجودة الحرجة CQAs لمضغوطات أتورفاستاتين ديماس 20ملغ.

الجدول (3) سمات الجودة الحرجة لمضغوطات أتورفاستاتين 20ملغ (CQAs)		
هل هي CQAs؟	السبب	QTPP
لا	لكن يجب ضبط عملية التلبس. حالياً لم نعتبرها حرجة ، وهي محددة في إضارة المستحضر ومطابقة للمشابه العالمي، إلا أن أي تغيير مستقبلي يحتاج إلى إعادة الدراسة لاحتمال تأثيره على السلامة والفعالية كما يحتاج إلى موافقة من وزارة الصحة.	المظهر
لا	المستحضر ملبس ولا تعتبر الهشاشة حرجة إلا أن إبقائها ضمن الحدود المقبولة يسهل عملية التلبس.	الهشاشة
نعم	يؤثر على تحرر الدواء والتوافر الحيوي ويمكن للصيغة أو متغيرات العملية أن تؤثر على زمن التفتت.	زمن التفتت
لا	لم يتم اعتبارها حرجة في دراستنا على الرغم من تأثيرها على السلامة والفعالية لأنها محققة لمواصفات الدساتير كما أن الصيغة و متغيرات العملية لا تؤثر على فحوص الذاتية.	فحوص الذاتية
نعم	يجب إجراء المعايرة على المستحضر النهائي وخلال عملية التصنيع لأن متغيرات العملية ممكن أن تؤثر على نتائج المعايرة وبالتالي تؤثر على السلامة والفعالية لذا يجب ضبطها خلال جميع المراحل.	المعايرة
نعم	يؤثر تحرب المستحضر على السلامة ويمكن للصيغة أو متغيرات العملية أن تساهم في تحرب المستحضر لذا لا بد من التقييم المستمر خلال التصنيع وفي المستحضر النهائي. كما يجب ضبط حدود الشوائب الكلية حسب المشابه العالمي أما بالنسبة للشوائب المفردة يتم تحديدها حسب USP.	الشوائب والتخرب
نعم	يؤثر عدم التجانس على السلامة والفعالية ويمكن للصيغة أو متغيرات العملية أن تساهم بعدم التجانس لذا لا بد من تقييم هذه السمة في مرحلة دراسة الصيغة وعند تطوير العملية.	تجانس المحتوى
نعم	تؤثر على الفعالية (التوافر الحيوي) ويمكن للصيغة أو متغيرات العملية أن تؤثر على الانحلالية. لذا لا بد من تقييم هذه السمة في مرحلة دراسة الصيغة والعملية وعند تطوير العملية. يجب أن يكون مرسم الانحلال مماثل للمشابه العالمي.	الانحلالية
لا	باعتبار المواد الأولية محققة لمتطلبات الدستور وصيغة المستحضر لا تشجع النمو الجرثومي.	الفحوص الميكروبيولوجية

تقييم المخاطر للمواد و CPPs المؤثرة على CQAs

تحديد المواد المؤثرة على CQAs ودراسة المخاطر

أ- المادة الفعالة:

تحتوي كل مضغوطة ملبسة بالفلم على 20 ملغ أتورفاستاتين (على شكل أتورفاستاتين الكالسيوم ثلاثي الهيدرات). تم تقييم المخاطر المحتملة لسماوات المادة الفعالة على CQAs بالاعتماد على خواص المادة الفعالة الجدول (5). وتفيد مخرجات هذا التقييم في تقديم ملخص للنقاط التي يجب أن تؤخذ بعين الاعتبار للتطوير. تم تقييم الخطر المرتبط بكل سمة على أنه مرتفع أو متوسط أو منخفض حسب المعيار الموضح في الجدول (4).

الجدول (4) معيار تقييم درجة الخطر (Schlindwein and Gibson, 2018)	
الخطر غير مقبول ويجب إجراء فحص لتخفيض الخطورة	مرتفع
الخطر مقبول ويحتاج إلى فحص لتخفيض الخطورة	متوسط
الخطر مقبول ولا يحتاج إلى فحص حالياً	منخفض

الجدول (5) المخاطر المحتملة للمادة الفعالة على CQAs لمضغوطات أتورفاستاتين 20ملغ						
سمات المادة الفعالة						CQAs
خصائص الانسيابية	الثبات الكيميائي	شوائب المادة	نسبة الانحلال	أبعاد الجزيئات	شكل الحالة الصلبة	
متوسط	مرتفع	منخفض	منخفض	متوسط	منخفض	المعيارية
مرتفع	منخفض	منخفض	منخفض	مرتفع	منخفض	تجانس المحتوى
منخفض	منخفض	منخفض	مرتفع	مرتفع	مرتفع	الانحلالية
منخفض	مرتفع	مرتفع	منخفض	منخفض	متوسط	التحرب

ب- السواغات:

يوضح الجدول (6) الصيغة المقترحة لمضغوطات أتورفاستاتين، (Niazi, 2009). مع ذكر الدور الوظيفي لكل سواغ، Rowe, Sheskey et al. (2009).

الجدول (6) الصيغة المقترحة لمضغوطات أتورفاستاتين 20ملغ

مكونات المضغوطة	
اسم المادة	الدور الوظيفي
أتورفاستاتين (أتورفاستاتين الكالسيوم ثلاثي الهيدرات)	المادة الفعالة
كربونات الكالسيوم	عامل ممدد
لاكتوز مونوهيدرات	عامل ممدد و رابط
سللوز دقيق التبلور (أفيسيل PH102)	عامل ممدد و رابط ومفتت بالطور الخارجي
بولي فينيل بيريليدون (بوفيدون K30)	عامل رابط
بولي سوريات 80 (توين 80)	عامل مبلل ويزيد انحلال الأتورفاستاتين
كروس كارميلوز الصوديوم	عامل مفتت بالطور الداخلي للمضغوطة
شمعات المغنزيوم	مزلق
ماء مقطر	محل
مكونات سائل التلبيس	
اسم المادة	الدور الوظيفي
هايزروميللوز	عامل تلبيس
بولي لإيتيلن غليكول (ماكروغول 8000)	عامل ملدن
ثنائي أوكسيد التيتانيوم	عامل معتم ويعطي لون أبيض
تالك	عامل معتم
إيتانول 95%	محل
ماء مقطر	محل

تم إجراء تقييم مبدئي للخطر المحتمل لكل سواغ داخل في لب المضغوطة على CQAs اعتماداً على خواص كل سواغ والمعيار المذكور بالجدول(4). يفيد هذا التقييم في تقديم ملخص عن سمات السواغات التي يمكن أن يكون لها تأثير حرج على المستحضر. ويجب أن تؤخذ نسبها بعين الاعتبار في تصميم الصيغة الحالي أو في التطوير المستقبلي للمستحضر، وتم إدراج النتائج في الجدول(7).

الجدول (7) نتائج تقييم المخاطر المحتملة لمتغيرات سواغات الصيغة على CQAs لمضغوطات أتورفاستاتين 20ملغ								
متغيرات الصيغة								
مواد التلييس	شمعات المغنزيوم	كروس كارميللوز	توين 80	بوفيدون K30	أفيسيل	لاكتوز مونوهيدرات	كربونات الكالسيوم	
منخفض	منخفض	منخفض	منخفض	منخفض	متوسط	متوسط	متوسط	المعايرة
منخفض	منخفض	منخفض	منخفض	منخفض	مرتفع	متوسط	متوسط	تجانس المحتوى
منخفض	مرتفع	مرتفع	مرتفع	مرتفع	متوسط	متوسط	مرتفع	الانحلالية
منخفض	منخفض	منخفض	منخفض	منخفض	منخفض	منخفض	منخفض	التحرب

تحديد CPPs المؤثرة على CQAs وتقييم المخاطر

يتم تصنيع مضغوطات أتورفاستاتين كالسيوم بألية التحثير الرطب، (Niazi, 2009). وفق تسلسل الخطوات التالي، الشكل (1):

- ينخل كل من أتورفاستاتين الكالسيوم ثلاثي الهيدرات وكروس كارميللوز وكربونات الكالسيوم ولاكتوز مونوهيدرات

- تمزج مدة كافية حتى تمام التجانس.

- يخلّ بوفيدون K30 وتوين 80 في الماء المقطر مع التحريك حتى رواق المحلول (سائل التحثير)

- يكثر مزيج المساحيق السابق بسائل التحثير.

- تخفف الحثيرات حتى الحصول على 2% LOD وتطحن وتجانس أبعادها.

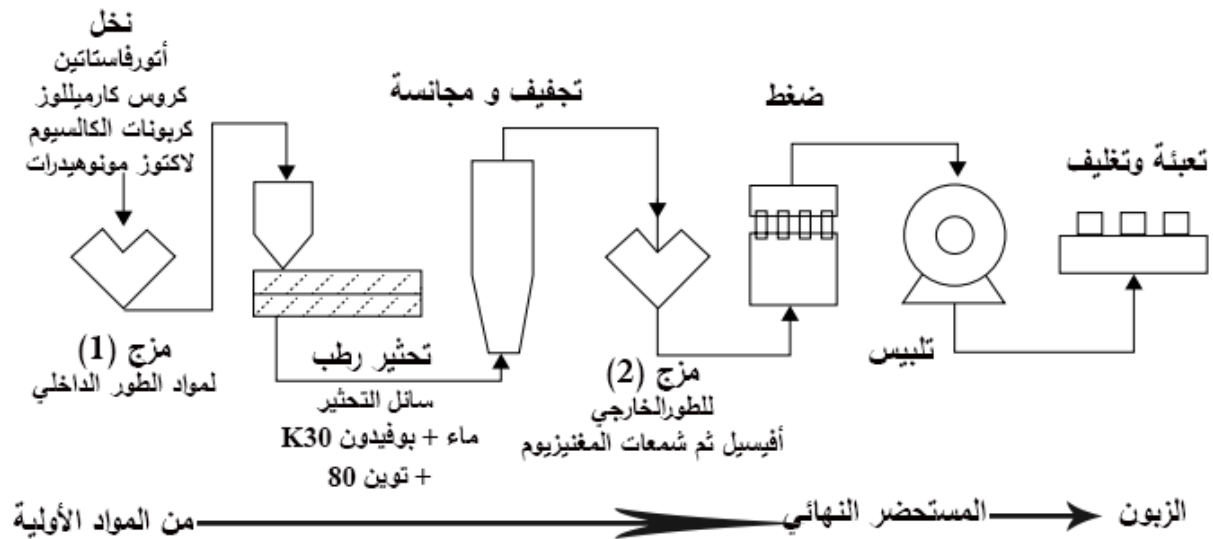
- تمزج الحثيرات مع الأفيسيل مدة كافية ثم تضاف شمعات المغنزيوم وتمزج.

- يضغط المزيج بالقياس المطلوب.

- التلييس: تُذاب كمية هايبروميللوز في كمية من الكحول وتترك في الوعاء لليوم التالي. تُضاف للمحلول الناتج: ماكروغول، ثنائي

أوكسيد التيتانيوم، التالك. يُخلط الناتج ويرد سائل التلييس.

- التعبئة والتغليف.



الشكل (1) وحدات التشغيل لعملية تصنيع مضغوطات الأتورفاستاتين

يوضح الشكل (1) أن عملية التصنيع لمضغوطات الأتورفاستاتين تتكون من مجموعة من الوحدات التشغيلية تتكامل مع بعضها للحصول على CQAs المرغوبة للمستحضر.

تم تحديد الخطورة المحتملة المتعلقة بكل وحدة تشغيلية وتأثيرها على CQAs وتقييم شدة أثرها على أنها مرتفعة أو متوسطة أو منخفضة وفق الجدول (8).

الجدول (8) الخطورة المحتملة لكل وحدة تشغيلية على CQAs لمضغوطات أتورفاستاتين 20ملغ							
الوحدات التشغيلية							CQAs
نخل	مزج (1)	تحتير الرطب	تجفيف	مزج (2)	ضغط	تلييس	
منخفض	منخفض	منخفض	منخفض	منخفض	متوسط	مرتفع	المظهر
منخفض	متوسط	منخفض	منخفض	منخفض	مرتفع	منخفض	المعايرة
منخفض	منخفض	متوسط	متوسط	منخفض	منخفض	مرتفع	التخرب والشوائب
منخفض	مرتفع	مرتفع	منخفض	متوسط	مرتفع	منخفض	تجانس المحتوى
مرتفع	منخفض	مرتفع	منخفض	منخفض	متوسط	متوسط	الانحلالية
مرتفع	منخفض	مرتفع	منخفض	منخفض	متوسط	متوسط	التفتت
منخفض	منخفض	متوسط	منخفض	منخفض	متوسط	منخفض	القساوة
منخفض	منخفض	منخفض	مرتفع	منخفض	منخفض	منخفض	محتوى الماء

يوضح الجدول (8)، أن الوحدات التشغيلية تؤثر بشكل كبير على سمات الجودة مثل تجانس المحتوى والانحلالية والتفتت لتسجيلها مستويات خطورة مرتفعة ومتوسطة أكثر من السمات الأخرى التي تعتبر أقل حرجة وتحتاج إلى مراقبة والتي يجب أن تكون جزءاً من استراتيجية التحكم النهائية.

اعتمدنا في دراستنا على تحليل الـ PFMEA جدول (9) لتوفير ملخص استباقي ولتقييم درجة حرجة المخاطر المحتملة لـ PPs لكل وحدة تشغيلية على CQAs من حيث الجودة والسلامة والفعالية. تم تحديد نمط كل عطل مع:

- احتمال حدوثه/معدل التكرار P
- شدة الخطورة على الجودة والسلامة والفعالية S
- قابلية الكشف D
- حساب (RPN=P*S*D) حسب المقياس بالجدول (10).

الجدول (10) المقياس المستخدم في PFMEA (Schlindwein and Gibson, 2018)			
D	S	P	المقياس (10 - 1)
مستحيلة	مرتفعة جداً	مستمر	10 - 9
منخفضة جداً	مرتفعة	غالباً	8 - 6
متوسطة	متوسطة	أحياناً	5 - 3
دائماً	منخفضة	قليل	2 - 1

الجدول (9) تحليل PFMEA لتحديد أولوية الخطورة المحتملة لكل PPs من الوحدة التشغيلية على CQAs لمضغوطات أتورفاستاتين 20ملغ

RPN	D	S	P	التأثير على CQAs المتعلقة ب QTPP	نمط العطل الحرج المحتمل	بارامترات العملية PPs	الوحدة التشغيلية
196	4	7	7	عدم تجانس المحتوى وبالتالي يؤثر على الجودة والفعالية	تباين أبعاد الجزيئات / أبعاد الجزيئات أكبر من الحد المطلوب	أبعاد المنخل	المنخل
336	7	8	6	عدم تجانس المحتوى (توزع غير متجانس للمادة الفعالة مع السواغات والعامل المفتت) يؤثر على الانحلالية وبالتالي تأثير على الجودة والفعالية	زمن مزج غير كافي	زمن المزج	المزج (1)
224	7	8	4		سرعة المزج منخفضة	عدد دورات الخلاط	
70	7	5	2		حجم التحضير غير متناسب مع سعة الخلاط)	سعة الخلاط	
490	7	10	7	يعطي حثيرات كبيرة وقطع متكتلة مما يسبب عدم تجانس المحتوى ويزيد زمن التفتت ويخفض الانحلالية وبالتالي ينخفض التوافر الحيوي والفعالية.	زيادة السرعة والزمن	سرعة وزمن العجانة	التحثير الرطب
490	7	10	7		انقاص الزمن والسرعة	سرعة وزمن القطع	
378	7	9	6		زيادة زمن التحثير	زمن التحثير	
196	4	7	7	زيادة محتوى الماء ويؤثر على المظهر الفيزيائي (التصاق) أي تأثير على الجودة.	انخفاض درجة حرارة	حرارة التجفيف	التجفيف
270	5	9	6	يؤثر على الثبات والتخرب والشوائب أي تأثير على السلامة	زيادة درجة الحرارة		
210	7	6	5	يؤثر على الانسيابية ويسبب عدم تجانس بالمحتوى.	تشكل مساحيق ناعمة	زيادة السرعة	الطحن
343	7	7	7	حثيرات كبيرة وتباين أبعاد الجزيئات وبالتالي عدم تجانس المحتوى وزيادة زمن الانحلالية وتأثر الفعالية	زيادة الأبعاد	أبعاد منخل المطحنة	والمجانسة

RPN	D	S	P	التأثير على CQAs المتعلقة بـ QTPP	نمط العطل الحرج المحتمل	PPs	الوحدة التشغيلية
343	7	7	7	يؤثر على تجانس المحتوى والفعالية	زيادة السرعة والزمن	سرعة وزمن المزج	مزج (2)
150	5	5	6	تؤدي السرعة غير المضبوطة إلى تباين في الوزن وعدم تجانس المحتوى وتؤثر على مرتسم الانحلال وعلى الجودة والسلامة والفعالية.	زيادة / نقص السرعة	سرعة دوران آلة الضغط	الضغط
168	3	7	8	تسبب تفلح المضغوطة وتزيد القساوة وزمن التفتت ويقل معدل الانحلال وتتأثر الفعالية.	زيادة قوة الضغط	قوة الضغط	
144	3	6	8	تقل قساوة المضغوطة وتزيد الهشاشة ويتأثر المظهر والجودة	انقاص قوة الضغط		
147	3	7	7	تباين في تعبئة الجرن وتباين في الوزن ويؤثر على القساوة والفعالية.	زيادة السرعة	سرعة الملغم	
384	6	8	8	قد يؤدي ارتفاع ضغط الهواء إلى تجفيف الرذاذ بينما يسبب ضغط الهواء الأقل عيوب بالمضغوطة مثل خشونة السطح والالتصاق بسبب تشكيل قطرات كبيرة (تأثير على الجودة).	زيادة / نقصان الضغط	ضغط هواء البخاخات	التلييس
320	5	8	8	يسبب عدم كفاية التجفيف والالتواء والالتصاق خشونة السطح وزيادة الوزن (تأثير على الجودة).	زيادة معدل الإزاد	معدل الإزاد	
150	6	9	5	يعتمد تبخر الماء وتوحيد الطلاء بدرجة كبيرة على درجة الحرارة الهواء الداخل ويؤدي ارتفاع درجة حرارة الهواء الداخل قد يؤدي إلى جفاف المضغوطة وخشونة سطحها. أما انخفاض درجة حرارة الهواء الداخل يسبب التصاق المضغوطات وزيادة محتوى الرطوبة من وبالتالي قد تؤثر على ثبات المنتج (تأثير على السلامة والفعالية).	ارتفاع / انخفاض درجة الحرارة	درجة حرارة للهواء الداخل	

إن الغاية الأساسية من تحليل PFMEA الذي قمنا به في هذه المرحلة هو تحديد مدى حرجة البارامترات الحرجة، التي يجب إدخالها في DoE تمهيداً للمرحلة التالية من هذه المنهجية وهي تحديد فضاء التصميم، الجدول (11).

جدول (11) نتائج تقييم RPN		
أكبر من 300	حرج	ذات حرجة عالية ويجب ادخالها في DOE ودراسة تأثيراتها المتبادلة مع باقي المتغيرات.
من 125 إلى 300	متوسط	ذات حرجة متوسطة ويفضل ادخالها في DOE ودراسة تأثيراتها المتبادلة مع باقي المتغيرات أو يمكن الاستفادة من البارامترات المرجعية المثبتة في الدساتير والمراجع والدراسات.
أقل من 125	منخفض	لا تعتبر حرجة ضمن التصميم الحالي لكن يجب أخذها بعين الاعتبار عند أي تغيير مستقبلي.

على سبيل المثال، ظهر جلياً من تحليل PFMEA تركز المخاطر الحرجة (أكبر من 300) بالوحدة التشغيلية (عملية التحثير الرطب) وفق أنماط الأعطال سرعة وزمن العجن وسرعة وزمن القطع وزمن التحثير والتي سجلت أرقام أولوية الخطورة 490,490,378 على التوالي. لذلك يتوجب دراستها كمتغيرات ودراسة تأثيراتها المحتملة مع باقي المتغيرات باستخدام DOE للحصول على القيم الأمثلية في فضاء التصميم.

مناقشة النتائج

تحديد ملف تعريف المنتج المستهدف TPP

يشكل TPP الأساس ونقطة البداية للحصول على متطلبات التصميم لمستحضر صيدلاني جديد. جدول (1) ويساعد المعمل لأخذ القرار بإرسال طلب التصنيع إلى وزارة الصحة حيث أنه:

- ينطلق من احتياجات الزبون، ولا يقتصر مفهوم الزبون على المريض فحسب بل يشمل أيضاً الجهات التنظيمية، ويشمل مصطلح الزبون في دراستنا على:
- وزارة الصحة : من خلال اللوائح المعلن عنها لتصنيع المستحضرات المطلوبة والضرورية لكفاية السوق المحلية وتحقيق الأمن الدوائي الوطني وتخفيف العبء الاقتصادي على المواطن.
- المريض والطبيب والصيدلي: من حيث نوع المرض المعالج والشكل الصيدلاني وطريق الإعطاء والجرعة وتكرارها التصميم والمظاهر الفنية (التي تشكل ميزة تنافسية للمستحضر).
- يحدد مدى إمكانية المعمل لتحويل هذه الاحتياجات إلى مستحضر ضمن الإمكانيات المتاحة لديه ويحدد حاجة المعمل إلى توفير المعدات أو تجهيزات أو الحصول على الموافقات اللازمة (مثل طلب ترخيص خطوط جديدة للإنتاج أو تأمين عقد مع معمل لديه هذا الخط).
- يساعد بتحديد الجدوى الاقتصادية لهذا التصنيع مع الالتزام بمعايير الجودة والسلامة والفعالية من خلال المقارنة بين التكلفة والسعر المحدد من وزارة الصحة.

تحديد ملف تعريف جودة المنتج المستهدف QTPP

اعتمادنا في دراستنا على LIPITOR® في تحديد QTPP لمضغوطات أتورفاستاتين 20ملغ حسب منهجية QbD، الجدول (2). وتم تحديد كلٍ من: الشكل الصيدلاني- الجرعة- العيار- تاريخ الصلاحية- مواد التغليف- المعايير- تجانس المحتوى- الانحلالية والشوائب بحيث تكون متكافئة مع المشابه العالمي. وهذا يتوافق مع متطلبات وزارة الصحة السورية والتي تنص على وجوب إحضار نسخة عن المشابه العالمي الذي تم الالتزام به لتصنيع المستحضر عند تقديم طلب الترخيص وعند تقديم الإضارة الفنية للمستحضر.

يجب تحديث ال QTPP بشكل مستمر أو تنقيحها كلما تم الحصول على معلومات جديدة في مراحل التطوير المختلفة (مثل تصنيع عبارات إضافية للمستحضر أو تغيير الشكل الصيدلاني أو تغيير المظهر للمضغوطات ... إلخ).

تحديد سمات الجودة الحرجة CQAs

تشمل CQAs الخصائص التي تعتبر مهمة لأداء المنتج. وتم تصنيف كل من زمن التفتت- المعايير- الشوائب والتخرب- تجانس المحتوى- الانحلالية على أنها سمات جودة حرجة على مضغوطات أتورفاستاتين 20ملغ بسبب تأثيرها المباشر على جودة المستحضر والسلامة والفعالية. لذا يجب أن تكون متكافئة مع المشابه العالمي. الجدول (3):

- زمن التفتت: له خطورة على تحرر الدواء والتوافر الحيوي (فعالية).
 - المعايير: السلامة والفعالية
 - نتائج المعايير أكبر من الحد الدستوري فهذا يعني تركيز مرتفع للمادة الدوائية واحتمال سمية أو زيادة التأثيرات الجانبية،
 - أما النتائج أقل من الحد الدستوري فهذا يعني عدم فعالية.
 - التخرب والشوائب يؤثر على السلامة.
 - تجانس المحتوى: سلامة وفعالية.
 - الانحلالية : الفشل في تحقيق مرتسم الانحلال يؤثر على التوافر الحيوي والفعالية.
- وهذا ويمكن لكل من متغيرات الصيغة والعملية أن تؤثر على CQAs ويمكن تحري التأثير المحتمل لها من خلال تقييم المخاطر وتحديد فضاء التصميم باستخدام DOE التي لم تأت الرقة على معالجتها.

تقييم المخاطر للمواد و CPPs المؤثرة على CQAs

تقييم المخاطر للمواد الفعالة والسواغات:

تفيد مخرجات تقييم المخاطر المحتملة لكل من المادة الفعالة والسواغات على CQAs في تقديم ملخص عن سمات المواد التي يمكن أن يكون لها تأثير حرج ويجب أن تؤخذ بعين الاعتبار في تصميم الصيغة الحالي أو في التطوير المستقبلي للمستحضر.

أ- المادة الفعالة:

بينت الدراسة المبدئية لمخاطر المادة الفعالة على CQAs لمضغوطات أتورفاستاتين 20ملغ بالاعتماد على الخواص الفيزيائية والكيميائية لهذه المادة، جدول(5):

- إن شكل المادة الصلبة وأبعاد الجزيئات له دور كبير بالتأثير على الانحلالية وبالتالي الفعالية.
- تأثير الشوائب يكون مرتفع على التخرب لذا يجب أن يتم تحديد نسبة الشوائب في المادة الأولية والمستحضر النهائي مع ضبط متغيرات العملية التي يمكن أن تزيد من هذا التخرب.

ب- السواغات:

يبين الجدول (7):

- إن كلاً من البوفيدون K30 (الرابض في سائل التحثير) وكروس كارميللوز الصودي (المفتت) وشمعات المغنيزيوم (الزلقي) لها تأثير كبير على CQAs للمستحضر المدروس من حيث الانحلالية.
 - كما تلعب نسبة السواغات وأبعاد جزيئاتها تأثيراً على تجانس المحتوى.
- لذا:

- يمكن اعتبار كل من البوفيدون K30 و كروس كارميللوز الصودي و شمعات المغنيزيوم مواد جرجة في مضغوطات أتورفاستاتين 20ملغ ويجب دراسة العلاقة بين نسبها وتأثيرها على CQAs باستخدام DOE لتحديد النسبة المثلى لكل منها.

تقييم المخاطر ل CPPs المؤثرة على CQAs

تتكون العملية التشغيلية من مجموعة متسلسلة من الوحدات التشغيلية لكل وحدة مجموعة من المدخلات يمكن ضبطها أو التحكم بها أما بالنسبة لمخرجاتها فهي ليست بالضرورة قابلة للتحكم.

بينت دراسة المخاطر لمضغوطات أتورفاستاتين 20ملغ وجود أثر مرتفع للوحدات التشغيلية على سمات الجودة الحرجة لهذا المستحضر مثل: تجانس المحتوى والانحلالية والتفتت لتسجيلها مستويات خطورة مرتفعة ومتوسطة أكثر من السمات الأخرى، جدول (8).

وأظهرت نتائج تحليل PFMEA والتقدير العددي ل RPN لكل PPs على CQAs وعلاقته بالسلامة والجودة والفعالية، جدول (9) النتائج التالية:

- يشكل كل من زمن وسرعة المزج بالخلاط - سرعة وزمن المزج بالتحثير - زمن التحثير - أبعاد منخل المطحنة- حرجة كبيرة لإعطائها قيم RPN أكبر 300. لذا يقترح دراسة ادخال هذه المتغيرات في DOE لتحديد النطاقات المقبولة ل CPPs وتحديد التأثيرات المتبادلة بينها لضمان بقاء العملية ضمن فضاء التصميم.

- أعطت كل من حرارة التجفيف- سرعة المطحنة- سرعة آلة الضغط- قوة الضغط- سرعة الملقم- درجة حرارة الهواء الداخل في التلبس قيم RPN بين 125 و 300، لذا تم اعتبارها بارامترات متوسطة الحرجة ويفضل استخدام DOE لتحديد قيمها أو وضع القيم حسب الدساتير أو المراجع أو الدراسات.
- أما المتغيرات التي أعطت قيم أقل من 125 لم يتم اعتبارها حدية في الدراسة الحالية للمستحضر إلا أنه يجب أخذها بعين الاعتبار عند إجراء أي تحسين أو تغيير.
- بالنسبة للتلبس: يشكل كل من ضغط هواء البخاخات ومعدل الإرداذ حرجة مرتفعة لتأثيرها على السلامة والفعالية ولتسجيلها قيم RPN أكبر من 300.

النتائج

يمكن تقسيم نتائج البحث إلى قسمين:

القسم الأول: نتائج عامة

توصل البحث في منهجية الجودة من خلال التصميم QbD التصميم إلى النتائج التالية:

- إن منهجية QbD متوافقة مع متطلبات وزارة الصحة من حيث اعتماد المشابه العالمي الأساس في مقارنة التوافر الحيوي ومرتمس الانحلال والشوائب لتقييم جودة وسلامة وفعالية المستحضرات الجديدة. حيث تم اعتماد المشابه العالمي /Lipitor، كأساس لتحديد ملف تعريف الجودة للمضغوطات المدروسة.
- إن QbD تساعد في إعداد المواصفات اعتماداً على الفهم العميق لمتغيرات الصيغة والعملية. وهي منهجية موجهة إلى المعامل الدوائية ويجب اعتمادها قبل مرحلة الإعداد للإضبارة الفنية للمستحضر لأهميتها في تقديم قيمة مضافة من خلال:
- تحديد TPP لالتقاط متطلبات التصميم لمستحضر صيدلاني بشكل يلي احتياجات الزبون ويساعد المعمل في تحديد امكانياته واحتياجاته قبل أخذ القرار بإرسال طلب التصنيع إلى وزارة الصحة.
- تحديد QTPP يلخص سمات المستحضر اللازمة لتحقيق الجودة والسلامة والفعالية.
- تحديد CQAs يقدم تصور مبدئي لكيفية صياغة المستحضر والعملية.
- إن الدراسة المبكرة لمخاطر العملية في ال QbD وتحديد CPPs منذ المراحل الأولى للتصميم يساعد على ضبط مخرجات الوحدات التشغيلية وتخفيف تأثيرها على CQAs للمستحضر.
- إن استخدام QbD ودمج إدارة المخاطر في تصميم الصيغة والعملية هو عملية استثمار على المدى البعيد. يؤدي إلى تقليل المخاطر على جودة المنتج (والمريض) ويقدم فهم أفضل لمجالات الخطر ويقلل الانحرافات وتكاليف الفشل (سواء الفشل أمام الوزارة عند رفض عينات الترخيص وهدر الوقت أو الفشل ضمن المعمل ورفض التحضيرات أو الفشل أمام الزبون النهائي).

القسم الثاني: نتائج التطبيق العملي

توصل التطبيق العملي ل QbD على مضغوطات أتورفاستاتين 20ملغ إلى النتائج التالية:

- يشكل كل من زمن التفتت- المعاييرة- الشوائب والتخرب- تجانس المحتوى- الانحلالية، سمات جودة حرجة على مضغوطات أتورفاستاتين 20ملغ.
- إن شكل المادة الصلبة وأبعاد الجزيئات للمادة الفعالة (لأتورفاستاتين) له دور كبير بالتأثير على الانحلالية وبالتالي الفعالية.
- تشكل الشوائب خطراً مرتفعاً على التخرب لمادة الأتورفاستاتين، لذا يجب أن يتم تحديد نسبة الشوائب في المادة الأولية والمستحضر النهائي مع ضبط متغيرات العملية التي يمكن أن تزيد من هذا التخرب.
- إن كلاً من البوفيدون K30 وكروس كارميللوز الصودي و شمعات المغنيزيوم مواد حرجة في مضغوطات أتورفاستاتين 20ملغ ويجب دراسة العلاقة بين نسبها وتأثيرها على CQAs باستخدام DOE لتحديد النسبة المثلى لكل منها.
- تشكل الوحدات التشغيلية خطر مرتفع على CQAs لمضغوطات أتورفاستاتين.
- يشكل كل من زمن وسرعة المزج بالخلاط - سرعة وزمن المزج بالتحثير- زمن التحثير- أبعاد منخل المطحنة- حرجة كبيرة لإعطائه RPN أكبر 300. لذا يقترح دراسة ادخال هذه المتغيرات في DOE لتحديد النطاقات المجالات المقبولة ل CPPs وتحديد التأثيرات المتبادلة بينها لضمان بقاء العملية ضمن فضاء التصميم.
- بالنسبة للتلبيس تم اعتبار كل من ضغط هواء البخاخات ومعدل الازداز هي بارامترات عملية حرجة ويجب دراسة العلاقة بينها.

التوصيات

- تحديث ال QTPP التي تم وضعها بالبحث بشكل مستمر وتنقيحها كلما تم الحصول على معلومات جديدة في مراحل التطوير المختلفة.
- استخدام DoE لتحديد فضاء التصميم وتحديد العلاقة التي تربط بين CQAs و CPPs على CQAs.
- تطبيق منهجية QbD على جميع الأشكال الصيدلانية لتخفيض تكلفة الفشل والحد من فشل التصنيع.
- إعادة دراسة المستحضرات المصنعة واسقاطها حسب QbD لتحقيق قيمة مضافة وتأمين التحسين المستمر لها وتدارك الثغرات الموجودة في الصيغة والعملية.
- تطبيق QbD في مخابر المراقبة الدوائية على الطرائق التحليلية (AQbD).
- إنشاء مركز للبحوث يتبنى QbD ويشجع الأبحاث والدراسات المتعلقة بهذا المجال ويقدم الاستشارات والدورات التدريبية للمعامل الراغبة بتطبيق هذه المنهجية.
- يمكن اعتبار هذه الدراسة خارطة طريق للمعامل التي تبحث عن التميز وتواكب التطورات الحديثة بعد استكمال المراحل المتبقية من QbD.

- Altan, S., J. Bergum, L. Pfahler, E. Senderak, S. Sethuraman and K. E. Vukovinsky, "**Statistical Considerations in Design Space Development**", Pharmaceutical Technology, 2010.
- Anuj, G. and N. K. Fuloria, "**Short review on Quality by design: A new Era of Pharmaceutical drug development.**" International Journal of Drug Development and Research, 2012
- Badawy, S. I., J. Lin, M. Gokhale, S. Desai, V. V. Nesarikar, K. R. LaMarche, G. A. Subramanian and A. S. Narang. "**Quality by design development of brivanib alaninate tablets: degradant and moisture control strategy.**" International journal of pharmaceutics, 2014.
- Dahima, Gupta and Rathore. "**Quality by Design (QbD) Approach for Formulation Development of Hydralazine Hydrochloride Tablets**", Journal of Chemical and Pharmaceutical Research, 2016.
- Darwish, M. K., M. M. Fouad, H. E. Zaazaa, S. A. Abdel-Razeq and Z. A. Nasr, "**Formulation, optimization and simultaneous determination of Atorvastatin Calcium and Losartan Potassium in pure and bilayer tablets**". Journal of Global trends in Pharmaceutical Sciences, 2014.
- FDA- (Food and Drug Administration), "**Guidance for industry, PAT-A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing and Quality Assurance**". <http://www.fda.gov/cder/guidance/published.html>, 2004.
- FDA- (Food and Drug Administration), "**Guidance for Industry. Process Validation: General Principles and Practices.**" Department of Health and Human Services, Rockville, MD, USA, 2011.
- FDA- (Food and Drug Administration), "**Guidance for Industry O10 Pharmaceutical Quality System**", Center for Drug Evaluation and Research (CDER) , Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), 4/2009.
- FDA- (Food and Drug Administration), "**Guidance for Industry O9 Quality Risk Management**", Center for Drug Evaluation and Research (CDER) , Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), 2006.
- FDA- (Food and Drug Administration), "**Guidance for Industry O8 (R2) Pharmaceutical Development**", Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), 2009.
- Gandhi, A. and C. Roy , "**Quality by Design (QbD) in Pharmaceutical Industry: Tools, Perspectives and Challenges.**" PharmaTutor , 2016.
- Jadhav, J., N. Namdeogirawale and R. Chaudhari , "**Quality by Design (QbD) approach used in development of pharmaceuticals.**" Int J Pure Appl Biosci, 2014.
- Jain, S. , "**Quality by design (QbD): a comprehensive understanding of implementation and challenges in pharmaceuticals development.**" Int. J. Pharm. Pharm, 2014.
- Juran, J. M , "**Juran on quality by design: the new steps for planning quality into goods and services**" , Simon and Schuster, 1992.
- Lawrence, X. Y., G. Amidon, M. A. Khan, S. W. Hoag, J. Polli, G. Raju and J. Woodcock, "**Understanding pharmaceutical quality by design.**" The AAPS journal , 2014.
- Lawrence, X. Y. and M. Kopcha , "**The future of pharmaceutical quality and the path to get there.**" International journal of pharmaceutics , 2017.
- Lawrence, X. Y., R. A. Lionberger, A. S. Raw, R. D'Costa, H. Wu and A. S. Hussain , "**Applications of process analytical technology to crystallization processes.**" Advanced Drug Delivery Reviews , 2004.

- Mukharya, A., S. Chaudhary, N. Patel, N. Mansuri and A. Misra, "**Stable and Bio-equivalent formulation of HMG-CoA reductase inhibitor: Atorvastatin Calcium.**" International Journal of Pharmaceutical Sciences Letters , 2011.
- Nair, A. K., P. V. Ramana, P. V. B. Rao, B. H. Reddy, H. K. R. Ganthi and U. R. Mallu , "**Carobomer Based Controlled Release Designs of Atorvastatin Calcium Tablets Evaluated Using Quality by Design (QbD) Approach.**" American Journal of Analytical Chemistry, 2017.
- Nayak, B., P. Elchidana and P. Sahu, "**A quality by design approach for coating process parameter optimization.**" Indian Journal of Pharmaceutical Sciences, 2017.
- Niazi, S. K. , "**Handbook of pharmaceutical manufacturing formulations**", CRC press, 2009.
- Oh, G.-H., J.-H. Park, H.-W. Shin, J.-E. Kim and Y.-J. , "**Quality-by-design approach for the development of telmisartan potassium tablets.**" Drug development and industrial pharmacy, 2018.
- Rodríguez-PérezJosé, "**The FDA and Worldwide Current Good Manufacturing Practices and Quality System Requirements: Guidebook for Finished Pharmaceuticals**". United States of America , ASQ Quality Press, 2015
- Rowe, R. C., P. Sheskey and M. Quinn , "**Handbook of pharmaceutical excipients**" , Libros Digitales-Pharmaceutical Press, 2009.
- Schindwein, W. S. and M. Gibson , "**Pharmaceutical quality by design: a practical approach**", John Wiley & Sons, 2018.
- WHO(WorldHealth Organization), "**Quality assurance of pharmaceuticals A compendium of guidelines and related materials, Good manufacturing practices and inspection**". – 2nd ed.s.l., WHO Press, 2007
- Woodcock, J, "**The concept of pharmaceutical quality.**" Am Pharm Rev , 2004.