اعتبارسنجی فرآیندهای آسپتیک واکسن پرکنی با عملیات مدیافیل

سارا زالی*

۱- عضو هیات علمی (استادیار)، موسسه تحقیقات واکسن و سرم‌سازی رازی، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی، کرج، ایران

* نویسنده مسئول: سارا زالی S.zali@rvsri.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۳-۱۲-۱۴۰۱ تاریخ پذیرش: ۳۰-۰۲-۱۴۰۲

چکیده

یکی از عناصر کلیدی در صنایع واکسن‌سازی که جزو الزامات جی‌ام‌پی نیز می‌باشد، اعتبارسنجی فرآیند است. فرآیندهای بحرانی و اثرگذار در تولید واکسن باید اعتبارسنجی شوند تا برای تولید کننده اطمینان حاصل شود که این فرآیندها به صورت مستمر قابل اعتماد می‌باشند و نهایتاً منجر به تولید محصول با کیفیت و با ویژگی‌های تعریف شده می‌گردند. یکی از فرآیندهای رایج در صنایع واکسن‌سازی فرآیند فیلینگ یا واکسن‌پرکنی می‌باشد. اعتبارسنجی عملیات فیلینگ جهت تضمین حفظ استریلیتی فرآیند و بسته‌بندی انجام می‌گردد، تا اثبات گردد در تمام مراحل این فرآیند، با حفظ الزامات مربوط به فضا، تجهیزات و پرسنل امکان انتقال آلودگی به محصول وجود ندارد. اجرای این اعتبارسنجی با عملیات مدیافیل انجام می‌گردد. عملیات مدیافیل نوعی شبیه‌سازی فرآیند با استفاده از محیط‌کشت مناسب می‌باشد به این صورت که محیط‌کشت به جای محصول و تحت همان شرایط (شبیه‌سازی) فیلینگ می‌گردد. نهایتاً ظروف پر و بسته‌بندی شده با محیط‌کشت برای تشخیص آلودگی در انکوباتور قرار می‌گیرند. با تفسیر نتایج به دست آمده مشخص می‌گردد کدام واحد قابلیت آلوده شدن احتمالی را در طول فرایند دارد.

واژگان کلیدی

معتبرسازی، فرایند، فیلینگ، واکسن پرکنی، مدیافیل

بیان مسئله و اهمیت موضوع

اعتبارسنجی فرآیند یکی از الزامات روش‌های بهینه تولید جاری (cGMP) به عنوان یک عنصر اساسی در تضمین کیفیت محصول می‌باشد. معمولا اعتبارسنجی فرآیند به صورت شواهدی مستند ارائه می‌شود تا با درجه بالایی از اطمینان اثبات گردد که یک فرآیند خاص به طور مداوم، به محصولی با مشخصات و ویژگی‌های کیفی مطلوب و از پیش تعیین شده منتهی می‌گردد. شرکت‌های تولید دارو، واکسن و یا هر نوع فراورده بیولوژیک، باید قبل از تولید اولین دسته تجاری، در مورد ویژگی‌های محصول تولیدی، به دانش کافی دست یابند سپس با کنترل مناسب بر فرآیند تولید، فرآیندهای تولیدی خود را اعتبارسنجی کنند. این رویکرد، ثبات فرآیند تولید را تضمین می‌کند و توانایی فرآیند تولید تجاری را با درجه اطمینان بالایی در به دست آوردن محصولات دارویی با رعایت ویژگی‌های کیفی مورد نیازواثربخش به طور مداوم نشان می‌دهد(۱).

به عبارت ساده‌تر باید گفت اعتبارسنجی فرایند عملیاتی است که در آن با اجرای عملیات آزمایشگاهی و جمع‌آوری داده‌ها ، به صورت مستند اثبات می‌شود که کلیه مراحل فرایند طبق الزامات و تحت کنترل می‌باشد و در نتیجه روند تولید به طور پیوسته و به شکل مطلوب انجام می گیرد. در صنایع داروسازی و نیز واکسن‌سازی لازم است که فرایندهای بحرانی اعتبارسنجی شوند. فرایند بحرانی به فرایندی اطلاق می‌شود که عملکرد آن بر روی کیفیت محصول نهایی اثرگذار باشد. یکی از فرایندهای مهم و بحرانی که تقریبا در تمام شرکت‌های داروسازی مشترک می‌باشد، فرایند فیلینگ (پر کردن محصول در ظرف) تحت شرایط آسپتیک می‌باشد.

در فرایند فیلینگ آسپتیک کلیه مراحل شامل پرکردن، اضافه کردن ماده استریل، اتصالات،گذاشتن درپوش، فیلینگ، بسته‌بندی و مهروموم کردن ویال یا بطری باید تحت شرایط آسپتیک انجام گردد. اعتبارسنجی این فرایند بحرانی توسط عملیات مدیافیل انجام می‌شود. اعتبارسنجی یا صحه‌گذاری بر یک فرایند آسپتیک باید شامل سلسله عملیات هایی باشد که طی آن اثبات گردد کلیه مراحل و اجزای این فرایند استریل می باشند و قابلیت حفظ استریلیتی را در تمام دوره فرایند دارند. این عملیات باید به گونه‌ای طراحی شود که تمام فرایند شامل سیستم فیلتراسیون، محیط، تجهیزات، پرسنل و ... را از نظر تضمین آسپتیک بودن پردازش نماید. اعتبارسنجی فرآیند آسپتیک پس از اتمام و تأیید مطالعات احراز صلاحیت انجام می‌شود.

نکاتی که در فرایندآسپتیک باید مورد توجه قرار گیرند، باتوجه به مراحل فرایند و نوع محصول متفاوت هستند. مثلا خطر آلودگی محصول نهایی، در محصولاتی که دارای مرحله فیلتراسیون نهایی هستند، کمتر است و یا محصولاتی که نمی‌توانند در هر مرحله از فرآیند استریل شوند (واکسن‌هایی مانند MMR ، DPT)، بیشترین خطر آلودگی را دارند. به طور کلی می‌توان گفت استراتژی اعتبارسنجی باید فرآیند آسپتیک را در تمام مراحل تولید درنظر بگیرد. صحت فرآیند فیلینگ آسپتیک به وسیله اجرای عملیات مدیافیل اعتبارسنجی می‌شود. در این عملیات، فرآیند آسپتیک از نقطه استریل کردن تا بسته شدن ظرف، با یک محیط‌کشت مناسب برای رشد میکروبی به جای محصول، شبیه‌سازی می‌گردد. یعنی فرایند تحت شرایطی تا حد امکان شبیه شرایط واقعی تولید، اجرا می‌گردد با این تفاوت که محیط‌کشت مناسب به جای محصول در مسیر جایگزین می‌شود و پس از طی مسیر مشابه فرایند تولید، نهایتا در بطری یا ویال های محصول، فیلینگ و بسته‌بندی می‌شود. پس از اتمام فیلینگ بطری‌های حاوی محیط‌کشت تحت شرایط انکوباسیون قرار می‌گیرند تا بعد از طی زمان تعریف شده، یک به یک بررسی شوند. به این ترتیب، درصورتی که در مسیر و لوله ها، امکان ورود آلودگی به فرایند فراهم باشد، به شکل رشد آلودگی در محیط‌کشت درون بطری‌ها، قابل بررسی می‌باشد(۲).

دستاورد

به طور کلی تایید اعتبار فرآیندهای آسپتیک، دشوار می‌باشد زیرا باید برای اثبات اینکه چیزی اتفاق نیافتاده است، تلاش کرد. یکی از اصول روش‌های علمی می‌تواند به این اثبات کمک کند. به این صورت که اگر کسی بخواهد فرضیه‌ای را اثبات کند، می‌تواند برای رد آن تلاش کند. در صورت عدم موفقیت، موضوع اثبات حاصل می‌شود(۲). در اینجا فرضیه این است که فرآیند آسپتیک منجر به محصول استریل می‌شود یا شاید بتوان گفت، منجر به آلودگی میکروبی محصول استریل نخواهد شد. به عبارت دیگر، فرآیند آسپتیک عاری از هرگونه نقص، ضعف و یا متغیرهای جدی است که منجر به آلودگی میکروبی شود. عملیات مدیافیل و یا پر کردن محیط‌کشت به جای محصول، تلاشی برای به

چالش کشیدن فرآیند و یافتن آن نقاط ضعف است. اگر نقص یا ضعفی در فرآیند وجود داشته باشد که بتواند منجر به آلودگی محصول شود، احتمال این که این آلودگی در یک محیط کشت پیدا شود، بسیار بیشتر از محصول است، بنابراین ضعف‌ها و معایب فرآیند آشکار می‌شود. از لحاظ آماری تکرار عملیات مدیافیل احتمال کشف عیوب، ضعف یا متغیرهای فرآیند را افزایش می ۲دهد. بنابراین، حداقل باید سه بار متناوب این عملیات با موفقیت اجرا گردد تا بتوان فرایند را معتبر اعلام نمود(۲). در اجرای عملیات مدیافیل باید نکات متعددی را درنظر داشت. به طور مثال این عملیات باید تا جای ممکن شبیه به فرایند باشد. این تشابه شامل مواردی مانند طول مدت فرایند بسته‌بندی، زمان اجرای فرایند بسته‌بندی، تعداد پرسنل درگیر، الگوی رفت و آمد پرسنل، شارژ درپوش‌ها و ظروف، مداخلات و حوادث غیر معمول مثل تعمیر یا تنظیم تجهیزات، تغییرات شیفت، نوع اتصال یا عدم اتصال تجهیزات آسپتیک، وضعیت و سرعت خطوط و ...می‌باشد(۲). تمامی فراورده‌های بیولوژیک که به شکل مایع و یا پودر در موسسه رازی تولید و عرضه می شوند مرحله پرکنی را دارند و از این رو اعتبار سنجی این فرایند از اهمیت بسیار بالایی برخوردار است. در ادامه جزییات و الزامات عملیات مدیافیل که در موسسه رازی اجرا می شوند، شرح داده می شود.

آماده‌سازی محیط کشت

به طور کلی محیط کشت مورد استفاده در عملیات مدیافیل باید انتخابپذیری کمی داشته باشد تا قادر به حمایت از طیف وسیعی از میکروارگانیسم‌ها که ممکن است با آن مواجه شود، باشد. همچنین برای اینکه کدورت احتمالی به راحتی قابل مشاهده باشد، باید محیط کشت شفاف باشد. معمولا محیط کشت در غلظت های پیشنهاد شده توسط سازنده ساخته میشود. اگر در فرایند تولید، فیلتر استفاده شود، محیط باید قابلیت فیلتر شدن (همان طور که در تولید استفاده می‌شود) را داشته باشد. معمولی‌ترین محیط رشد مورد استفاده در عملیات مدیافیل، محیط هضم کازئین سویا (Soybean casein digest medium) است که به صورت تجاری با نام های مختلفی مانند تریپتیک سوی براث (Trypticase soy broth) در دسترس است. برای این محیط کشت در فارماکوپه USP (۳) دستورالعملی ذکر شده است. البته سایر دستورالعمل‌ها هم با تغییراتی جزئی قابل قبول هستند. همان طور که ذکر شد تریپتیک سوی براث رایج ترین محیط کشت مورد استفاده در عملیات مدیافیل است. ازسایر محیط کشت‌های عمومی در موارد خاص و با ارایه توجیه انتخاب آن محیط کشت، می توان استفاده کرد. استفاده از محیط کشت های بی‌هوازی (به عنوان مثال، محیط تیوگلیکولات مایع) در شرایط خاص و با توجه به ریسک و احتمال نوع آلودگی می‌تواند مورد توجه قرار گیرد (۴). به هر حال محیط کشت انتخاب شده باید شامل این موارد باشد: انتخاب پذیری پایین، شفاف، غلظت مناسب، قابل فیلتر بودن و بازیابی و بازدهی مناسب محیط کشت مورد استفاده باید آزمایش القای رشد میکروبی یا GPT (growth promotion test) را بگذراند. این تست در فارماکوپه USP توضیح داده شده است (۵). با انجام این تست باید اثبات شود که محیط کشت، بازیابی و بازدهی مناسب دارد ورشد حداقل ۱۰۰-۱۰ cfu/unit میکروارگانیسم را حمایت می کند. میکروارگانیسم‌های کنترلی مورد استفاده در این تست در فارماکوپه USP (۵) ذکر شده‌اند. تست GPT علاوه براین که بر روی محیط کشت قبل از شروع عملیات مدیافیل انجام می گردد، باید در انتهای عملیات و در تکمیل دوره انکوباسیون نیز انجام شود تا نشان دهد که محیط کشت توانایی لازم برای رشد، را حفظ کرده است.

حجم محیط کشت

در مورد حجم محیط کشتی که در ظرف پر می‌شود، برخی از نکات باید در نظر گرفته شوند. به عنوان مثال حجم محیط کشت مایع در هر ظرف باید به قدری باشد که همه سطوح داخلی ظرف و درپوشها خیس شوند و یا امکان رشد میکروبی محیط کشت، باید اثبات گردد. برخی منابع این موضوع را به این معنی تفسیر کرده اند که حداقل نیمی از حجم اسمی ظرف باید پر شود (۶). در حالی که برخی منابع نیز استفاده از حجم معمول تولید را به دلیل درنظر گرفتن هر خطری که در اثر پر شدن کامل ایجاد میشود، مانند کف کردن و پاشیدن روی سوزن ها، پیشنهاد کرده اند. در صورتی که حجم کامل یا حجم نزدیک به حجم کامل پر شود، باید واجد شرایط بودن عملیات، از لحاظ حضور اکسیژن کافی، برای حمایت از سطوح پایین رشد میکروبی، از طریق مطالعات القای رشد (growth promotion) تأیید شود. از سوی دیگر پیش شرط های فیزیولوژیکی میکروارگانیسم ها را نیز باید در نظر گرفت (شرایط هوازی: نیمی از حجم اسمی، شرایط بی هوازی: کل حجم اسمی). بطور کلی میتوان گفت حجم محیط کشتی که در ظرف ریخته می‌شود به عوامل مختلفی در آن فرایند بستگی دارد که این عوامل با توجه به خطرهای (ریسک) آلودگی آن فرایند تعریف می شوند. مقدار حجم محیط کشت که در ظرف پر می‌شود با درنظر گرفتن نوع محصول، نوع آلودگی که احتمال حضور بیشتری دارد و همچنین حجم ظرف، تعریف می گردد. برخی از تولیدکنندگان از حجم‌های کامل

برای پر کردن ظرف های کوچک استفاده می کنند، اما برای ظـرف های بزرگ‌تر، حجم کامل پر نمی‌شـود و در عوض سـرعت پر کردن به گونه‌ای تنظیم می‌شـود که ظروف زیر نـازل پرکننده‌ها برای همان زمانی کـه در پر کردن معمولی هستند باز بماند (۷)، که راه حل مناسبی برای کاهش مصرف حجم زیاد محیط کشت می‌باشد.

تعداد اجراها

تعـداد اجرای شبیه‌سـازی یا به عبارتی تعداد واحد پر شـده (ویال، بطری، آمپول و یا ...) باید به اندازه‌ای باشد که شرایط تولید تجاری را کاملاً تقلید کند و ارزیابی دقیقی از پتانسـیل آلودگی بچ داشـته باشـد. تعداد واحدهای پر شده در طول شبیه‌سازی فرایند باید براساس خطر آلودگی برای فرآیند مد نظر باشـد. بر طبق مرجع PIC/S (۸) اگر بچ سـایز کمتر از ۳۰۰۰ واحد تولید باشـد، حداقل تعداد ظروف مورد استفاده برای شبیه‌سازی فرآیند باید برابر با تعداد بچ تجاری باشد. در حالی که بعضی منابع (۴) نقطه شروع را در محدوده ۵۰۰۰ تا ۱۰۰۰۰ واحد دانسـته اند و اگر بچ سایز کمتر از ۵۰۰۰ واحد باشد، عملیات مدیافیل حداقل به اندازه بچ سایز تجاری شبیه سازی می گردد.

به طور کلی نتایج ارزیابی ریسک یا خطر در این مورد بسیار مهم می باشـند و هنگامی که احتمال آلودگی در بخشـی از فرآیند بیشـتر اسـت، تعداد اجراها معمولاً برابر یا نزدیک با تعداد بچ تولیدی باید باشـد و در مقابل اگر فرآیند می‌تواند در یـک ایزولاتـور که خطـر آلودگی کمی بـه دلیل عدم مداخله مسـتقیم انسـان دارد، صورت گیرد، تعداد اجراها با تعـداد کمتری واحد نسـبت بـه عملکرد کلی، شبیه‌سـازی می‌شـود (۹). گاهی تعداد زیادی واحد در چندین شـیفت کاری پر می‌شـود، ایـن عوامل باید در هنگام طراحی شـبیه سـازی به دقت ارزیابی شوند تا شـرایط هرگونه خطر بالقوه آلودگی را در بر گیرد.

سرعت خط

عملیات مدیافیل باید در محدوده سـرعتی که در خط تولید به کار برده می‌شود، اجرا گردد. باید سرعت هر خط ارزیابی گردد و سـرعت انتخابی توجیه شود. مثلاً استفاده از سرعت بالا اغلـب در ارزیابی فرآیندهای تولیـدی که با مداخلات مکرر یا دسـتکاری‌های زیاد همراه اسـت، مناسب‌تر است. استفاده از سرعت پایین خط معمولاً برای ارزیابی فرآیندهای تولیـدی که به مـدت طولانی در معرض تولید اسـتریل و یا بسته‌بندی در محیط آسپتیک هستند، استفاده می‌شود (۴).

مدت زمان اجراها

مدت زمان عملکرد فرآیند آسـپتیک، در طراحی مدیافیل بسیار مورد توجه اسـت. اگرچه دقیق‌ترین مدل شبیه‌سازی می‌تواند یک دوره و سـایز بچ کامل باشـد (زیرا نزدیک ترین شبیه‌سـازی به حالت واقعی است) اما سایر مدل های مناسـب هم می‌توانند تنظیم گردند. زمان اجرای مدیافیل بایـد به وسـیله زمان لازم برای دسـتکاری‌ها و مداخلات و همچنیـن در نظـر گرفتن زمان مناسـب عملیات فرآیند آسـپتیک حقیقی تعیین شـود. مداخلاتی که معمولاً اتفاق می‌افتنـد باید شبیه‌سـازی شـوند، ولیکـن مداخلاتی که به نـدرت اتفاق می‌افتنـد، می‌توانند بـه صورت دوره‌ای شبیه‌سازی شوند.

هنگامی که خطوط تولید به صورت خودکار اسـت، برای محدود کردن مداخله اپراتور، سـرعت نسبتاً بالا طراحی و به کار می‌رود ولی بعضی فرایندها هنوز هم شامل مداخله قابل توجه اپراتور اسـت. زمانی که فرایند آسـپتیک برای فیلینگ بسـته‌بندی دسـتی بـه‌کار مـی‌رود، بهترین مدت زمان شبیه‌سـازی نباید کمتر از مدت واقعی فرایند باشـد تـا بهتریـن حالـت ریسـک آلودگی بـه وسـیله اپراتور شبیه‌سـازی گردد. بـرای عملیات لیوفیلیزاسـیون، FDA توصیه می کند که ظروف بسـته نشـده بـه طور جزئی در معرض خلاء قرار گیرند، که این فرآیند را شـبیه سـازی کند. ویال ها نباید منجمد شـوند و باید اقدامات احتیاطی انجام شـود تا اطمینان حاصل شـود کـه محیط در حالت هوازی باقی می‌ماند تا از مهار بالقوه رشد میکروارگانیسم ها جلوگیری شود (۴).

شرایط انکوباسیون

ویال‌هـا / بطری‌هایـا واحدهای پر شـده با محیط کشـت پس از بسـته‌بندی باید در شـرایط مناسـب برای شناسایی میکروارگانیسـم‌ها، انکوبـه شـوند. دمای انکوباسـیون باید برای بازیافت و رشـد بار میکروبی مناسـب باشـد. ایـن دما معمـولاً در محدوده ۳۵-۲۰ بـا اختلاف ۲/۵+ درجه سانتی گراد می‌باشـد. زمان انکوباسیون نباید کمتر از ۱۴ روز باشد. اگر از دو درجه حرارت برای انکوباسیون واحدهای پر شـده با محیط اسـتفاده می‌شود، واحدها باید حداقـل به مـدت ۷ روز در هر دما (شـروع از دمای پایین تر) انکوبه شـوند. معمولاً انکوباسیون ۷ روز در دمای ۲۵-۲۰ درجه سـانتی گراد و بلافاصله پـس از آن ۷ روز دیگر در دمـای ۳۵-۳۰ درجه سـانتی گراد انجـام می گردد(۷). برنامه‌هـای انکوباسـیون دیگـر بایـد بر اسـاس داده‌های اعتبارسنجی تعیین شوند. قبل از انکوباسیون ظروف پرشده با محیـط کشـت میکروبی بایـد معکوس گردنـد و یا به صورت دسـتی سـروته شـوند تا اطمینان حاصل شود تمام سـطوح از جمله سـطوح داخلی درپوش بسته‌بندی به طور کامل با محیط کشـت مرطوب شده اسـت. ظروف نباید به طور کامل با محیط کشـت پر شـوند تا اکسیژن کافی برای رشد میکروارگانیسم‌های هوازی موجود باشد.

قرائت آزمایش

پس از طی زمان انکوباسیون کلیه واحدهای پرشده به صورت تک‌تک به وسیله پرسنل آموزش دیده و باتجربه، جهت تشخیص آلودگی یا عدم آلودگی بررسی می‌شوند. برای بررسی صحیح واحدهای پرشده، باید با واحدی که به عنوان استریل شناخته شده است، مقایسه شوند. برخی میکروب ها رشد را به صورت تیرگی ضعیف که تشخیص آنها دشوار است نشان می‌دهند، که در این حالت مقایسه با ظرف یا واحد کنترلی می‌تواند به این تشخیص کمک نماید (تصویرشماره ۱) (۴). پرسنل باید برای این کار آموزش داده شوند. نماینده کنترل کیفی در تولید باید در سرتاسر هر بررسی نظارت داشته باشد و تمام واحدهایی که مشکوک شناخته شده‌اند باید توسط میکروبیولوژیست ها بررسی و شناسایی شوند. برای سهولت در تشخیص چشمی رشد میکروبی، توصیه می‌شود از ویال یا بطری یا ظروف روشن استفاده گردد.

تفسیر داده‌ها

پس از پایان دوره انکوباسیون، واحدها یا ظروف پرشده با محیط کشت برای بررسی رشد میکروبی به صورت چشمی تک‌تک بررسی می‌شوند. ظروف آلوده شده باید جهت اثبات عدم آسیب درب ظرف یا درپوش آن بررسی شوند. در صورتی که ظرف آلوده، شکسته یا دارای نقص باشد این ظرف در بررسی نتایج در نظر گرفته نمی‌شود. تفسیر نتایج تعداد ظروف آلوده بستگی به تعداد اجرا یا تعداد واحد پر شده دارد: هنگامی که کمتر از ۵۰۰۰ واحد فیلینگ شده باشد یا به عبارتی کمتر از ۵۰۰۰ ظرف با محیط کشت پر شده باشد، هیچ آلودگی نباید مشاهده گردد یعنی در هیچ کدام از ۵۰۰۰ ظرف پر شده نباید آلودگی رشد کرده باشد. درصورتی که تعداد فیلینگ بین ۵۰۰۰ تا ۱۰۰۰۰ واحد باشد، اگر یک مورد آلوده باشد همان یک دفعه از سه تکرار شبیه‌سازی تکرار می‌گردد و در ضمن علت آلودگی بررسی می‌شود. اگر دو مورد آلودگی مشاهده گردد اعتبارسنجی مجدد انجام می‌گیرد و در ضمن علت آلودگی هم بررسی می‌گردد. زمانی که فیلینگ بیش از ۱۰۰۰۰ واحد باشد، اگر یک مورد آلودگی مشاهده گردد فقط علت بررسی می‌گردد. اگر دو مورد آلودگی مشاهده شود اعتبارسنجی مجدد انجام می‌شود و علت آلودگی هم بررسی می‌شود (۸). در صورتی که نتایج مناسب فوق حاصل گردد اجرای مدیافیل موفقیت‌آمیز گزارش می‌گردد. عملیات اعتبارسنجی فرایند فیلینگ، درصورتی که سه اجرا پی‌درپی مدیافیل موفقیت‌آمیز باشد، معتبر اعلام می‌گردد. درصورت مشاهده آلودگی باید حداقل جنس و ترجیحاً گونه میکروارگانیسم رشد کرده شناسایی شود. این موضوع به شناخت علل و منبع ایجاد آلودگی کمک می‌کند. اگر مدیافیل یا عملیات

تصویر شماره ۱- مقایسه کدورت در ویال آلوده (سمت راست) و غیر آلوده (سمت چپ)(۴).

شبیه‌سازی فرآیند با شکست مواجه شود، باید محصولات پر شده بین آخرین عملیات موفق و عملیاتی که با شکست مواجه شده است، در نظر گرفته شوند. باید بچ‌هایی که می‌توانند در طول این دوره زمانی تحت تاثیر قرار گرفته باشند شناسایی، و وضعیت تحت تاثیر قرار گرفتن آنها ارزیابی گردد. نهایتا تهیه گزارش انحراف در عملیات شبیه‌سازی برای ردیابی منابع آلودگی و برای ارزیابی نتیجه‌ای منطقی، بسیارمهم است.

تناوب و تکرار اجراها

موفق تکرار گردد. پس از سه نتیجه موفق پی‌درپی این عملیات هر شش ماه تکرار می‌گردد تا آسپتیک بودن مسیر ارزیابی گردد. کلیه پرسنلی که در حین تولید مجاز به ورود به اتاق آسپتیک هستند، از جمله تکنسین‌ها و پرسنل تعمیر و نگهداری، باید حداقل سالی یک بار در عملیات مدیافیل شرکت کنند. این مشارکت باید مطابق وظایف هر اپراتور در طول تولید معمول باشد. درصورتی که نتایج مدیافیل نشان دهد که فرایند ممکن است کنترل نشده باشد، باید برای تعیین علت آلودگی، بررسی انجام گردد. هنگامی که اصلاحات انجام شد، برای اثبات این که نواقص برطرف شده‌اند و فرایند به حالت کنترل برگشته است، باید اجرای شبیه‌سازی فرایند، مجدد صورت گیرد. همانند اعتبارسنجی سایر فرایندها، هر تغییر در محصول یا خط تولید باید با استفاده از سیستم کنترل تغییرات ارزیابی شود، و درصورتی که پتانسیل تحت تاثیر قرار دادن استریلیتی محصول را داشته باشد،

منجر به اعتبارسنجی مجدد فرایند آسپتیک می گردد. مثلاً تغییرات در تجهیزات یا تسهیلات، تغییرات وضعیت خط، تغییرات قابل توجه در پرسنل، غیر متعارف بودن نتایج تست محیطی، تغییرات سیستم بسته‌بندی ظروف، خاموش شدن ناگهانی دستگاه و یا تست استریلیتی محصول نهایی که آلودگی محصول را نشان می‌دهد؛ ممکن است باعث اعتبارسنجی مجدد سیستم شوند.

پایش محیط و پرسنل

پرسنل می‌توانند به طور قابل توجهی بر کیفیت محیطی که محصول استریل در آن پردازش می‌شود تأثیر بگذارند. بنابراین باید یک برنامه نظارتی در این مورد وجود داشته باشد. این برنامه باید شامل به دست آوردن نمونه‌های سطحی از دستکش‌های هر اپراتور باشد. نمونه‌برداری باید با فرکانس مناسب برای هر مکان خاص همراه باشد (۱۰) و برای کارکنانی که درگیری و دست کاری آنها با محصول آسپتیک بیشتر است، سخت گیرانه‌تر اجرا گردد. همچنین پایش محیطی از لحاظ سنجش تعداد ذرات موجود در محیط و نیز پایش میکروبی باید در زمان های تعریف شده انجام شوند. نقاطی که بحرانی‌تر می‌باشند (مانند مکان هایی که در آنها بیشترین فعالیت اپراتور وجود دارد) به عنوان بدترین نقاط انتخاب می‌شوند. برای محیط فیلینگ، شمارش باید از مجاور ناحیه فیلینگ و جایی که در آن اجزا در حالتی باشند که فعالیت پرسنل با این اجزا را نشان دهند، انجام شود. شمارش ذرات قبل از اجرای عملیات شبیه سازی اطلاعات مفیدی در مورد وضعیت محیط ارایه می دهد. ممکن است در طول عملیات شبیه‌سازی نیز شمارش ذرات دوباره تکرار شود. پایش میکروبی باید در داخل و اطراف سطوحی که اپراتورها فعالیت بیشتری دارند انجام شود. البته پلیت‌ها می‌توانند در مکان هایی دور از این گونه مکان ها هم قرار گیرند (به طور مثال در مکان هایی مثل پشت ماشین بسته‌بندی که عدم فعالیت یا فعالیت کم اپراتورها را داریم). این مساله در مورد نمونه‌برداری هوا هم مشابه می‌باشد.

پایش مداخلات

مداخلات معمولاً دست کاری یا فعالیت‌های انسانی هستند که در طول فرآیند آسپتیک در مجاورت سطوح استریل یا در تماس با محصول رخ می‌دهند و به این ترتیب ممکن است خطری برای کیفیت محصول و عملکرد فرآیند آسپتیک ایجاد کنند. مداخلات باید در طراحی و عملکرد مطالعه شبیه‌سازی عملیات مدیافیل گنجانده شود، زیرا آنها بخش مهمی از فرآیند آسپتیک هستند. بنابراین در عملیات شبیه‌سازی، باید مداخلات مختلف که در طول اجرای تولید طبیعی اتفاق می افتند، را در نظر داشت، مانند اصلاح یا تعویض سوزن ها، لوله‌ها، تعویض فیلترهای خط، نمونه‌برداری میکروبی توسط پرسنل، ابزار نمونه‌برداری، مدت زمان توقف در خط، پرکردن و یا دست‌کاری سرپوش‌ها و... در مورد نحوه اجرا مداخلات در عملیات مدیافیل، می‌توان کلیه مداخلات ممکن و بدترین حالت ها را که ممکن است شامل چندین حالت نامطلوب که در طول فرآیند معمول اتفاق می‌افتند را شامل باشد، در نظر گرفت اما بهتر است یک رویکرد مبتنی بر ریسک برای ارزیابی مداخلات و تصمیم گیری در مورد نحوه گنجاندن مداخلات در شبیه‌سازی‌های فرآیند آسپتیک و مدیافیل استفاده شود. ارزیابی ریسک می‌تواند به افرادی که در طراحی مطالعه مشارکت دارند کمک کند تا در مورد مواردی مانند انتخاب مداخله در عملیات مدیافیل، خطر نسبی یک مداخله، زمان و تناوب اجرا مداخله، مراحل مورد نیاز برای کاهش یا رسیدگی به خطر ناشی از مداخله، تصمیم بگیرند (۲).

توصیه ترویجی

تولیدکنندگان محصولات آسپتیک باید معتبر بودن فرایند فیلینگ و بسته‌بندی را در قالب سند اثبات و گزارش نمایند. بنابراین تولیدکنندگان واکسن، دارو، سرم و ... در راستای اجرای قوانین روش های بهینه تولید (GMP) ملزم به اعتبارسنجی فرایند فیلینگ و اجرای عملیات مدیافیل می‌باشند زیرا در فرآیندهای آسپتیک، نمی‌توان تنها از طریق کنترل محصول نهایی، از استریل بودن مطمئن شد و اعتبارسنجی فرآیند با اجرا عملیات مدیافیل تنها راه اثبات ایمنی محصول است. کلیات نحوه اجرای عملیات مدیافیل در مراجعی مانند ISO ۱۳۴۰۸, PICS,WHO, ... بیان شده است اما جزییات آن برای هر تولیدکننده‌ای بسته به موضوعاتی مانند بچ سایز محصول، خودکار یا دستی بودن سیستم ها، نوع ظرف، حجم محصول در ظرف و خطرهای ویژه هر فرایند، متفاوت است. پیشنهاد می‌گردد تولیدکنندگان و نمایندگان تضمین کیفیت قبل از اجرای این عملیات مقدمات آن مانند پایش محیط و پرسنل، مداخلات، احراز صلاحیت دستگاه ها و هواسازها، آموزش پرسنل، مدت زمان اجرا عملیات، مخاطرات فرایند و ... را در نظر گرفته و نهایتا عملیات را با بیشترین تشابه به شرایط واقعی تولید طراحی نمایند. عملیات مدیافیل باید حداقل دوبار در سال اجرا گردد و ممکن است در صورت هرگونه تغییر در تجهیزات، سیستم یا تجهیزات بسته‌بندی ظروف، براساس فرآیند

کنتـرل تغییـرات مربوطه، یـک مطالعه مدیافیـل تکرار گـردد. نتایج حاصـل از مدیافیل باید به صورت مسـتند ثبـت گـردد و در پروتکل‌هـای اعتبارسـنجی یا سـایر اسـناد مانند پرونـده جامع دارویی قابل ردگیری باشـد. درصورت مشاهده آلودگی باید عدم انطباق ثبت گردد و علل رخداد آن بررسـی، پیگیری و اصلاح شود.

فهرست منابع

۱)Kaghazian H, Doroud D, Overview of the validation procedures for a vaccine production: from R&D level to the pre-qualification stage, Vaccine Research ۴۴-۳۸ (۱)۲ ۲۰۱۵.

۲)Baseman HS, Aseptic Process Validation: Aseptic Process Simulation Design. In Principles of Parenteral Solution Validation, Academic Press ۲۰۲۰ Jan ۵۹-۳۳ ;۱.

۳)The United States pharmacopeia. National formulary. Rockville (MD): United States Pharmacopeial Convention; ۷۱> .۲۰۲۰>; Sterility test.

۴) Maddirala TS, Kumar SH, Shailesh T, Gowrav MP. Designing and quality aspects of aseptic process simulation. International Journal of Applied Pharmaceutics Vol. ۱۲. Issue ۲۳-۱۷ :۲۰۲۰ .۴.

۵)The United States pharmacopeia. National formulary. Rockville (MD): United States Pharmacopeial Convention; ۶۱> .۲۰۲۰>; microbiological examination of nonsterile products: microbial Enumeration tests.

۶)Greger G. Basic Requirements for Aseptic Manufacturing of Sterile Medicinal Products a Comparison between Europe and USA (Doctoral dissertation, master's thesis, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Bonn, Germany).

۷)Sandle T, Sterilisation and sterility assurance for pharmaceuticals. Elsevier, Incorporated; ۲۴۳-۲۲۷ :۲۰۱۳. Media simulation trials. DOI: ۹۷۸۱۹۰۸۸۱۸۶۳۸/۲۲۷/۱۰/۱۵۳۳.

۸) Scheme PI. PIC/S Recommendation on the Validation of Aseptic Processes. PI ۲۰۱۱) ۵-۰۰۷).

۹)Uratani B, Friedman RL. The Development of FDA's Guidance on Aseptic Processing. Pharmaceutical Technology North America. ۲۰۰۳:۸.

۱۰)Levchuk JW, Lord AG. Personnel issues in aseptic processing. Biopharm. ۱۹۸۹ Sep ۴۰-۸۹:۳۴.