Syrian Arab Republic Ministry of Higher Education Syrian Virtual University		الجمهوريّة العربيّة السوريّة وزارة التعليـم العـالـــــي الجامعة الافتراضيّة السوريّة

Professional Master in Quality برنامج ماجستير التأهيل والتخصص في الجودة

الجودة من خلال التصميم QbD

آلية التطبيق وامكانيات التطوير على الصناعات الدوائية في سوريا

دراسة حالة: مضغوطات ملبسة بالفيلم أتورفاستاتين ٢٠ملغ

Quality by Design

Mechanism of Application and Development Possibilities in Pharmaceutical Industries in Syria

Case Study: Atorvastatin Film Coated Tablets 20mg

مشروع مقدم لاستكمال متطلبات الحصول على درجة ماجستير التأهيل والتخصص في الجودة.

إعداد الطالبة: نسرين هشام الصفره

nisreen_ 83469_F18

إشراف:

د. حسام علي أحمد

المشرف المشارك: د. سوزان ويس

دمشق 2019

قرار لجنة الحكم

- اسم الطالبة: نسرين هشام الصفره
- الرقم الجامعي: 83469
- عنوان الرسالة:

الجودة من خلال التصميم QbD

آلية التطبيق وامكانيات التطوير على الصناعات الدوائية في سوريا

دراسة حالة: مضغوطات ملبسة بالفيلم أتورفاستاتين ٢٠ملغ

- إشراف: د. حسام علي أحمد
- المشرف المشارك: د. سوزان ويس
- أعضاء لجنة الحكم:

– عضو لجنة المناقشة الأول: د. عبيدة السهلي

– عضو لجنة المناقشة الثاني: د. زكوان قريط

- تم تسليم الرسالة بتاريخ: 18/8/2019
- نوقشت الرسالة بتاريخ: 2/9/2019
- أجيزت الرسالة بتاريخ:

ملخص

أثبتت الصناعة الدوائية السورية كفاءتها في تحقيق المواصفات العالمية، رغم ظروف الأزمة والحصار الاقتصادي الجائر، وبقيت صامدةً كصمود شعبها، وقادرةً على تحقيق الأمن الدوائي الوطني. وبما أن تطوير الصناعة الدوائية المحلية وتحقيق السياسة الدوائية واجبٌ وطني، فقد هدف هذا البحث إلى تسليط الضوء على منهجية عالمية جديدة " الجودة من خلال التصميم QbD " والتي تُعنى ببناء الجودة منذ بداية التصميم للمستحضر الدوائي، لضمان أهداف الجودة المحددة مسبقاً.

يتضمن هذا البحث شرح مفصل عن منهجية الجودة من خلال التصميم ومقارنتها مع المنهجية التقليدية المستخدمة في بلدنا. إضافة إلى، تطبيق بعض المراحل المتاحة من هذه المنهجية على مستحضر دوائي محلي "مضغوطات ملبسة بالفلم لأتورفاستاتين 20ملغ لمعمل ديماس للصناعات الدوائية"، بدءً 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.

توصل تطبيق منهجية الجودة من خلال التصميم ودراسة المخاطر على مضغوطات أتورفاستاتين 20ملغ إلى أن الوحدات التشغيلية ومتغيرات العملية لها دور كبير في التأثير على سمات الجودة الحرجة للمستحضر، كما توصلت الدراسة إلى ضرورة إدخال كل من العامل الرابط والعامل المفتت وزمن العجن في التحثير الرطب في تصميم التجارب لتحديد القيم المثلى لها في فضاء التصميم.

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. This industry remained as steadfast as its people, and it was 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 research 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 20mg from Dimas Pharmaceutical Industries" in our 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.

The application of quality by design approach and risk study to Atorvastatin tablets found that operational units and process variables have a significant role in influencing the critical quality attributes of the product. The study also concluded that the binder agent, disintegrant agent, and kneading time in wet granulation should be included in the experimental design to determine the optimal values in the design space.

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

الإهداء إلى ...

** الذات العليّ ....

غفرانَك وتوفيقك ...

** إلى من بقيَ شامخاً رغم كل الظروف...

إليكَ يا وطني الحبيب

** والدي الغالي ...

أمْني ومَأمَني وأمَاني ...(م. هشام)

** والدتي الغالية ...

جنّتي تحتَ قدميكِ ... (م. سمر)

** أخواتي ...

كتفي الثابت ...

م. لجين- د. سامية - د. هزار

** صديقاتي ...

القلبُ و نبضُه ... حلا حمود ووالدتها

رغد وصفا غلام

** لكلّ من له أثرٌ في حياتي ...

لكم من الرّوحِ نَصيب...

** وأخيراً إهداء خاص إلى حبيبة قلبي وفرحة عمري ودكتورة المستقبل " أختي الصغيرة تسنيم "

كلمة شكر ...

الآن وقد شارفتُ على إنهاءِ هذه المرحلة من العلم، لا يَسَعُني إلّا أن أشكرَ الله عزّ وجلّ على فضْلهِ ومِنّته، ثمّ لا بدّ لي من التوجُّه بجزيلِ الشُّكرِ والامتنان:

– لأستاذي المُشرِف **د. حسام علي أحمد** ... الذي تكرَّمَ بالإشرافِ على هذا البَحث، ومَنحني من وَقتِه وعِلمِه وأَحاطني بالمُلاحظاتِ القيّمة والنّصائحِ السّديدة وساعدني على تجاوزِ العقبات فكانَ بحقّ الأستاذ والقدوة، كيفَ لا وقد جَمَع بين العِلمِ والحِكْمة واللُّطف.

– **الدكتورة: سوزان ويس...** لتفضُّلها بقبول المشاركة بالإشراف على هذا البَحث، فلها منّي أسْمى آياتِ الحُب والتّقديرِ والعِرفان.

– إدارة معمل ديماس للصناعات الدوائية متمثلة بالمدير العام **د. محمد إياد الناعمي**، ورئيس مجلس الإدارة العليا للمعمل **د. زهير فضلون** لموافقته على إجراء الدراسة لديهم.

– جميع **الدكاترة الأفاضل**، الذين وخلال السنتين الماضيتين، فتحوا لنا آفاق معرفية جديدة كانت غائبة عن إدراكنا.

– مدير البرنامج **د. معاذ الشرفاوي الجزائرلي** لحرصه الدائم على متابعة ضمان سير العملية التدريسية وتحسين مخرجاتها.

– السيد علي أحمد والمدام رهف على تعبهم وجهودهم الدائمة مع الطلاب.

الفهرس	
الموضوع	**الصفحة**
ملخص البحث بالعربي	أ
ملخص البحث بالإنكليزي	ب
إهداء	ت
شكر	ث
الفهرس	ج
قائمة الجداول	د
قائمة الأشكال	ذ
قائمة الاختصارات	ر
قائمة المصطلحات	ز
الفصل الأول: مقدمة عامة	١
الفصل الثاني: الإطار العام للمشروع	٣
٢-١ مقدمة	٤
٢-٢ مشكلة البحث	٤
٢-٣ مبررات البحث	٥
٢-٤ أهدف البحث	٥
٢-٥ منهجية وتصميم البحث	٦
٢-٦ محددات البحث الزمانية والمكانية	٧
٢-٧ المخطط الزمني للبحث	٧
الفصل الثالث: الجزء النظري والدراسات السابقة	٩
٣-١ الإطار النظري	١١
٣-١-١ مقدمة	١١

٣-١-٢ أهداف الجودة من خلال التصميم للمستحضرات الدوائية	١٢
٣-١-٣ خطوات تطبيق الجودة من خلال التصميم للمستحضرات الدوائية	١٣
٣-١-٤ العناصر الرئيسية للجودة من خلال التصميم للمستحضرات الدوائية	١٤
٣-١-٤-١ تحديد ملف تعريف المنتج المستهدف TPP	١٤
٣-١-٤-٢ تحديد ملف تعريف جودة المنتج المستهدف QTPP	١٥
٣-١-٤-٣ تحديد سمات الجودة الحرجة CQAs	١٧
٣-١-٤-٤ تقييم المخاطر لسمات المواد الحرجة CMAs و CPPs المؤثرة على CQAs	١٨
أ- تقييم المخاطر Risk Assessment	١٨
ب- تحديد سمات المواد الحرجة المؤثرة على CQAs ودراسة المخاطر	١٩
ت- تحديد بارامترات العملية الحرجة CPPs ودراسة المخاطر	٢٠
٣-١-٤-٥ فضاء التصميم Design Space	٢١
٣-١-٤-٦ استراتيجية التحكم Control Strategy	٢٣
٣-١-٤-٧ إدارة دورة حياة المنتج و التحسين المستمر	٢٥
٣-١-٥ أدوات الجودة من خلال التصميم للمستحضرات الدوائية	٢٥
٣-١-٥-١ المعرفة السابقة Prior Knowledge	٢٦
٣-١-٥-٢ تقييم المخاطر Risk Assessment	٢٦
٣-١-٥-٣ تصميم التجارب DOE وتحليل البيانات	٢٨
٣-١-٥-٤ التقنية التحليلية للعملية Process Analytical Technology (PAT)	٢٩
٣-١-٦ أهمية وفوائد الجودة من خلال التصميم للمستحضرات الدوائية	٣٠
٣-١-٧ تحديات تطبيق الجودة من خلال التصميم للمستحضرات الدوائية	٣١
٣-١-٨ مقارنة بين الجودة من خلال التصميم QbD والجودة من خلال الاختبار QbT	٣٣
٣-٢ الدراسات السابقة	٣٥
٣-٢-١ مقدمة	٣٥
٣-٢-٢ عرض الدراسات السابقة	٣٥

٣-٢-٣ مناقشة الدراسات السابقة	٣٨
الفصل الرابع: الجزء العملي	٣٩
٤-١ مكان الدراسة	٤٠
٤- ٢ ترخيص مستحضر دوائي في وزارة الصحة	٤١
٤-٢-١ آلية الترخيص	٤١
٤-٢-٢ مكونات الإضبارة الفنية	٤٢
٤-٣ مضغوطات الأتورفاستاتين	٤٤
٤-٣-١ من الناحية الدوائية	٤٤
٤-٣-٢ من الناحية الكيميائية	٤٦
٤-٤ تطبيق منهجية QbD على مضغوطات أتورفاستاتين ديماس 20ملغ .	٤٨
٤-٤-١ تحديد ملف تعريف المنتج المستهدف TPP	٤٨
٤-٤-٢ تحديد ملف تعريف الجودة للمنتج المستهدف QTPP	٤٩
٤-٤-٣ تحديد سمات الجودة الحدية للمنتج CQAs	٥١
٤-٤-٤ تقييم المخاطر للمواد و CPPs المؤثرة على CQAs	٥٣
٤-٤-٤-١ تحديد المواد المؤثرة على CQAs ودراسة المخاطر	٥٣
٤-٤-٤-٢ تحديد CPPs المؤثرة على CQAs وتقييم المخاطر	٥٥
الفصل الخامس: مناقشة النتائج والتوصيات	٦١
٥-١ مناقشة النتائج	٦٢
٥- ٢ النتائج	٦٦
٥-٣ التوصيات	٦٩
المراجع	٧٠
ملحق (١) المخطط الزمني لـ ICH QbD	٧٢
ملحق (٢) طلب ترخيص مستحضر صيدلاني جديد	٧٣

قائمة الجداول		
رقم الجدول	عنوان الجدول	الصفحة
٢-١	المخطط الزمني لمراحل البحث	٧
٣-١	مقارنة بين الجودة من خلال التصميم QbD والجودة بالاختبار QbT	٣٣
٤-١	مستحضر ®LIPITOR	٤٤
٤-٢	ملف تعريف مضغوطات أتورفاستاتين 20ملغ (TPP)	٤٨
٤-٣	ملف تعريف الجودة لمضغوطات اتورفاستاتين 20ملغ (QTPP)	٤٩
٤-٤	سمات الجودة الحرجة لمضغوطات أتورفاستاتين 20ملغ (CQAs)	٥١
٤-٥	معيار تقييم درجة الخطر	٥٣
٤-٦	المخاطر المحتملة للمادة الفعالة على CQAs لمضغوطات أتورفاستاتين 20ملغ	٥٣
٤-٧	الصيغة المقترحة لمضغوطات أتورفاستاتين 20ملغ	٤٥
٤-٨	نتائج تقييم المخاطر المحتملة لمتغيرات سواغات الصيغة على CQAs لمضغوطات أتورفاستاتين 20ملغ	٥٥
٤-٩	الخطورة المحتملة لكل وحدة تشغيلية على CQAs لمضغوطات أتورفاستاتين 20ملغ	٥٦
٤-١٠	المقياس المستخدم في PFMEA	٥٧
٤-١١	تحليل PFMEA لتحديد أولوية الخطورة المحتملة لكل PPs من الوحدة التشغيلية على CQAs لمضغوطات أتورفاستاتين 20ملغ	٥٨
٤-١٢	نتائج تقييم RPN	٦٠

قائمة الأشكال		
رقم الشكل	**عنوان الشكل**	**الصفحة**
٣-١	العناصر الرئيسية للجودة من خلال التصميم	١٤
٣-٢	كيفية تحديد الحراجة لسمة الجودة	١٨
٣-٣	العلاقة بين CMAs للمواد المدخلة و CPPs لكل وحدة تشغيلية على CQAs	٢١
٣-٤	العلاقة بين فضاء المعرفة والتصميم والتحكم	٢٢
٣-٥	استراتيجية التحكم في منهجية QbD	٢٤
٣-٦	أدوات الجودة من خلال التصميم	٢٥
٤-١	صيغة أتورفاستاتين الكالسيوم	٤٦
٤-٢	وحدات التشغيل لعملية تصنيع مضغوطات الأتورفاستاتين	٥٦

قائمة الاختصارات		
الاختصار	**المصطلح الإنكليزي**	**المصطلح العربي**
ICH Q9	Q9 Quality Risk Management	إدارة مخاطر الجودة
CPP	Critical Process Parameter	بارامترات العملية الحرجة
FMEA	Faluire Mode Effect Analysis	تحليل أنماط الأعطال وآثارها
DOE	Design of Experiments	تصميم التجارب
ICH Q8	Q8 Pharmaceutical Development	تطوير المستحضرات الدوائية
PAT	Process Analytica Technology	التقنية التحليلية للعملية
QbD	Quality by Design	الجودة من خلال التصميم
CQA	Critical Quality Attribute	سمات الجودة الحرجة
CMAs	Critical Material Attributes	سمات المواد الحرجة
QA	Quality Assurance	ضمان الجودة
API	Active Pharmaceutical Ingredient	مادة دوائية فعالة
PARs	Proven Acceptable Range	المجال المقبول والمثبت
ICH	International Council for Harmonization	المجلس الدولي لتوافق المتطلبات التقنية للمستحضرات الدوائية للاستخدام البشري
QTPP	Quality Target Product Profile	ملف تعريف جودة المنتج المستهدف
ICH Q10	Q10 Pharmaceutical Quality System	نظام جودة المستحضرات الدوائية

قائمة المصطلحات		
المصطلح العربي	**المصطلح الانكليزي**	**المدلول**
اختبار الوقت الفعلي للتحرير	Real Time Release Testing	يعرف حسب ICH Q8(R2) بأنه القدرة على تقييم وضمان جودة المنتج خلال العملية / أو المنتج النهائي اعتماداً على بيانات العملية، والتي تشمل عادة مجموعة مضبوطة من سمات المواد المقاسة وضوابط العملية، (FDA,2009).
استراتيجية التحكم	Control Strategy	تُعرف حسب ICH Q10 بأنها مجموعة من الضوابط المخطط لها والمستمدة من فهم العمليّة والمنتج الحالي لضمان أداء العملية وجودة المنتج. يمكن أن تتضمن عناصر التحكم: البارامترات والسمات المتعلقة بمواد ومكونات المستحضرات الدوائية ومكوناتها، ظروف تشغيل المنشآت والمعدات، ضوابط التشغيل، مواصفات المنتج النهائي، الأساليب المرتبطة بها وتواتر المراقبة والتحكم، (FDA, 4/2009).
إقرار الصلاحية	Validation	هو إجراء لإثبات أن أي إجراء أو عملية أو معدات أو مادة أو نشاط أو نظام يؤدي فعليًا إلى النتائج المتوقعة. (WHO, 2007).
بارامترات العملية الحرجة	Critical Process Parameter	تعرف حسب ICH Q8(R2) بأنها بارامترات العملية التي لها تأثيرها على سمة الجودة الحرجة ولذلك يجب مراقبتها والتحكم بها لضمان تنفيذ العملية بالجودة المطلوبة، (FDA,2009).
التحكم في المخاطر	Risk Control	تعرف حسب ICH 9 بأنها الإجراءات التي تنفذ قرارات إدارة المخاطر، (FDA, 2006).
تحليل أنماط الأعطال وآثارها	Faliure Mode Effects Analysis (FMEA)	طريقة منهجية واستباقية لتحديد وتخفيف العطل المحتمل في العملية. تمثل أنماط الأعطال أي أخطاء أو عيوب في عملية أو مادة أو تصميم أو جهاز. بمجرد تحديد أنماط الأعطال /الفشل ، تقوم أداة FMEA بتقييم تأثير هذه الأعطال وتعطيها الأولوية وفقًا لذلك. هذه الأداة متقدمة أكثر

		بدراسة الحرجية للعواقب وتوفير مؤشر واضح للحالة، (Gandhi and Roy, 2016).
تصميم التجارب	Design of Experiments	تعرف حسب ICH Q8(R2) بأنها طريقة منهجية ومنظمة لتحديد العلاقة بين العوامل المؤثرة على العملية ومخرجات تلك العملية، (FDA,2009).
تقليل المخاطر	Risk Reduction	حسب ICH Q9 هي الإجراءات المتخذة للتقليل من احتمالية حدوث الضرر ومن شدة هذا الضرر (FDA, 2006).
التقنية التحليلية للعملية	Process Analytica Technology (PAT)	تعرف حسب ICH Q8(R2) بأنها نظام لتصميم وتحليل والتحكم بالعملية التصنيعية من خلال إجراء القياسات في الوقت المناسب (أثناء التصنيع) لسمات الجودة الحرجة (للمواد والعمليات)، وذلك بهدف ضمان جودة المستحضر النهائي، (FDA,2009).
تقييم المخاطر	Risk Assessment:	عرفها ICH Q9 بأنها عملية منهجية لتنظيم المعلومات لدعم اتخاذ قرار بشأن المخاطر في إطار عملية إدارة المخاطر ويتضمّن تحديد تلك المخاطر وتحليلها وتقييم المخاطر المرتبطة عند التعرض لها، (FDA, 2006).
التلوث	Contamination	ادخال غير مرغوب به للشوائب ذات الطبيعة الكيميائية أو المكروبيولوجية، أو المواد الغريبة، أو أي مادة أو مادة وسيطة أثناء الإنتاج أو أخذ العينات أو التعبئة أو إعادة التغليف أو التخزين أو النقل. (WHO, 2007).
التوافر الحيوي	Bioavailability	يتم التحكم في التوافر الحيوي للدواء من خلال ثلاثة عوامل وهي: معدل ومدى تحرر الدواء من الشكل الصيدلاني، امتصاصه اللاحق بعد تحوله إلى محلول، والتحول الحيوي أثناء عملية الامتصاص. في جميع التحديدات الكمية للتوافر الحيوي، يقاس التركيز في الدم والبلازما والبول. أما التركيز البلازمي بعد تناوله الدواء عن طريق الفم تفترض أربع مراحل متتابعة اعتمادا على حجم الامتصاص والإطراح، (Niazi, 2009).
الجودة	Quality	مدى ملاءمة أي مادة دوائية أو مستحضر دوائي للاستخدام المطلوب منه، (FDA,2009).

الجودة من خلال التصميم	Quality by Design	تعرف حسب ICH Q8(R2) بأنها منهجية منظمة للتطوير تبدأ بأهداف محددة مسبقًا وتركز على فهم المنتج والعملية والتحكم في العملية، استنادًا إلى العلوم السليمة وإدارة مخاطر الجودة، (FDA,2009).
درجة الخطورة	Severity	عرفها ICH Q9 بأنها مقياس للنتائج المحتملة لخطر ما، (FDA, 2006).
دورة الحياة	Lifecycle	تتضمّن جميع مراحل المنتج من التطوير الأولي وحتى التسويق حتى توقف المنتج، (FDA,2009).
السلامة	Safty	وضعت ICH مجموعة شاملة من إرشادات السلامة للكشف عن المخاطر المحتملة للأدوية مثل السرطنة والسمية الجينية والسموم. وأدى التقدم مؤخراً في استراتيجيات الاختبار إلى سحب مجموعة من الأدوية، (Rodríguez-Pérez, 2015).
سمات المواد الحرجة	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 and Gibson, 2018).
سمة الجودة الحرجة	Critical Quality Attribute	تعرف حسب ICH Q8(R2) بأنها 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).
السواغات	Excipients	مواد تضاف إلى المستحضر الدوائي إلى جانب المادة الفعالة، والتي تم تقييمها بشكل مناسب للتأكد من سلامتها. وتؤدي مجموعة الوظائف: حماية أو دعم أو تعزيز الاستقرار أو التوافر الحيوي أو قبول المريض؛ المساعدة في تصنيع المستحضر الدوائي؛ تعزيز أي سمة أخرى من سلامة وفعالية الدواء أثناء التخزين أو الاستخدام، (WHO, 2007).
ضمان الجودة	Quality Assurance	هو مفهوم واسع النطاق يغطي جميع المسائل التي تؤثر بشكل فردي أو جماعي على جودة المستحضر الدوائي. كما أنه يشكل إجمالي الترتيبات التي يتم إجراؤها بهدف ضمان تحقيق المستحضر الدوائي للأداء المقصود منه،

		.(WHO, 2007)
فضاء التصميم	Design Space	حسب ICH Q8(R2) هو الجمع متعدد الأبعاد والتفاعل بين متغيرات الدخل من خصائص المواد وبارامترات العمليات التي ثبت أنها توفر ضمانًا لجودة المنتج النهائي. لا يعتبر العمل ضمن فضاء التصميم بمثابة تغيير، وإنما يعتبر الخروج عن فضاء التصميم بمثابة تغيير، ويفرض الحصول على الموافقة التنظيمية بعد تغيير العملية. حيث يقترح مقدم الطلب فضاء تصميم وتخضع للتقييم والموافقة التنظيميين، (FDA,2009).
الفعالية	Efficacy	وضعت ICH تحت عنوان الفعالية مجموعة من الإرشادات التي تُعنى بتصميم التجارب السريرية وإجراءاتها وسلامتها. كما تغطي أيضًا أنواعًا جديدة من الأدوية المستمدة من عمليات التكنولوجيا الحيوية واستخدام تقنيات علم الوراثة الدوائي لإنتاج أدوية موجهة بشكل أفضل، (Rodríguez-Pérez, 2015).
مادة دوائية فعالة	Active Pharmaceutical Ingredient	أي مادة أو مزيج من المواد، يتم استخدامها في تصنيع الأشكال الصيدلانية المختلفة، وعند استخدامها، تصبح مكونًا فعالاً في الشكل الصيدلاني. تهدف هذه المواد إلى تقديم التأثير المطلوب أو أي تأثير مباشر آخر في تشخيص المرض أو علاجه أو تخفيفه أو الوقاية منه أو التأثير على بنية ووظيفة الجسم،(WHO, 2007) .
المبدأ التوجيهي لتطوير المستحضرات الدوائية ICH Q8	ICH Q8 Pharmaceutical Development	ينقسم هذا المبدأ التوجيهي إلى فئتين: الجزء الأول يتناول التطوير الدوائي ويهدف إلى توفير فهم شامل للمنتج وعملية التصنيع للمدققين والمفتشين. الجزء الثاني يضم مبادئ الجودة من خلال التصميم ويقدم المفاهيم والأدوات اللازمة لتطبيقها ويعزز المنهجيات القائمة على المخاطر، (FDA,2009)
المبدأ التوجيهي لإدارة مخاطر الجودة ICH Q9	ICH Q9 Quality Risk Management	يوفر هذا المبدأ التوجيهي أمثلة عن أدوات إدارة مخاطر الجودة التي يمكن تطبيقها على جوانب مختلفة من جودة الأدوية، لتحديد المخاطر المحتملة للجودة وتقييمها علمياً والتحكم فيها. كما أنه يسهل التحسين المستمر لأداء العملية وجودة المنتج طوال دورة حياة المستحضر الدوائي،(Rodríguez-Pérez, 2015).

متانة العملية	Process Robustness	تعرف حسب ICH Q8(R2) بأنها قدرة العملية على تحمل تباينات المواد وتغيرات العملية والمعدات بدون تأثيرات سلبية على الجودة، (FDA,2009).
المجال المقبول والمثبت	Proven Acceptable Range	يعرف حسب ICH Q8(R2) بأنه نطاق مميز لبارامترات العملية والذي تتمّ العمليّة ضمنه مع ثبات البارامترات الأخرى، للحصول على مادة تلبي معايير الجودة المطلوبة، (FDA,2009).
المجلس الدولي لتوافق المتطلبات التقنية للمستحضرات الدوائية للاستخدام البشري	ICH International Council for Harmonization	تأسس في عام 1990 من خلال فريق التعاون العالمي التابع له، للاستجابة للمتطلبات العالمية المتزايد لتطوير الأدوية بحيث يمكن تحقيق فوائد التوافق الدولي من أجل صحة عالمية أفضل في جميع أنحاء العالم. وهو يُعنى بتنسيق المتطلبات التقنية لتسجيل المستحضرات الدوائية للاستخدام البشري هو مشروع يجمع السلطات التنظيمية في أوروبا واليابان والولايات المتحدة وخبراء من صناعة الأدوية في المناطق الثلاث لمناقشة الجوانب العلمية والتقنية لتسجيل المنتجات المستحضرات الدوائية. الغرض منه تقليل الحاجة إلى تكرار الاختبارات التي أجريت أثناء البحث عن أدوية جديدة وتطويرها من خلال التوصية بطرق لتحقيق مزيد من التوافق في تفسير وتطبيق الإرشادات والمتطلبات التقنية لتسجيل المستحضرات الدوائية. ويؤدي هذا التوافق إلى استخدام اقتصادي أكثر للموارد البشرية والحيوانية والمادية والقضاء على التأخير غير الضروري في التطور العالمي وتوافر الأدوية الجديدة مع الحفاظ على الجودة والسلامة والفعالية والالتزامات التنظيمية لحماية الصحة العامة،(Rodríguez-Pérez, 2015).
المخاطر	Risk	عرف ICH Q9 بأنها مزيج من احتمالات حدوث الضرر وشدة هذا الضرر، (FDA, 2006)
المستحضر الدوائي	Pharmaceutical Product	أي مادة أو منتج مخصص للاستخدام البشري أو البيطري مقدم في شكله النهائي، ويخضع لرقابة التشريعات

		الدوائية في الدولة المصدرة و / أو الدولة المستوردة، (WHO, 2007).
المضغوطات	Tablets	وهي أكثر الأشكال الصيدلانية الصلبة انتشاراً تحتوي على المواد الدوائية مع أو بدون مواد ممددة. يتم تصنيعها عن طريق الضغط، (Niazi, 2009).
مقدرة العملية	Process Capability	تُعرف حسب ICH Q10 هي قدرة العملية على تحقيق المنتج الذي يتوافق مع متطلبات ذلك المنتج. (FDA, 4/2009).
ملف تعريف جودة المنتج المستهدف	Quality Target Product Profile	يُعّرف حسب ICH Q8(R2) بأنه ملخص مستقبلي لخصائص جودة المستحضر الدوائي الذي سيتم تحقيقه بشكل مثالي لضمان الجودة المطلوبة، مع الأخذ بعين الاعتبار سلامة وفعالية المنتج الدوائي، (FDA,2009).
المنتج النهائي	Finished product	هو الشكل الصيدلاني النهائي الذي خضع لجميع مراحل التصنيع، بما في ذلك التعبئة والتغليف النهائي. (WHO, 2007).
المواد	Material	مصطلح عام يستخدم للدلالة على المواد الأولية (مواد البدء، الكواشف، المذيبات)، مساعدات العملية، المواد الوسيطة، المواد الفعالة، ومواد التعبئة والتغليف،(Niazi, 2009).
المواصفة	Specification	قائمة تفصيلية بالمتطلبات التي يجب أن تتوافق معها المنتجات أو المواد المستخدمة أو التي تم الحصول عليها أثناء التصنيع. وهي بمثابة أساس لتقييم الجودة، (WHO, 2007).
نظام جودة المستحضرات الدوائية	ICH Q10 Pharmaceutical Quality System	يهدف هذا المبدأ التوجيهي إلى مساعدة شركات تصنيع الأدوية من خلال وصف نموذج لنظام إدارة الجودة الفعال لصناعة الأدوية (PQS)، التي يمكن تنفيذها خلال المراحل المختلفة من دورة حياة المستحضر الدوائي. وتنطبق هذه الإرشادات على الأنظمة التي تدعم تطوير وتصنيع المواد الدوائية الفعالة (APIs) والمستحضرات الدوائية، بما في ذلك التكنولوجيا الحيوية والمستحضرات البيولوجية، طوال دورة حياة المنتج. ويستند إلى مفاهيم ISO ويشمل لوائح GMP المعمول بها، ويكمل ICH Q8 و ICH Q9 (Rodríguez-Pérez, 2015) .

الفصل الأول: مقدمة عامة

Chapter (1): General introduction

تبحث صناعة المستحضرات الدوائية باستمرار عن طرق لضمان وتعزيز جودة المستحضرات وسلامتها وفعاليتها. ومع ذلك، فإن عمليات سحب الأدوية، وتكلفة فشل التصنيع، باتت تشكل تحديًا كبيرًا لهذه الصناعة. مما أدى إلى وجود فجوة كبيرة بين ما هو مطلوب وما هو متاح، وخاصة أن الاختبار المتزايد في المنهجية التقليدية QbT والفهم المحدود للعملية وبارا متراتها الحرجة لا يؤدي بالضرورة إلى ضمان جودة المنتج. لذا كان لابد من ولادة مفهوم جديد " الجودة من خلال التصميم Quality by Design (QbD) "، قائم على العلم ويحسِّن فهم التصميم والعملية من خلال تقليل تباين العمليات عبر تقديم رؤىً مسبقة لجميع مراحل عملية التطوير. ونتيجة لذلك، أصبح بالإمكان تحليل قضية الجودة بكفاءة وتحديد سببها الجذري بسرعة، بدلاً من الاعتماد على اختبار المنتج النهائي لوحده.

وقد اكتسب مفهوم "الجودة من خلال التصميم (QbD)" في الآونة الأخيرة الكثير من الاهتمام بين الصناعات الدوائية بهدف الحفاظ على الجودة. حيث أنه يعتبر بمثابة جسر بين الصناعة والهيئات التنظيمية للأدوية من خلال تبنيه لمنهجية شاملة واستباقية، قائمة على دراسة المخاطر، لتطوير المستحضرات الدوائية.

وتُعني "الجودة من خلال التصميم للمستحضرات الدوائية Pharmaceutical Quality by Design " بشكل أساسي بتصميم وتطوير الصيغ الدوائية وعمليات التصنيع لضمان أهداف الجودة المحددة مسبقًا. حيث تبدأ بتحديد ملف تعريف جودة المنتج المستهدف، وتحديد العلاقة بين السمات الحرجة للمواد والسمات الحرجة للعملية المؤثرة على خصائص الجودة للمنتج. بالاعتماد على المبادئ التوجيهية والنماذج الرياضية لفهم كيفية تأثير متغيرات الصيغة والعملية التصنيعية على جودة المستحضر وتطوير استراتيجيات للتحكم والتحسين المستمر لضمان تحقيق الجودة والسلامة والفعالية.

يغطي هذا البحث:

- شرح مفصل لمنهجية الجودة من خلال التصميم للمستحضرات الدوائية لفهم أداء المنتج في ضوء التطوير للمستحضرات الصيدلانية.
- أهداف الجودة من خلال التصميم للمستحضرات الدوائية وخطوات التطبيق.
- أهم العناصر المكونة لهذه المنهجية والأدوات المستعملة لتطبيقها.
- الفوائد وتحديات التطبيق للـ QbD.
- مقارنة بين منهجية الجودة من خلال التصميم QbD ومنهجية الجودة من خلال الاختبار QbT.
- التطبيق العملي لبعض المراحل المتاحة من منهجية الجودة من خلال التصميم على مستحضر " **مضغوطات ملبسة بالفيلم لأتورفاستاتين 20ملغ لمعمل ديماس للصناعات الدوائية**"، بالاستناد إلى الدراسات السابقة في هذا المجال وبالاعتماد على دستور الأدوية الأمريكي USP ومجموعة من المراجع المتعلقة بالتصنيع الدوائي، الذي بيّن مجموعة من النتائج كضرورة وأهمية تطبيق هذه المنهجية، وكفاءة المعايير الموضوعة من قبل وزارة الصحة السورية لترخيص المستحضرات الدوائية وتوافقها مع منهجية الجودة من خلال التصميم.

الفصل الثاني: الإطار العام للمشروع

Chapter (2): Project Guidelines

ملخص الفصل:

يستعرض هذا الفصل تفاصيل خطة البحث، مشكلة البحث، مبررات البحث، أهداف البحث، متغيرات البحث، فرضيات البحث، محددات البحث الزمانية والمكانية والمخطط الزمني للبحث.

مخطط الفصل:

٢-١ مقدمة

٢-٢ مشكلة البحث

٢-٣ مبررات البحث

٢-٤ أهدف البحث

٢-٥ منهجية وتصميم البحث

٢-٦ محددات البحث الزمانية والمكانية

٢-٧ المخطط الزمني للبحث

٢-١ مقدمة Introduction

بدأت مؤخراً إدارة الأغذية والدواء الأمريكية "Food and Drug Adminstration (FDA)" تتحدث عن صناعة الأدوية وفق منهجية الجودة من خلال التصميم QbD.

على الرغم من تصريحات الصناعة التي تشير إلى أنه لا يزال هناك الكثير من الغموض والارتباك في الصناعة الدوائية فيما يتعلق بمفهوم الجودة من خلال التصميم وما يرتبط به من مصطلحات.

تقليديًا، لم تكن دراسة العلاقة بين سمات المنتج الحرجة وجودة المنتج النهائي مفهومة جيدًا. لذا فإن مفهوم الجودة من خلال التصميم يركز على وضع استراتيجيات محددة للتصميم والضبط من خلال الفهم العميق للمنتج والعملية، من خلال وضع ملف لتحديد أهداف الجودة، وتحديد البارامترات الحرجة ودراسة المخاطر لتقليل الانحرافات، وضبطها بكل مرحلة للوصول إلى التصميم الأمثل الذي يلبي ويحقق أهداف الجودة المحددة مسبقاً، والتي تصب في تحقيق الجودة والسلامة والفعالية للمستحضرات الدوائية.

لذا بدأ التركيز والاعتراف من قبل FDA على أن الجودة من خلال التصميم هي الحل الأمثل لأن الاختبار المتزايد في المنهجية التقليدية لا يحسن بالضرورة جودة المنتج.

٢-٢ مشكلة البحث Research problem

إن ضعف ثقة الزبون في المستحضر الدوائي المحلي (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 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 وبناؤها في مرحلة التصميم" من خلال تحديد وتعريف مدخلات التصميم الواردة من 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 يلبي ويحقق أهداف الجودة المعرفة مسبقاً، وذلك باستخدام برامج تصميم التجارب والأدوات الإحصائية. لينتهي المطاف بهذه المنهجية بتطوير استراتيجية للتحكم مع التحسين والتطوير المستمر طوال دورة حياة المستحضر منذ بدء التصنيع.

لذا تم الإجابة في هذا البحث عن الأسئلة التالية التي تشكل مشكلة البحث:

- ماهي منهجية الجودة من خلال التصميم؟
- كيف تساهم منهجية الجودة من خلال التصميم في تخفيض تكلفة الفشل وتقليل الاختبار المتكرر وزيادة رضا الزبون؟
- ماهي آلية وخطوات التطبيق لهذه المنهجية على مستحضر دوائي محلي" مضغوطات أتورفاستاتين 20ملغ"؟

٢-٣ مبررات البحث Research Justification

يمكن تلخيص مبررات البحث بالنقاط التالية:

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

٢-٤ أهداف البحث Research Goals

يهدف هذا البحث إلى تقديم فكرة مفصلة على منهجية الجودة من خلال التصميم في تخفيض تكلفة الفشل وتقليل الاختبار المتكرر وزيادة رضا الزبون. 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.
- عرض كيفية ترخيص المستحضرات الدوائية في وزارة الصحة السورية لتحديد مدى مطابقة متطلباتها مع منهجية الجودة من خلال التصميم.

٢-٥ منهجية وتصميم البحث Research Methodology and Design

حسب طبيعة وعنوان البحث "منهجية الجودة من خلال التصميم آلية التطبيق وامكانيات التطوير على المستحضرات الدوائية" تم اعتماد التصميم الموجه للدراسات الاستكشافية وتم اللجوء إلى مسح الأدبيات والوثائق التوجيهية (ICH و FDA) المتعلقة بالمنهجية موضوع البحث وامكانية التطبيق العملي لها على مستحضر دوائي محلي "مضغوطات أتورفاستاتين 20ملغ" ، كما تم الاعتماد على دستور الأدوية الأمريكي والمراجع المتعلقة بالتصنيع الدوائي. حيث تم التقصي عن المخاطر المحتملة التي يمكن أن تواجه التصميم والعملية التصنيعية من خلال تطبيق منهجية الجودة من خلال التصميم على المستحضر المدروس. إضافة إلى، تحديد ملف تعريف الجودة للمستحضر المدروس وتحديد سمات الجودة الحرجة لهذا المستحضر.

٢-٦ المحددات الزمانية والمكانية Temporal-Spatial Determinants

- حالة عملية سيتم تطبيقها ضمن مؤسسة حكومية (معمل ديماس للصناعات الدوائية).
- فترة المشروع قصيرة وغير كافية لتطبيق المنهجية كاملة لذلك اقتصر تطبيق المنهجية على بعض المراحل.
- موضوع جديد عالمياً ولا يوجد مراجع عربية له بعد على حد علم الباحثة.

٢-٧ المخطط الزمني للبحث Research Timeline

يمكن تلخيص المخطط الزمني للعمل في البحث وفق الجدول (٢-١).

الجدول (٢-١) المخطط الزمني لمراحل البحث

المرحلة	العمل المنجز	مدة الإنجاز بالأسابيع											
		١	٢	٣	٤	٥	٦	٧	٨	٩	١٠	١١	١٢
التحضير والإقلاع	- تحديد المستحضر للعملي - تحديد الإطار العام - إعداد التقرير الأول	×	×	×	×								
التخطيط	- إعداد الجزء النظري - إعداد التقرير الثاني					×	×	×					
التنفيذ	- مراجعة الدراسات السابقة وتحليلها - إعداد الجزء العملي								×	×	×		
الإغلاق	كتابة النسخة النهائية للبحث											×	×

الفصل الثالث: الجزء النظري والدراسات السابقة

Chapter (3): Theoretical part & Previous Studies

ملخص الفصل:

يستعرض هذا الفصل شرح مفصل عن منهجية الجودة من خلال التصميم QbD، الحديثة عالمياً والتي لم يتم تطبيقها بعد في سورية، من حيث الأهداف، خطوات التطبيق، العناصر الرئيسة، أدوات التطبيق، الأهمية والتحديات ومقارنة مع المنهجية التقليدية QbT. إضافة إلى، ملخص ومناقشة لأهم الدراسات السابقة المتعلقة بموضوع البحث (مضغوطات أتورفاستاتين).

مخطط الفصل:

٣-١ الإطار النظري

٣-١-١ مقدمة

٣-١-٢ أهداف الجودة من خلال التصميم للمستحضرات الدوائية

٣-١-٣ خطوات تطبيق الجودة من خلال التصميم للمستحضرات الدوائية

٣-١-٤ العناصر الرئيسية للجودة من خلال التصميم للمستحضرات الدوائية

٣-١-٤-١ تحديد ملف تعريف المنتج المستهدف TPP

٣-١-٤-٢ تحديد ملف تعريف جودة المنتج المستهدف QTPP

٣-١-٤-٣ تحديد سمات الجودة الحرجة CQAs

٣-١-٤-٤ تقييم المخاطر لسمات المواد الحرجة CMAs و CPPs المؤثرة على CQAs

أ- تقييم المخاطر Risk Assessment

ب- تحديد سمات المواد الحرجة المؤثرة على CQAs ودراسة المخاطر

ت- تحديد بارامترات العملية الحرجة CPPs ودراسة المخاطر

٣-١-٤-٥ فضاء التصميم Design Space

٣-١-٤-٦ استراتيجية التحكم Control Strategy

٣-١-٤-٧ إدارة دورة حياة المنتج والتحسين المستمر

٣-١-٥ أدوات الجودة من خلال التصميم للمستحضرات الدوائية

٣-١-٥-١ المعرفة السابقة Prior knowledge

٣-١-٥-٢ تقييم المخاطر Risk Assessment

٣-١-٥-٣ تصميم التجارب DOE وتحليل البيانات

٣-١-٥-٤ التقنية التحليلية للعملية Process Analytical Technology (PAT)

٣-١-٦ أهمية وفوائد الجودة من خلال التصميم للمستحضرات الدوائية

٣-١-٧ تحديات تطبيق الجودة من خلال التصميم للمستحضرات الدوائية

٣-١-٨ مقارنة بين الجودة من خلال التصميم QbD والجودة من خلال الاختبار QbT

٣-٢ الدراسات السابقة

٣-٢-١ مقدمة

٣-٢-٢ عرض الدراسات السابقة

٣-٢-٣ مناقشة الدراسات السابقة

٣-١ الإطار النظري

٣-١-١ مقدمة Introduction

بدأ مفهوم الجودة من خلال التصميم (QbD) بشكل أساسي من قبل Dr Joseph M. Juran، (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 عرف الجودة على أنها "وجود السمات التي تخلقُ رضا الزبون مع تحقيق وثوقية تلك السمات"، وهذا يرتبط بشكل وثيق بمفهوم لـ QbD المطبق حالياً.

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

وبعدها، أطلقت إدارة الأغذية والدواء الأمريكية Food and Drug Administration (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 (QbT) Quality by Test المستندة على الاختبار المتزايد، لا يؤدي 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 المجلس الدولي للتوافق International Council for Harmonization (ICH) " لتنسيق المتطلبات التقنية للمستحضرات الدوائية للاستخدام البشري" على تعزيز أهداف QbD. وأدى هذا إلى التنفيذ الرسمي لـ "الجودة من خلال التصميم" واعتماد تعريفها وفقًا للمبدأ التوجيهي ICH Q8 (R2)، بأنها " منهجية منظمة للتطوير تبدأ بأهداف محددة مسبقًا وتركز على فهم المنتج والعملية والتحكم في العملية، استنادًا إلى العلوم السليمة وإدارة مخاطر الجودة"، (FDA, 2009).

تم نشر العديد من الوثائق التوجيهية (الملحق ١)، ومع ذلك فإنها لا تغطي العديد من تفاصيل التنفيذ، وترك تفسيرها لشركات الأدوية مما أدى هذا إلى التنوع في آلية التطبيق لـ QbD، مع المحافظة على

الأهداف الرئيسة لهذه المنهجية في تحقيق الجودة والسلامة والفعالية. وتتضمن الوثائق التوجيهية المتعلقة بـ QbD:

- **ICH Q8 (R2):** تطوير المستحضرات الدوائية Pharmaceutical Development.
- **ICH Q9:** إدارة مخاطر الجودة (QRM) Quality Risk Management.
- **ICH Q10:** أنظمة جودة المستحضرات الدوائية (PQS) Pharmaceutical Quality Systems.

٣-١-٢ أهداف الجودة من خلال التصميم للمستحضرات الدوائية

Pharmaceutical Quality by Design Objectives

تشمل أهداف QbD لتطوير المستحضرات الدوائية Pharmaceutical Product (Schlindwein and Gibson, 2018)، (Lawrence, Amidon et al. 2014) ما يلي:

- تحقيق مواصفات جودة المستحضر الدوائي حسب الهدف السريري (المرض المعالج).
- تحسين فهم المنتج والعمليات، مما يؤدي إلى تقليل المخاطر على جودة المنتج والمريض مع فهم أفضل لمجالات الخطر والأسباب الجذرية له.
- زيادة مقدرة العملية وتقليل العيوب والتباين في جودة المستحضر لتصنيع أكثر وثوقية ورفض دفعات أقل.
- تطوير المنتجات وزيادة كفاءة عملية التصنيع.
- تعزيز تحليل السبب الجذري.

يمكن تحقيق هذه الأهداف غالبًا عن طريق ربط جودة المستحضر الدوائي بالأداء السريري المطلوب، ثم تصميم عملية صياغة وتصنيع متينة robust لضمان استمرارية تقديم المستحضر الدوائي بالجودة المطلوبة.

٣-١-٣ خطوات تطبيق الجودة من خلال التصميم للمستحضرات الدوائية

Key Steps of Pharmaceutical Quality by Design

وضعت ICH Q8 الشكل التجريبي لـ QbD المطبقة على تطوير المنتجات الصيدلانية والذي أصبح في الوقت الحالي يتكون من خطوات أكثر تنظيماً ومنهجيةً ومهنيةً، (Schlindwein and Gibson, 2018) على الشكل التالي:

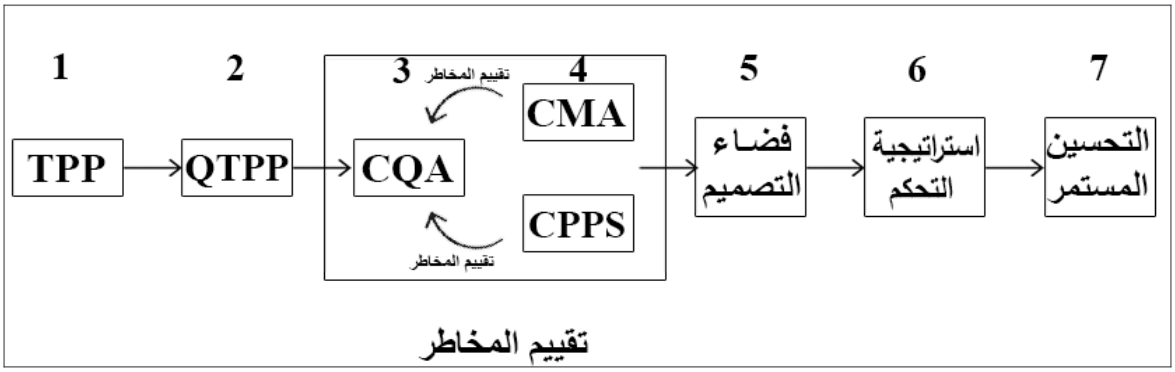
- تحديد ملف تعريف جودة المنتج المستهدف Quality Target Product Profile (QTPP) من حيث صلته بالجودة Quality والسلامة Safety والفعالية Efficacy، مع الأخذ بعين الاعتبار، طريق إعطاء الدواء Route of Administration، الشكل الصيدلاني Dosage Form، التوافر الحيوي Bioavailability والثبات Stability.
- تحديد منهجية لوضع الصيغة Formulation وتصنيع المستحضر الدوائي.
- تحديد سمات الجودة الحرجة Critical Quality Attributes (CQA) بدراسة وضبط خصائص المستحضر Product Characteristics التي يحتمل أن يكون لها تأثير على جودة المستحضر النهائي.
- تحديد بارامترات Parameters العملية الحرجة المحتملة.
- استخدام منهجيات التجريب وتقييم المخاطر Risk Assessment، وتحديد العلاقة الوظيفية التي تربط CQAs للمواد الأولية وبارامترات العملية الحرجة Critical Process Parameters (CPPs) على CQAs للمستحضر الدوائي.
- تحسين عملية الصياغة والتصنيع بطريقة تكرارية لتلبية QTPP المحددة في الخطوة الأولى من هذه القائمة.
- إنشاء فضاء التصميم Design Space واستراتيجية التحكم Control Strategy.

هناك منهجية مثبتة لتنفيذ مبادئ QbD هي دورة Plan-Do-Check-Act (PDCA). تدعم PDCA أيضًا التحسين المستمر للعملية.

٣-١-٤ العناصر الرئيسية للجودة من خلال التصميم للمستحضرات الدوائية

Key Elements of Quality by Design

تتكون منهجية الـ QbD حسب ICH Q8 من سبعة عناصر رئيسية تشكل مجتمعة عوامل التمكين الأساسية لـ QbD، (FDA, 2009). والتي باتت في الوقت الحالي تتكون من عناصر أكثر منهجية ومهنية وشاملة للتجارب السريرية لتصميم وتصنيع مستحضرات دوائية جديدة أو تحسين مستحضرات موجودة، بالإضافة لتوضيح بعض النقاط المبهمة، (Schlindwein and Gibson, 2018). يوضح الشكل(٣-١) العناصر الرئيسية للجودة من خلال التصميم، والتي تم شرحها بشكل مفصل في الفقرات الفرعية اللاحقة.



الشكل(٣-١) العناصر الرئيسية للجودة من خلال التصميم (عمل الباحثة).

٣-١-٤-١ تحديد ملف تعريف المنتج المستهدف TPP

Identifying Target Product Profile (TPP)

يعرف TPP على أنه "ملخص محتمل لسمات المنتج التجاري المقصود استنادًا إلى جميع احتياجات الزبون والمستخدم النهائي"، وهو أساس جيد لالتقاط متطلبات التصميم لمستحضر صيدلاني جديد (Schlindwein and Gibson, 2018). يتم غالباً التعبير عن TPP في QbD منذ بداية التجارب السريرية ولكن يجب أن يشمل أيضًا المستحضرات الصيدلانية والتقنية والتنظيمية والتجارية وسمات التسويق المطلوبة للمنتج.

يحتوي TPP على الأهداف السريرية/المرض المستهدف – نوع المرضى– الجرعة وتكرارها– طريق إعطاء الدواء Route of administration– الشكل الصيدلاني Dosage form– الفعالية/السمية

toxicity/efficacy– نوع التعبئة– عملية التصنيع– المظاهر الفنية/اللون– التكلفة الفعلية– السعر التجاري، (الفقرة ٤–٤–١).

ويتضمن الكشف عن تصميم المستحضر التي يمكن تقييمها وفقًا لأهداف TTP ومعايير التصميم مع مراعاة الإلزاميات والحاجات:

- الإلزاميات = تحديد ما هو "غير قابل للتفاوض" من متطلبات المريض من السلامة والفعالية.
- الحاجات = تتضمن أهمية سمات الجودة أو الأداء الحرج.

لتطبيق QbD على منتج صيدلاني جديد يمكن اتباع الخطوات المتسلسلة التالية لضمان عملية تصميم فعالة:

- إنشاء ملف تعريف المنتج المستهدف / QTPP و CQAs
- المصادقة / الاتفاق من قبل فريق التطوير.
- تأسيس صيغة للتصميم والعملية.
- مراجعة التصميم من قبل فريق التطوير.
- اختيار منهجية للصيغة والتصنيع.
- صياغة وتصميم العملية.
- مراجعة التصميم من قبل فريق التطوير.
- تطوير وتحسين الصيغة والعملية.
- مراجعة التصميم.

لذا يبدو من الواضح أنه ينبغي عند الرغبة بتصنيع مستحضر جديد أو قبل إجراء أي تطوير كبير الاتفاق عليه من وجهة نظر الجودة والأعمال لتجنب إهدار الوقت والمال وتحقيق الجودة والسلامة والفعالية المرجوة.

٣–١–٤–٢ تحديد ملف تعريف جودة المنتج المستهدف QTPP

Identifying Quality Target Product Profile (QTPP)

يشكل QTPP "ملخص مستقبلي لخصائص جودة المستحضر الدوائي الذي سيتم تحقيقه بشكل مثالي لضمان الجودة المطلوبة، مع الأخذ بعين الاعتبار سلامة وفعالية المستحضر الدوائي"، ويعتبر أداة

لوضع استراتيجية لتطوير الأدوية، (Lawrence and Kopcha, 2017). ويُستخدم QTTP مؤخرا على نطاق واسع في التخطيط للتطوير وصنع القرار السريري والتجاري.

ويتضمن QTTP وفقًا لـ ICH Q8 (R2)، (FDA, 2009):

- الاستخدام السريري المقصود، طريق إعطاء الدواء، الشكل الصيدلاني وأنظمة توصيل الدواء Drug delivery systems.
- الجرعة Dosage؛
- نظام إغلاق الحاويات Container Closure ؛
- التحرر العلاجي Therapeutic release والسمات المؤثرة على الحرائك الدوائية (امتصاص، توزع، اطراح) Pharmacokinetic لتكون ملائمة لتطوير الشكل الصيدلاني للمستحضر الدوائي (مثل الانحلالية Dissolution) ؛
- معايير جودة المنتج الدوائي المناسبة للمستحضر المسوق المقصود (مثال: العقامة sterility، النقاوة purity، الثبات stability والتحرر الدوائي drug release).

أي أن :

QTPP هو عبارة عن خصائص الجودة التي يجب أن يمتلكها المستحضر الدوائي من أجل تقديم الفوائد العلاجية المرجوة في لصاقة الدواء Lable. ويجب أن يتضمن على عناصر أداء المنتج ذات الصلة بالمريض فقط. لذا يجب أن يكون QTPP التزامًا مشتركًا مع الأعمال (الطبية والتسويق والتصنيع وضمان الجودة)، لاتخاذ القرارات التي من شأنها تعزيز رضا الزبون بالمستحضر الدوائي. وتتم مراجعة QTPP باستمرار أثناء عملية التطوير وقد يتطور إلى مزيد من المعلومات حتى تصبح البيانات الحقيقية متوفرة، لتساعد علماء الصيغة على وضع استراتيجيات للحصول على صيغة فعالة، مع ضرورة إدراك أن أي تطوير مستقبلي للمستحضر (تغيير الشكل صيدلاني أو الجرعة ...إلخ) يحتاج إلى دراسة جديدة، (Schlindwein and Gibson, 2018)، (Gandhi and Roy, 2016).

ويمكن تلخيص QTPP للمضغوطات ذات التحرر المباشرة Immediate Release Tablets والتي تم توضيحها بشكل مفصل بالجزء العملي (الفقرة ٤-٤-٢):

- صفات المضغوطة Tablet Characteristics (مثل: الشكل –اللون– الوزن– القطر– السماكة– القساوة ...إلخ).

- اختبارات الذاتية Identification
- المقايسة/المعايرة Assay والتجانس Uniformity
- النقاوة Purity /الشوائب Impurity
- الثباتية Stability
- الانحلالية Dissolution

٣-١-٤-٣ تحديد سمات الجودة الحرجة CQAs

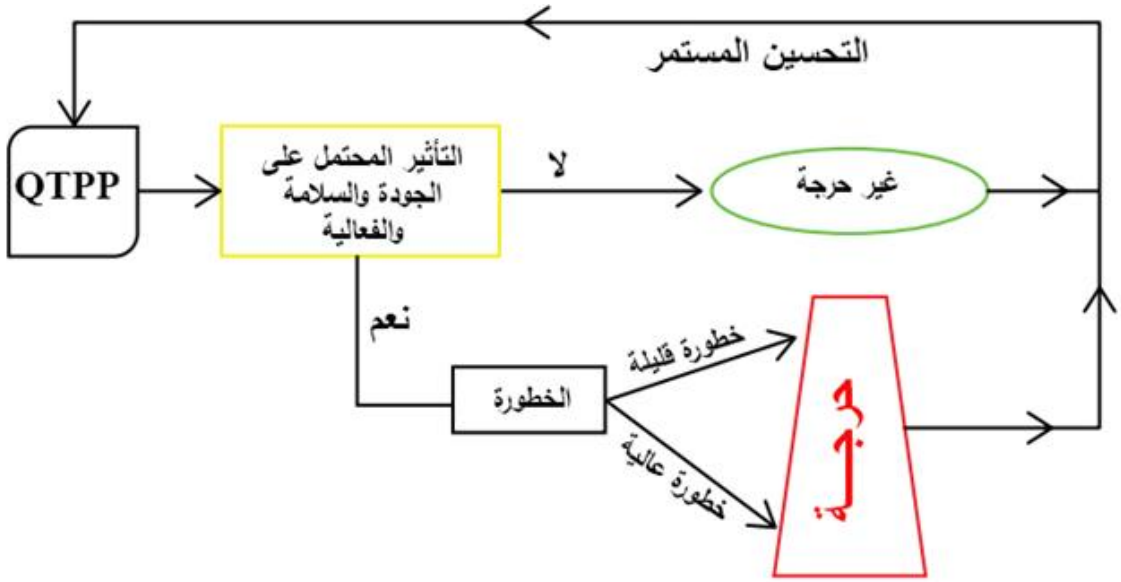
Identifying the Critical Quality Attributes (CQAs)

بمجرد تحديد QTPP، فإن الخطوة التالية هي تحديد CQAs ذات الصلة. تعرّف ICH Q8(R2) الـ CQA على أنه "الخاصية الفيزيائية Physical أو الكيميائية Chemical أو البيولوجية Biological أو الميكروبيولوجية Microbiological والتي يجب أن تكون ضمن حدود أو نطاق أو توزع مناسب لضمان الجودة المطلوبة للمستحضر". ترتبط CQAs بشكل عام بالمواد الدوائية الفعالة (API) Active Pharmaceutical Ingredients والسواغات Excipients والمواد قيد التصنيع In-Process Materials والمستحضر الدوائي، لتحقيق الجودة المطلوبة والسلامة والفعالية، (FDA, 2009) .

تشمل CQAs الخصائص التي تعتبر مهمة من أجل أداء المستحضر الدوائي من حيث الجودة المطلوبة والسلامة والفعالية:

- في الأشكال الصيدلانية الفموية الصلبة(المضغوطات) Solid oral dosage forms، يجب أن تشمل CQAs الجوانب التي تؤثر على المستحضر النهائي، مثل الثبات والتخرب-الانحلالية وزمن التفتت disintegration Time ... إلخ، (الفقرة ٤-٤-٣).
- بالنسبة لأنظمة توصيل الدواء الأخرى تتضمن CQAs جوانب محددة بالمستحضر، إضافة لما سبق، مثل الخواص الايروديناميكية Aerodynamic في مستحضرات الاستنشاق Inhaled وخواص الالتصاق Adhesion في اللصاقات الجلدية Transdermal patches.
- أما بالنسبة للمواد الفعالة، المواد الأولية و المواد الوسيطة تتضمن CQAs خواص إضافية مثل توزع حجم الجسيمات(PSD) Particle Size Distribution، الكثافة الظاهرية Bulk Density المؤثرة على CQAs للمنتج الدوائي.

تعتبر الخبرة المتراكمة للمختبر ودراسات السمية والخبرة غير السريرية والسريرية بسمة جودة المستحضر المحددة، ومعلومات QTPP المفتاح الرئيسي لتحديد CQAs، كما يلعب تقييم المخاطر الموصى به في إرشادات إدارة مخاطر الجودة (ICH Q9) دور كبير في تقييم أهمية وحراجة CQAs المتعلقة بجودة وسلامة المستحضر وفعاليته. فأثناء عملية التطوير، قد تظهر نتائج الاختبار اختلافًا طفيفًا مما يؤدي إلى استنتاج أنها لا تمثل سوى خطر صغير أو أنها لا تمثل أي خطر على جودة المنتج، وبالتالي فهي تعتبر غير حرجة في الوقت الحالي حتى لو تم تعريفها على أنها حرجة لكن يجب أخذها بعين الاعتبار في عمليات التطوير المستقبلية. يمثل الشكل(٣-٢) كيفية تحديد الحراجة لسمة الجودة.



الشكل(٣-٢) كيفية تحديد الحراجة لسمة الجودة (Schlindwein and Gibson, 2018)

٣-١-٤-٤ تقييم المخاطر لسمات المواد الحرجة CMAs و CPPs المؤثرة على CQAs

Risk Assessment for Material Attributes & Process Parameters affected to CQAs

أ- تقييم المخاطر Risk Assessment

تعرف ICH Q9 تقييم المخاطر على أنه "عملية منهجية لترتيب المعلومات يستخدم في إدارة مخاطر الجودة"، (FDA, 2006). ويساعد في تحديد سمات المواد وبارامترات العملية التي من المحتمل أن تؤثر على CQAs المنتج. يتم عادة تقييم المخاطر في مرحلة مبكرة من عملية تطوير المستحضرات الصيدلانية ويتكرر التقييم مع توفر المزيد من المعلومات والمعرفة ، (FDA, 2009).

تستخدم أدوات تقييم المخاطر (الفقرة ٣-١-٥-٢) في تحديد حراجة بارامترات (العملية والمواد) وترتيبها حسب احتمالية تأثيرها على جودة المستحضر الدوائي، بناءً على المعرفة السابقة وبيانات التجريب الأولية.

ب-تحديد سمات المواد الحرجة المؤثرة على CQAs ودراسة المخاطر

Identifying the Critical Material Attributes (CMAs) affected to CQAs & Risk Assessment

تركز إرشادات ICH Q8 (R2) على تصميم العملية وفهمها والتحكم بها، إلا أن فهم التصميم والتحكم به لا يقل أهمية عن ذلك. لذا يعتبر الهدف الرئيسي لتصميم المستحضر الدوائي وفهمه هو تحديد وتطوير مستحضر دوائي متين robust pharmaceutical product يحقق QTPP المرغوبة خلال عمر التخزين shelf life للمستحضر الدوائي، (Lawrence, Amidon et al. 2014). لذا تشمل دراسات تصميم المستحضرات الدوائية العناصر الرئيسة التالية:

- الخصائص الفيزيائية، الكيميائية والبيولوجية للمواد الدوائية.
- تحديد واختيار نوع السواغ ودرجته، ومعرفة تغيراتها.
- التوافق Compatibility والتداخل interactions بين المواد الفعالة والسواغات.
- تحديد سمات المواد الحرجة (CMAs) لكل من المواد الفعالة السواغات.

ويوصي ICH Q8 (R2) بإجراء دراسات توافق compatibility studies سواغ – دواء والتي تقدم العديد من المزايا، (Lawrence, Amidon et al. 2014) ومنها:

- التنبؤ المبكر للتوافق.
- تقليل حالات فشل الثبات غير المتوقعة التي تؤدي عادة إلى زيادة وقت التطوير وتكلفته.
- زيادة ثبات الصيغة خلال فترة تخزين المستحضر الدوائي.
- تحليل السبب الجذري لمشاكل الثبات والتخرب التي يمكن حدوثها من التداخل بين سواغ – دواء.

وعلى الرغم من أن الغالبية العظمى من سواغات المستحضر تكون خاملة دوائياً، إلا أنه قد يكون لها تأثير عميق على الخواص الفيزيائية أو الفيزيولوجية لشكل الجرعة النهائية. لذا من الضروري فهم سمات المواد Material Attributes (MAs) وقياسها والسيطرة عليها وضبط التغيرات المحتملة لها ضمن الصيغة المختارة وجعلها ثابتة وضمن الحدود المقبولة. وتعتبر MA سمة حرجة CMA عندما

يكون لها تأثير كبير على جودة المستحضر النهائي، لذا فإن فهم المنتج وتحديد العلاقة التي تربط بين CMAs للمواد المدخلة وتأثيرها على CQAs يؤدي لضمان الجودة والسلامة والفعالية (الفقرة ٤-٤-٤-١). ويتم ذلك باتباع الخطوات التالية، (Schlindwein and Gibson, 2018):

- تحديد MAs لجميع المدخلات الممكنة المعروفة.
- تقييم المخاطر وتحديد MAs ذات الخطورة العالية.
- التركيز على MAs عالية الخطورة وضع مستويات أو نطاقات لمزيد من التحقيق.
- تصميم وإجراء التجارب التي تستخدم DoE، وتقييم البيانات لتحديد ما إذا كانت MA حرجة.
- وضع استراتيجية للتحكم في MAs المؤثرة على CMAs وتحديد مجال القبول.

مع ملاحظة أنه عندما يكون لـ CMA تأثير متوسط إلى مرتفع الخطورة على CQAs، فإنه يجب إدراجها في دراسات التحسين.

ت-تحديد بارامترات العملية الحرجة CPPs ودراسة المخاطر

Identifying the Critical Process Parameters (CPPs) &Risk Assessment

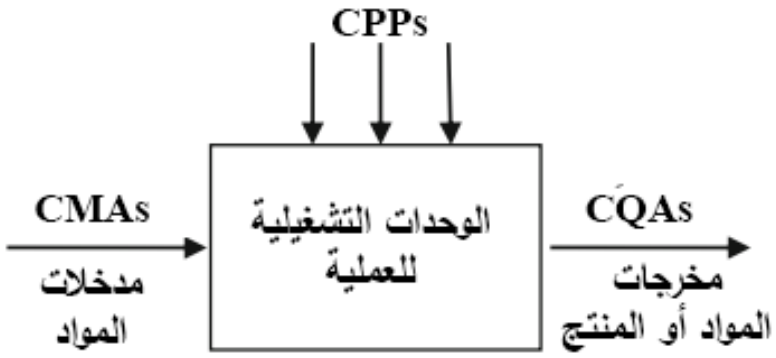
تعرف FDA تصميم العملية في الوثيقة التوجيهية "التحقق من العملية" على أنه "المرحلة الأولى من دورة حياة المستحضر والعملية عندما يتم تعريف عملية التصنيع التجاري اعتمادا على المعرفة المكتسبة من التطوير والارتقاء بالأنشطة"، (FDA, 2011). كما يعرف على أنه" مرحلة تطوير العملية بعد تحديد الخطة المبدئية للتجارب السريرية وعملية التصنيع التجارية النهائية"، (Schlindwein and Gibson, 2018). ويتم اختيار عملية التصنيع حسب TPP / QTPP المرغوبة من حيث نوع الشكل الصيدلاني وطريق الإعطاء وأهداف التصنيع الأخرى.

تتكون عملية التصنيع الدوائي عادة من سلسلة من الوحدات التشغيلية unit operation، وكل وحدة تشغيلية هي عبارة عن نشاط منفصل وله بارامترات تشغيل مدخلة (معدل وسرعة التدفق) أو متغيرات بالعملية (درجة الحرارة والضغط).

تعتبر بارامترات العملية Process Parameter (PP) حرجة، أي بارامترات عملية حرجة (CPPs) Critical Process Parameters عندما يكون لتغيرها تأثير على CQAs وبالتالي يجب مراقبتها أو التحكم بها لضمان تحقيق العملية للجودة المطلوبة.

تتلخص عملية تحديد بارامترات العملية الحرجة، بتحديد جميع بارامترات العملية التي يمكن أن تؤثر على أداء العملية، إجراء تقييم للمخاطر وتحديد مستويات الخطورة لها، إجراء تصميم التجارب باستخدام DoE وتحليل البيانات وأخيرا تطوير استراتيجية التحكم بالبارامترات الحرجة وتحديد النطاقات المقبولة لها. أما بالنسبة للبارامترات غير الحرجة فالنطاق المقبول هو النطاق الذي تمت الدراسة فيه (الفقرة ٤-٤-٤-٢).

أي أن : ثبات العملية و الحصول على CQAs المطلوبة لكل وحدة تشغيلية وللمستحضر النهائي يعتمد على CMAs للمواد المدخلة و CPPs لكل وحدة تشغيلية للحصول على مستحضر متين و تحقيق الجودة والسلامة والفعالية، الشكل (٣-٣).

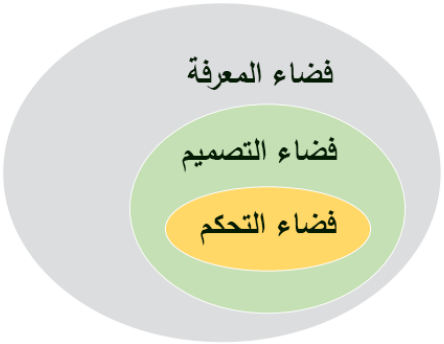


$$CQAs = f\,(CPP_1, CPP_2, CPP_3 \ldots CMA_1, CMA_2, CMA_3 \ldots)$$

الشكل (٣-٣) العلاقة بين CMAs للمواد المدخلة و CPPs لكل وحدة تشغيلية على CQAs (Schlindwein and Gibson, 2018).

٣-١-٤-٥ فضاء التصميم Design Space

إن فهم العمليات هو المفتاح لتحديد فضاء التصميم. يعرف ICH Q8(R2) فضاء التصميم على أنه "الجمع متعدد الأبعاد والتفاعل بين متغيرات الدخل (على سبيل المثال، خصائص المواد) وبارامترات العمليات التي ثبت أنها توفر ضمانًا لجودة المستحضر النهائي. لا يعتبر العمل ضمن فضاء التصميم بمثابة تغيير، وإنما يعتبر الخروج عن فضاء التصميم بمثابة تغيير، ويفرض الحصول على الموافقة التنظيمية بعد تغيير العملية. حيث يقترح طلب تغيير فضاء التصميم ويخضع ذلك للتقييم والموافقة التنظيميين"، (FDA, 2009). يمثل الشكل (٣-٤) العلاقة بين فضاء المعرفة والتصميم والتحكم.



الشكل (٣-٤) العلاقة بين فضاء المعرفة والتصميم والتحكم (Schlindwein and Gibson, 2018)

وعلى الرغم من أنه وفقا لمبادئ توجيه الـ FDA، فإن تحديد فضاء التصميم هو أمر اختياري نظرًا لأنه يمكن إنشاء فهم المنتج والعملية بدون فضاء تصميم رسمي، ومع ذلك، فإن هذا النهج يمكن أن يساعد على فهم أفضل وتحقيق السيطرة الشاملة على النظام، (Gandhi and Roy,2016).

ويشمل تحديد فضاء التصميم حسب (FDA, 2009) على النقاط التالية:

- **اختيار المتغيرات Selection of Variables**

يرتبط تصميم الفضاء بالحراجة من خلال نتائج تقييم المخاطر، والتي تحدد CQAs و CPPs المرتبطة بها. فهو يصف العلاقات الوظيفية المتعددة المتغيرات بين CQAs و CPPs التي تؤثر عليه، ويجب أن يتضمن ربطها مع أو عبر الوحدات التشغيلية. يتم الوصول إلى هذه العلاقات من خلال التطبيق التكراري لتقييم المخاطر والتصميم التجريبي والنمذجة، فضلاً عن استخدام الأدبيات والخبرة السابقة، (Gandhi and Roy,2016). كما ينبغي تقديم الأساس المنطقي للتضمين في فضاء التصميم، أو تقديم سبب منطقي لاستبعاد بعض البارامترات، مع ضرورة التنويه إلى إبراز بارامترات العمليات والسمات المادية التي لم تكن متنوعة من خلال التطوير.

- **وصف فضاء التصميم Describing a Design Space**

يتم تحديد فضاء التصميم من خلال: برامج تصميم التجارب DoE أو التجارب المصمَّمة إحصائياً أو منهجيات النمذجة. تتضمن طرق تقديم فضاء التصميم: الرسوم البيانية (مثل منحنيات الاستجابة السطحية) والنماذج والمعادلات التي تصف العلاقات بين بارامترات التشغيل الناجح، (Altan, Bergum et al. 2010). ويؤدي العمل داخل فضاء التصميم إلى تحقيق الجودة المحددة للمستحضر.

- **فضاء تصميم الوحدات التشغيلية Unit Operation Design Space(s)**

يمكن إنشاء فضاء تصميم لكل وحدة تشغيلية وهو الأسهل في عملية التطوير، إلا أن فضاء التصميم الذي يغطي العملية بأكملها يمكن أن توفر مرونة تشغيلية أكبر من خلال تحديد العلاقة التي تربط بين كافة المتغيرات لكل الوحدات التشغيلية.

- **فضاء التصميم مقابل المجال المقبول والمثبت**

Design Space Versus Proven Acceptable Ranges

يقدم المجال المقبول والمثبت Proven Acceptable Range (PARs) ، المعتمد على التجربة أحادية المتغير، معرفة مفيدة حول هذه العملية إلا أنه لا يشكل فضاء التصميم الذي يتطلب تحديد العلاقة بين كافة المتغيرات.

- **فضاء التصميم وعتبة التعطل Design Space and Edge of Failure**

قد يكون من المفيد تحديد عتبة التعطل لبارامترات العملية أو سمات المادة والتي لا يمكن بعدها الوصول إلى سمات الجودة ذات الصلة. ومع ذلك، فإن تحديد عتبة التعطل أو إظهار نمط التعطل ليست أجزاء أساسية من إنشاء فضاء التصميم.

٣-١-٤-٦ استراتيجية التحكم Control Strategy

يحدد ICH Q10 استراتيجية التحكم بأنها "مجموعة مخططة من الضوابط المشتقة من فهم المستحضر والعملية لضمان أداء العملية وتحقيق الجودة والسلامة والفعالية. يمكن أن تشتمل الضوابط على سمات المواد ومكونات المستحضرات الدوائية، وظروف تشغيل المعدات، وبارامترات وضوابط العمليات، ومواصفات المستحضر النهائي والطرق المرتبطة بها وتكرار المراقبة والتحكم، (FDA, 4/2009).

تتضمن استراتيجية التحكم وفق ICH Q8 (R2)، على سبيل المثال لا الحصر، (FDA, 2009) ما يلي:

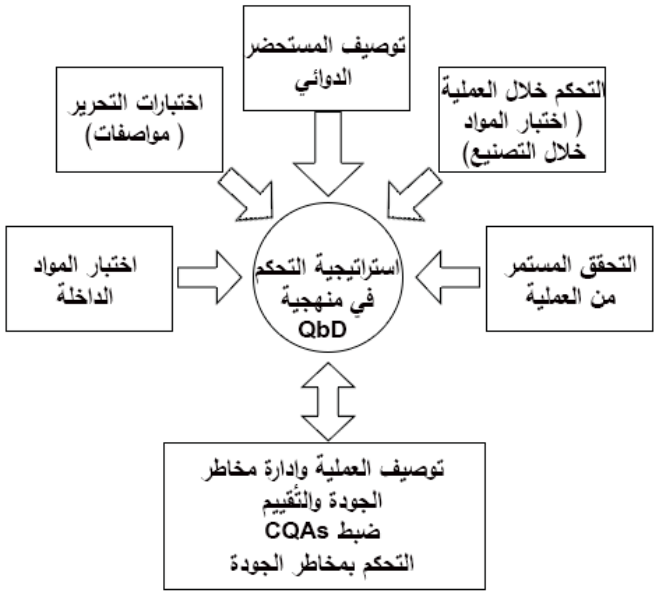
- التحكم في سمات المواد المدخلة (مثل المواد الفعالة والسواغات ومواد التعبئة الأولية) استناداً إلى فهم تأثيرها على قابلية المعالجة أو جودة المستحضر؛
- مواصفة / مواصفات المنتج Product specification ؛
- التحكم بالوحدة التشغيلية التي لها تأثير على مجرى العملية أو جودة المستحضر (مثل تأثير التجفيف على التخرب degradation، تأثير توزيع حجم الجسيمات للحثيرات granules على الانحلالية)؛

- اختبارات خلال التصنيع in-process testing أو اختبار الزمن الفعلي للتحرر Real Time Release Testing بدلاً من اختبار المنتج النهائي (قياس والتحكم بـ CQAs أثناء التصنيع)؛
- وضع برنامج مراقبة متكامل يتضمن اختبار كامل للمستحضر على فترات منتظمة.

يتم وضع استراتيجية التحكم في QbD من خلال تطبيق تقييم المخاطر الذي يأخذ في بعين الاعتبار أهمية CQA ومقدرة العملية. يمكن أن تتضمن استراتيجية التحكم عناصر مختلفة. ويوجد استراتيجيات للتحكم تحدد الضوابط اللازمة بناء على متطلبات الزبون ويتم تطبيقها في جميع مراحل دورة حياة المستحضر من تصميم الصيغة والعملية حتى المستحضر النهائي، بما في ذلك API وعملية تصنيع المستحضر الدوائي والتعبئة والتوزيع، (Anuj and Fuloria, 2012)، الشكل (٣-٥).

يتم عادة تطوير استراتيجية التحكم على أساس الخبرة السابقة والقدرات الموجودة بالتعاون مع موقع التصنيع التجاري لاحتواء التكلفة وسهولة التنفيذ. ويجب مراعاة مجموعة من العوامل عند اختيار استراتيجية التحكم، (Schlindwein and Gibson, 2018):

- تقليل المخاطر التي يتعرض لها المريض (المخاطر المرتبطة بالمنتج والعملية).
- فعالية نظام التحكم.
- تكلفة التنفيذ.



الشكل (٣-٥) استراتيجية التحكم في منهجية QbD (عمل الباحثة)

٣-١-٤-٧ إدارة دورة حياة المنتج والتحسين المستمر

Product Lifecycle Management and Continual Improvement

تتوفر للشركات طوال دورة حياة المنتج فرص لتقييم الأساليب المبتكرة لتحسين جودة المستحضر، (FDA, 4/2009). يتم مراقبة أداء العملية لضمان عملها على النحو المتوقع لتقديم سمات جودة المستحضر كما هو متوقع في فضاء التصميم. وتكون الصيانة الدورية مفيدة لضمان أداء النموذج بالنسبة لبعض فضاءات التصميم التي تستخدم النماذج الرياضية.

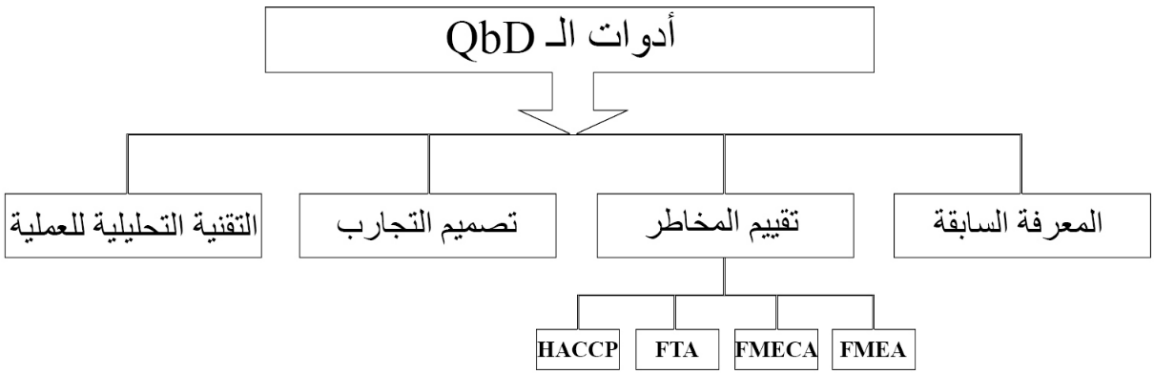
تساعد الخبرة والمعرفة المكتسبة في فهم التباين في API والسواغات وعملية التصنيع لتحسين المستحضر وكفاءة التصنيع وتحقيق السلامة والفعالية للمريض. كما يؤدي تقييم المخاطر المستمر ومراقبة البيانات إلى تقديم فرص للتحسين المستمر وتوسيع مساحة التشغيل داخل فضاء التصميم.

لتحقيق التحسين المستمر للمستحضر والعملية ولتطبيق منهجية QbD بشكل فعال يتم استخدام مخطط ايشيكاوا/الأثر والنتيجة Ishikawa fishbone (cause-and-effect) diagrams، إضافة إلى مجموعة من الأدوات التي تم شرحها في الفقرة (٣-١-٥).

٣-١-٥ أدوات الجودة من خلال التصميم للمستحضرات الدوائية

Pharmaceutical Quality by Design Tools

للتطبيق الأمثل لـ QbD يمكن استخدام أداة واحدة أو أكثر لضمان تحقيق الجودة والسلامة والفعالية للمستحضر الدوائي، الشكل (٣-٦).



الشكل (٣-٦) أدوات الجودة من خلال التصميم (عمل الباحثة)

٣-١-٥-١ المعرفة السابقة Prior knowledge

تم استخدام مصطلح "المعرفة السابقة" على نطاق واسع في ورشات العمل والندوات والعروض التقديميّة، حيثُ يحاول المتقدمون للعروض التنظيمية في كثير من الأحيان استخدام المعرفة السابقة كسبب "مشروع" لاستبدال المبررات العلمية أو إجراء الدراسات العلمية اللازمة . قد يصحُّ تعريف المعرفة على أنها درايةٌ بشخص أو شيء ما، والتي يمكن أن تشمل المعلومات والحقائق والأوصاف و/أو المهارات المكتسبة بالخبرة أو التعليم، ولا تعني كلمة "السابقة" في هذا المصطلح معنى (السابقة) فحسب، بل ترتبط أيضًا بالملكية والسرية غير المتاحة للعامّة، وبالتالي لا يمكن الحصول على المعرفة السابقة بالتعليم بل من خلال الخبرة. في حين يطلقُ مصطلحُ (المعرفة العامة) على المعرفة المكتسبة من خلال التعليم أو الأدبيات.

تشير المعرفة السابقة في إطار عمل QbD عمومًا إلى المعرفة التي تنبع من الخبرة السابقة غير المتوفرة في الأدبيات المتاحة للعامّة. قد تكون المعرفة السابقة هي المعلومات أو الفهم أو المهارة التي يكتسبها المتقدمون من خلال الدراسات السابقة، (Lawrence, Amidon et al. 2014).

٣-١-٥-٢ تقييم المخاطر Risk Assessment

تعرّف إدارة الغذاء والدواء (FDA) إدارة المخاطر بأنها "برنامج أمان استراتيجي مصمم لتقليل مخاطر المنتج باستخدام واحدة أو أكثر من الأدوات، وهي عملية منهجية للتقييم ،التحكم ،التواصل ومراجعة المخاطر المؤثرة على جودة المنتج الدوائي خلال كامل دورة حياة المنتج". تتم عملية تقييم المخاطر في الـ QbD في المراحل التالية:

- تحديد QTPP.
- تطوير العملية (تحديد CQA, MA,CPP).
- استراتيجيات السيطرة لـ CQA/CPP والمواد الأولية والمكونات.
- عمليات التحسين المستمر.

يوفر ICH Q9 ، مجموعة من الأدوات لتقييم المخاطر نذكر منها، (Gandhi and Roy, 2016):

- تحليل أنماط الأعطال وآثارها Failure mode effects analysis (FMEA)

تعتبر FMEA واحدة من أدوات تقييم المخاطر الأكثر استخدامًا في صناعة المستحضرات الدوائية. إنها طريقة منهجية واستباقية لتحديد وتخفيف العطل/الفشل المحتمل في العملية. تمثل أنماط

الأعطال/الفشل أي أخطاء أو عيوب في عملية أو مادة أو تصميم أو جهاز. بمجرد تحديد أنماط الأعطال /الفشل ، تقوم أداة FMEA بتقييم تأثير هذه الأعطال وتعطيها الأولوية وفقًا لذلك. هذه الأداة متقدمة أكثر بدراسة الحرجية للعواقب وتوفير مؤشر واضح للحالة، (جدول ٤-١١).

- تحليل أنماط الأعطال وآثارها وحراجتها Failure Mode, Effects and Criticality Analysis (FMECA)

هذا التحليل هو امتداد للأداة FMEA المذكورة سابقاً. وهو توسيع لتحليل FEMA يشمل التحري في درجة شدة النتائج/العواقب، واحتمالات الحدوث وقابلية الكشف، والآثار وتحليل الحراجة لأنماط الأعطال. في FMECA، يتم تحديد كل نمط عطل للمستحضر ويتم تقييمه بعد ذلك بالنسبة للحراجة. ومن ثم يتم ترجمة هذه الحراجة إلى خطر، وإذا كان هذا المستوى من المخاطر غير مقبول، يجب اتخاذ إجراءات تصحيحية. كما ويمكن استخدام هذا التحليل في حالة الأعطال والمخاطر المرتبطة بعمليات التصنيع. ويتم عادةً استخدام هذه الأداة لإنشاء وتحسين خطط الصيانة للأنظمة القابلة للإصلاح و/أو المساهمة في خطط التحكم(الضبط) وإجراءات ضمان الجودة الأخرى.

- تحليل شجرة الأخطاء Fault tree analysis (FTA)

تفترض هذه الأداة فشل/تعطل وظيفة منتج أو عملية. يتم تمثيل النتائج تصويرياً على شكل شجرة من أنماط الخطأ. ويمكن استخدام هذا للتحري عن الشكاوى أو الانحراف لفهم السبب الجذري لها بشكل كامل والتأكد من أن التحسين المقصود سيحل المشاكل ولن يسبب أي مشكلة أخرى.

- تحليل المخاطرة ونقاط المراقبة الحرجة Hazard analysis and critical control points (HACCP)

يوفر نظام تحليل (HACCP) توثيق مفصل لإظهار فهم العملية أو المنتج من خلال تحديد بارامترات التحكم والمراقبة. ويشمل تعريف المخاطرة hazard كلا من السلامة والجودة في العملية أو المنتج. وهو يتضمن تحليل المخاطرة hazard analysis، وتحديد نقطة التحكم الحرجة، وتحديد الحدود الحرجة، وإنشاء نظام لرصد نقطة المراقبة الحرجة وإنشاء نظام لحفظ السجلات. وقد يستخدم هذا لتحديد وإدارة المخاطر المرتبطة بالمخاطر الفيزيائية والكيميائية والبيولوجية.

قد يكون ناتج تقييم المخاطر مزيجًا من التقدير الكمي والنوعي للمخاطر. كجزء من FMEA، قد يتم تحديد درجة الخطر أو رقم أولوية المخاطر (RPN) إلى الانحراف أو إلى مرحلة العملية المتأثرة ؛

وهذا يساعد على تصنيف الانحراف. يتم حساب RPN من خلال ضرب الاحتمالية (P) وقابلية الكشف (D) وشدة الخطورة (S)، والتي يتم تصنيفها وتسجيلها. وتتراوح مقاييس التقييم عادة من 1 إلى 5.

رقم أولوية المخاطر RPN = درجة الاحتمال × درجة شدة الخطورة × درجة قابلية الكشف

حيث تم تحديد النتيجة قبل مرحلة تحليل المخاطر.

- تعتبر قيمة RPN أقل من 40 مخاطرة منخفضة ولا تسبب خطورة حالية ولا تحتاج إجراء لكن تجب متابعتها بشكل مستمر.
- قيمة RPN من 40 إلى 99 على أنه مخاطر متوسطة وتسبب خلل بالعملية لذا لابد من التحقق من أسبابها واتخاذ التدابير لتخفيضها.
- قيمة RPN أكبر من 100 على أنها عالية المخاطر وغير مقبولة وتسبب خلل وتوقف العملية ويجب إجراء تدابير لتخفيضها.

٣-١-٥-٣ تصميم التجارب DoE وتحليل البيانات Design of Experiments, and Data Analysis

يُعتبرُ فهم المنتج والعملية عنصراً أساسيّاً في QbD ، وتعد DoE بالإضافة إلى النماذج الرياضية، أداة ممتازة تسمح لعلماء المستحضرات الدوائية بمعالجة العوامل بطريقة منهجية وفقًا لتصميماتٍ مُعدّة مسبقًا، كما تكشف DoE عن العلاقة بين عوامل المدخلات واستجابة المخرجات. حيث تصمم سلسلة من الاختبارات المنظمة يتم فيها إجراء تغييرات مدروسة على متغيرات الإدخال الخاصة بالعملية أو النظام، ثمّ يتمُّ تقييم آثار هذه التغييرات على المخرجات المحددة مسبقًا.

تتمثل قوة DoE في قدرتها على الكشف عن تأثير عدّة عوامل مجتمعة على المخرجات الناتجة، وتحديد شروط تفاعل المتغيرات، كما تعتبر وسيلةً مُعتمدَة لتضخيم المعلومات المكتسبة مع تقليل الموارد المطلوبة. ويمكن دمج دراسات DoE مع PAT لتحقيق الفهم الأعظمي للمنتج والعمليات.

تتضمن متغيرات الإدخال في حالِ تطبيق DoE على الصيغة أو العملية سمات المواد في حين ستكون المخرجات هي CQAs للمواد قيد التصنيع وسمات الجودة الناتجة عن معالجة المواد أو المستحضر النهائي المُنتج. كما يمكن أن تساعد DoE في تحديد الظروف المثلى وCMAs و CPPs وفضاء التصميم، (Lawrence, Amidon et al. 2014).

٣-١-٥-٤ التقنية التحليلية للعملية Process Analytical Technology (PAT)

يعتبر تطبيق PAT جزءًا من استراتيجية الضبط، (FDA, 2004). ويحدد ICH Q8 (R2) استخدام PAT لضمان بقاء العملية ضمن فضاء التصميم، (FDA, 2009) . ويمكن أن توفر PAT :

- مراقبة مستمرة لـ CPPs أو CMAs أو CQAs لاتخاذ قرارات go/no go وضمان أن العملية ضمن فضاء التصميم.
- الاختبار خلال التصنيع و CMAs و CQAs .
- تحقيقُ ضبط فعّال لـ CMAs و/أو CPPs وإجراء تعديلاتٍ في الوقت المناسب لمعايير العمل في حالِ اكتشاف خلل في بيئة العمل أو مواد الإدخال لتمنع حدوثَ أثرٍ سلبيّ على جودة المستحضر الدوائي.

يتضمن تطبيق PAT أربعة مكونات رئيسية، (Lawrence, Lionberger et al. 2004):

- الحصول على البيانات متعددة المتغيرات وتحليلها.
- ضبط ومراقبة العمليّة.
- التحسين المستمر للعملية وإدارة المعرفة.

يتطلب الحصول على البيانات متعددة المتغيرات وتحليلها الفهم العلمي حول هذه العمليّة تحديد CMAs والبارامترات التي تؤثر على جودة المنتج، ودمج هذه المعرفة في عملية الضبط، والتي هي في الأساس تندرج في سياق فهم العملية بـ QbD.

ويأخذ تحليل البيانات متعدد المتغيرات المعلومات الأولية من أدوات PAT ويربطها بـ CQAs. استنادًا إلى نتائج تحليل البيانات. وتقوم عناصر التحكم في العملية بضبط المتغيرات الحرجة لضمان تلبية متطلبات الجودة، كما تؤمّن المعلومات التي تم جمعها حول العملية قاعدةً لمزيد من تطوير العمليّة.

٣-١-٦ أهمية وفوائد الجودة من خلال التصميم للمستحضرات الدوائية

Quality by Design Importance & Advantages of Pharmaceutical products

تتصف QbD بأنها عملية منهجية فعالة لتطوير المنتجات (الدوائية، الكيميائية ، البيولوجية) والطرق التحليلية، تقوم على أساس بناء الجودة كسلسلة مستمرة، ويمكن أن تنفذ بشكل كلي أو جزئي وفي أي وقت من دورة حياة المستحضر الدوائي ويمكن استخدامها في:

- ابتكار أو تطوير الأدوية (دراسة ما قبل السريرية، دراسة غير سريرية، دراسة سريرية).
- تصميم الصيغ والعمليات التصنيعية.
- استراتيجية التحكم، اتخاذ القرار بالاستناد إلى دراسة المخاطر، والتحسين المستمر لأداء المستحضر من حيث السلامة والجودة والفعالية.

لذا فإن تطبيق QbD في الصناعة الدوائية يشكل أهمية كبيرة كونه يحقق مجموعة من الفوائد للشركات،(Schlindwein and Gibson, 2018)،(Gandhi and Roy 2016):

- تفاعل أفضل للصناعة الدوائية حول القضايا العلمية.
- استخدام منهجية منظمة لتصميم المنتج وتطويره، وبالتالي تعزيز القدرة على التنمية، والسرعة وتصميم صياغة.
- بناء قاعدة معارف علمية لجميع المنتجات وإعداد المواصفات اعتماداً على المعرفة.
- فهم أفضل للتصميم والعملية.
- ضمان معلومات متسقة.
- دمج إدارة المخاطر، مما يؤدي إلى تقليل المخاطر على جودة المنتج(والمريض) وفهم أفضل لمجالات الخطر والأسباب الجذرية لفشل التصنيع.
- نظام فعال ورشيق ومرن، يحقق المرونة التشغيلية ضمن فضاء تصميم المحدد. ويحسن العملية دون الحاجة إلى توليد المزيد من البيانات.
- تقليل الانحرافات والتحقيقات المكلفة.
- تقليل اختبار المنتج النهائي.
- تسريع قرار الإفراج عن المنتج.
- زيادة كفاءة التصنيع وخفض التكاليف وزيادة العائد على الاستثمار.

- تجنب مشاكل الامتثال التنظيمية.
- تمكين الموظفين الفنيين.

٣-١-٧ تحديات تطبيق الجودة من خلال التصميم للمستحضرات الدوائية

QbD Application Challenges for Pharmaceutical Products

على الرغم من أن QbD تعتبر جزءًا أساسيًا من النهج الحديث في جودة الأدوية، إلا أنه يوجد عدد من التحديات التي جعلت الشركات الدوائية تتمسك بالنهج التقليدي QbT والاهتمام بالمستحضر النهائي مع القليل من التركيز على الفهم القائم على العلم للعملية المعنية.

ويمكن تلخيص معوقات تطبيق QbD إلى مجموعتين الأولى تتعلق بالشركة الراغبة بتطبيق هذه المنهجية والثانية تتعلق مباشرة بالسلطة التنظيمية، يتم تقييم هذه التحديات من خلال ملاءمتها لأنواع مختلفة من الأدوية، (Jain, 2014):

- **التحديات المتعلقة بالشركة:**

- صعوبة التنسيق الداخلي والفصل بين المجالات الوظيفية المتقاطعة أي البحث والتطوير والتصنيع أو الجودة والتنظيم.
- عدم وجود إيمان بها في حالة الأعمال التجارية، أي هناك الكثير من عدم اليقين بشأن توقيت ومتطلبات الاستثمار لتنفيذ QbD.
- عدم وجود تكنولوجيا للتنفيذ وصعوبة إدارة البيانات مع فهم محدود لمضمون سمة الجودة الحرجة CQA.

يضاف إلى ذلك:

- مقاومة تنظيمية للتغيير.
- عدم الاعتراف بالحاجة ("عمليتنا تحت السيطرة").
- التنافس على الأولويات.
- نقص الموارد والخبرات في QbD.

- **التحديات المتعلقة بالسلطة التنظيمية**

- وضع الهيئات التنظيمية الخطوط العريضة لـ QbD والتي لا تغطي العديد من تفاصيل التنفيذ، ويترك تفسيرها لشركات الأدوية مما أدى إلى التنوع في آلية التطبيق لـ QbD مع المحافظة على الأهداف الرئيسة لهذه المنهجية.
- عدم وجود إرشادات ملموسة للصناعة.
- المنظمون غير مستعدين للتعامل مع تطبيقات QbD.

من الواضح أنه لا يمكن حل التحديات والمخاوف المرتبطة بتنفيذ QbD إلا إذا كان هناك تواصل فعال بين الصناعة والهيئات التنظيمية.

٣-١-٨ مقارنة بين الجودة من خلال التصميم QbD والجودة من خلال الاختبار QbT

QbD versus QbT

تختلف منهجية QbD عن المنهجية التقليدية/الجودة من خلال الاختبار QbT في آلية التفكير والتطبيق من حيث تبنيها لمنهجية شاملة واستباقية، إلا أنها لم تنسف النهج التقليدي QbT وإنما تجاوزت نقاط الضعف والثغرات الموجودة فيه وعززت نقاط القوة لتحقيق الجودة والسلامة والفعالية للمستحضرات الدوائية. يوضح الجدول (٣-١) مقارنة بين الجودة من خلال التصميم QbD والجودة من خلال الاختبار QbT.

الجدول (٣-١) مقارنة بين الجودة من خلال التصميم QbD والجودة من خلال الاختبار QbT (Jadhav, Namdeogirawale et al. 2014)

العناصر	منهجية QbT	منهجية QbD
تطوير عملية المنتج	تقدم معلومات مكثفة مفككة دون وجود صورة واضحة ومكتملة.	تقدم معلومات غنية بالاعتماد على الفهم العميق للصيغة والعملية.
	تستند المواصفات إلى سجل التحضيرات.	تعتمد المواصفات على فهم أداء المنتج.
	عملية جامدة وغير مرنة في التعامل مع المتغيرات.	عملية مرنة داخل فضاء التصميم مما يسمح بالتحسين المستمر.
	تعتمد على النتائج مع تجنب أو تجاهل التباين في كثير من الأحيان.	تعتمد على المتانة والفهم العميق للسيطرة على الاختلافات.
إدارة المخاطر	التغييرات تحتاج إلى موافقة تنظيمية.	يتم التدقيق وفقًا للفهم الدقيق للعملية مع التحسين المستمر ضمن فضاء التصميم المسموح به.
	تعتمد استراتيجية التحكم بشكل رئيسي على طريق اختبار المنتجات الوسيطة والنهائية.	تعتمد على إدارة المخاطر واختبار الوقت الفعلي للتحرير.
	قرار الجودة منفصل عن العلوم وتقييم المخاطر	القرار يعتمد على فهم العملية وإدارة المخاطر.
إقرار الصلاحية Validation	يتم على التحضيرات الثلاث الأولى والتركيز على قابلية إعادة الإنتاج.	التحقق المستمر داخل مساحة التصميم والتركيز على استراتيجية التحكم والمتانة.

التحكم بالعملية	يكون باختبار المخرجات مقبول/غير مقبول.	يركز التحكم في العملية على التباين للسمات الحرجة مع التحقق المستمر من الجودة.
	ضمان الجودة عن طريق الاختبار والتفتيش.	يتم بناء الجودة في المنتج والعملية بالاعتماد الفهم العلمي.
إدارة دورة حياة المنتج	تكون رد فعل واستجابة للمشاكل.	التحسين المستمر ضمن في فضاء التصميم.

وهكذا نجد:

يمكن اعتبار الجودة من خلال التصميم جزءًا أساسيًا في عملية تطوير الجودة للمستحضرات الدوائية، وذلك بالربط المباشر بين المتطلبات التنظيمية وسلامة المريض مع مستوى العلوم المتكاملة في أنشطة التطوير والتصنيع. أي أن هذه المنهجية الشاملة والاستباقية توفر فرصاً كبيرة لمواكبة المتطلبات وتخفض تكاليف فشل التصنيع، من خلال دمج مناهج إدارة المخاطر في جميع مراحل دورة حياة المنتج وضبط كفاءة الصيغة والعملية الانتاجية لضمان تحقيق الجودة المطلوبة والسلامة والفعالية. وعلى الرغم من بعض التحديات، إلا أن هذه المنهجية أثبتت جدارتها في تطوير العديد من الأشكال الصيدلانية. ولايزال العمل مستمر على تطويرها وتطبيقها في العديد من الدراسات والأبحاث (٣-٢).

٣-٢ الدراسات السابقة Previous Study

٣-٢-١ مقدمة

أخذ مفهوم الجودة من خلال التصميم للمستحضرات الدوائية، في الآونة الأخيرة، الكثير من الاهتمام من قبل المنظمات والشركات والباحثين لإمكانية تطبيقه على جميع العمليات التصنيعية للأدوية التقليدية أو الحيوية/البيولوجية (التي تنتجها الهندسة الوراثية في الخلايا الحية وتكون أكثر استهدافاً للمرض).

تمت الموافقة في العام 2006 على أول مستحضر دوائي اعتمد على تطبيق الجودة من خلال التصميم وهو مستحضر Januvia لعلاج الداء السكري من قبل شركة Merck & Co. وكانت النقلة النوعية في عام 2013 عندما أعطت الـ FDA أول موافقة لـ QbD مع اقتراح فضاء تصميم لمستحضر بيولوجي obinutuzumab لشركة Roche لعلاج ابيضاض الدم اللمفاوي المزمن chronic lymphocytic leukaemia.

أما في الوقت الحالي بات هناك العديد من الدراسات الدوائية والأبحاث التطورية التي تبت استخدام منهجية الـ QbD، وسنقتصر على ذكر بعض الدراسات السابقة المرتبطة بموضوع البحث والتي تطرقت لتطبيق QbD في المضغوطات (٣-٢-٢).

٣-٢-٢ عرض الدراسات السابقة

- 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.

بالخصائص المذكورة أعلاه للمضغوطات موضوع الدراسة.

– بينت دراسة (Nair, Ramana et al. 2017) بعنوان تقيم 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. أي أن استخدام الكاربومير كبوليمير حساس لدرجة الحموضة والبوفيدون كعامل مهلم أدى الي حماية الدواء من التخرب 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 الـ ANOVA إلى أن التراكيز المنخفضة من بوليمير كاربومير أدت الي زياده 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 الداخل إلى حجرة التلبيس وضغط الهواء في البخاخات ومعدل الإرذاذ، تؤثر بشكل كبير على خشونة سطح المضغوطة ووزنها. وتم تحليل خطورة كافة المتغيرات باستخدام FMEA وإدراج المتغيرات ذات الخطورة العالية في DOE ودراستها في مستويين أدنى وأعلى. مما أدى إلى تحقيق عملية تلبيس ثابتة وقابلة للتطبيق وخفض الجهد والوقت والتكاليف للتطوير بالمقارنة مع الطريقة التقليدية.

– توصلت (Dahima, Gupta. 2016) دراسة 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 علي مضغوطات ثنائية الطبقة بجودة متساوية وتحسين الانحلالية والتوافر الحيوي للأتورفاستاتين كالسيوم باستخدام الكابتيسول، والحصول علي تحرر بطيئ للوسارتان بوتاسيوم باستخدام كومبريتول 888 وكاربوبول 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 بريفانيب ألينات وبناء استراتيجية للتحكم في عملية التخرب والرطوبة، إلى الحصول على مضغوطات ذات مدة صلاحية مقبولة وإطالة عمر النصف الدواء عبر تحديد العوامل التي تؤثر على عملية الحلمهة 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.

٣-٢-٣ مناقشة الدراسات السابقة

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.

الفصل الرابع: الجزء العملي

Chapter (4): practical part

ملخص الفصل:

يستعرض هذا الفصل آلية ترخيص المستحضرات الدوائية في سورية وآلية تطبيق منهجية QbD على مضغوطات أتورفاستاتين 20ملغ.(مرخص حديثاً ولم يتم تصنيعه بعد).

مخطط الفصل:

٤-١ مكان الدراسة

٤-٢ ترخيص مستحضر دوائي في وزارة الصحة

٤-٢-١ آلية الترخيص

٤-٢-٢ مكونات الإضبارة الفنية

٤-٣ مضغوطات الأتورفاستاتين

٤-٣-١ من الناحية الدوائية

٤-٣-٢ من الناحية الكيميائية

٤-٤ تطبيق منهجية QbD على مضغوطات أتورفاستاتين ديماس 20ملغ

٤-٤-١ تحديد ملف تعريف المنتج المستهدف TPP

٤-٤-٢ تحديد ملف تعريف جودة المنتج المستهدف QTPP

٤-٤-٣ تحديد سمات الجودة الحرجة CQAs

٤-٤-٤ تقييم المخاطر للمواد و CPPs المؤثرة على CQAs

٤-٤-٤-١ تحديد المواد المؤثرة على CQAs ودراسة المخاطر

٤-٤-٤-٢ تحديد CPPs المؤثرة على CQAs وتقييم المخاطر

٤-١ مكان الدراسة / معمل ديماس للصناعات الدوائية

تأسست "شركة ديماس للصناعات الدوائية" بمشاركة حكومية عام 1967 في الجمهورية العربية السورية.

تهدف الشركة إلى صناعة الأدوية والمنتجات الصيدلانية وفق متطلبات التصنيع الجيد للدواء، حيث تعنى بأفضلية توفير الأدوية للجيش العربي السوري والمستشفيات العامة السورية من محاليل الحقن الوريدية وبعض الأدوية النوعية الجديدة، ويتبع للشركة معامل لتنفيذ غايتها في دعم الأمن الدوائي في الجمهورية العربية السورية، وتعمل الشركة حالياً على دراسة تصدير منتجاتها إلى الخارج.

يتكون المعمل من الأقسام الإنتاجية التالية:

- قسم محاليل غسيل الكلى.
- قسم الأمبولات.
- قسم المصول.
- قسم المضغوطات.
- قسم السيفالوسبورينات (شراب جاف/كبسول).
- قسم المراهم والكريمات.
- سيتم إضافة خط الأدوية السرطانية في مرحلة قادمة.

يحرص المعمل بشكل مستمر على رفع أداء المعمل وأقسامه الانتاجية لتحقيق عائدات تسهم في تمويل المعمل ذاتياً من خلال ربط سياسة التسويق والتوزيع والترويج بما يلبي احتياجات السوق مع التركيز على احتياجات الخدمات الطبية العسكرية والمشافي. يشجع المعمل البحوث العلمية والدراسات البحثية كما يعمل بشكل مستمر على تأهيل الموارد البشرية لتطبيق شروط التصنيع الجيد للدواء وأنظمة الجودة الشاملة.

٤-٢ ترخيص مستحضر دوائي في وزارة الصحة

Registration of Medicinal Product in the Ministry of Health

٤-٢-١ آلية الترخيص:

تتضمن عملية ترخيص مستحضر دوائي جديد للمعمل الدوائي المرخّص والخاضع للرقابة من قبل وزارة الصحة الخطوات التالية [١]:

١- تقديم المعمل لطلب التصنيع حسب النموذج المعتمد على موقع وزارة الصحة الإلكتروني الملحق (٢)، والذي يتضمن اسم المعمل- شكل المستحضر وتركيبه- السواغات الداخلة- التعبئة- الزمرة الدوائية- واسم المستحضرات العالمية المشابهة، ملتزماً بـ:

- وجود ترخيص للخط الذي سوف يتم التصنيع عليه، أو عقد مع معمل لديه هذا الخط.
- تواجد المستحضر ضمن لائحة الأدوية الوطنية.
- إحضار نسخة عن المشابه العالمي الذي تم الالتزام به لتصنيع المستحضر.

٢- تقديم المعمل لإضبارة الترخيص (وفق النموذج المعتمد على موقع الوزارة) والالتزام بإحضار نسخة مصوّرة عن المشابه العالمي الذي تم الالتزام به لتصنيع المستحضر.

٣- تقديم المعمل للأوراق المطلوبة للتصوير ليتم إحالتها للتسعير (العبوة الخارجية- العبوة الداخلية- النشرة) وتقديم المعمل للعينات التجريبية اللازمة لترخيص مستحضره، وذلك لإحالتها إلى المخبر للتحليل مع تقديمه لملف التحليل الخاص بالمستحضر لتتم الموافقة عليه من قبل مديرية مخابر الرقابة والبحوث الدوائية. وتتضمن هذه العينات:

- عينات من جميع المواد الفعّالة والمساعدة الداخلة في التركيب وفقاً لموافقة الصيغة.
- عينات تجريبية من المستحضر النهائي.
- شهادة تحليل مستحضر جاهز.
- شهادات تحليل ومنشأ لجميع المواد الأولية الداخلة في التركيب.
- نسخة مصوّرة عن إضبارة المستحضر كاملة والموافق عليها بعد الدراسة.

---

[١] www.moh.gov.sy (الموقع الرسمي لوزارة الصحة السورية)

٤- استلام الترخيص الصادر أصولاً عن مديرية الشؤون الصيدلانية بعد وصول التقرير المخبري بالموافقة.

٥- تقديم المعمل لنسخ مصورة عن الأوراق المطلوبة من إضبارة الدواء المرخص والموافق عليها، والتي سيقوم بالطباعة وفقها، ليباشر المعمل بعد منحه الموافقة بطباعة عينات التحضيرة الأولى للمستحضر المرخص. وتتضمن:

- نسخة مصورة عن النشرة الموافق عليها أو النشرة الموحدة.
- نسخة مصورة عن العبوة الخارجية الموافق عليها.
- نسخة مصورة عن العبوة الداخلية الموافق عليها.
- البروفا (كروكي نهائي، نشرة مصفوفة، لصاقة، بليستر) ملونة.

٦- إحضار عينات من التحضيرة الأولى للمستحضر المرخص لدراستها من الناحية الفنية لمطابقة التحضيرة الأولى للمستحضر المرخص لما تمت الموافقة عليه قبل الطباعة.

علماً أن أي تعديل مستقبلي يحتاج إلى تقديم طلب لدراسة التعديلات.

٤-٢-٢ مكونات الإضبارة الفنية:

تتكون الإضبارة الفنية من اثنتي عشرة ورقة وهي:

- الورقة الأولى: معلومات عامة (اسم المعمل الدوائي-اسم المستحضر-اسم دستور الأدوية المرجعي (ان كان دستورياً)- تركيب وكمية المادة/ المواد الفعالة بالوحدة أو الجرعة الدوائية مقدرة بوزن الأساس وزن المادة المشتقة ومصدرها- السواغات وكمياتها الداخلة بتركيب المستحضر)
- الورقة الثانية: العبوة الخارجية
- الورقة الثالثة: النشرة المرفقة
- الورقة الرابعة: العبوة الداخلية
- الورقة الخامسة: ملف التصنيع ويتضمن: صيغة التصنيع-عملية التصنيع-الأدوات والتجهيزات المستخدمة-المراقبة أثناء التصنيع-الفحوص المطبقة-المراحل التي تطبق فيها- التحقق من الصلاحية والمعالجة الاحصائية-عملية التلبيس (المحاليل والمواد المستخدمة).

- الورقة السادسة: ملف تحليل المواد الأولية الفعالة ويتضمن: اسم المادة–الوزن الجزيئي–اسم المورد الأصلي–اسم المعمل المصنع للمادة الأولية–الصفات الفيزيائية والكيميائية–معلومات عن اصطناع المادة–نسبة الانحلال–النقاوة–الشوائب–درجة الرطوبة–المحاليل المتبقية–الفحوص الذاتية–قيمة Pk–طريقة الحفظ–طرائق المعايرة حسب دستور الأدوية أو في حال طريقة خاصة بالمعمل ذكر الطريقة مع الحدود والمواصفة).
- الورقة السابعة: : ملف تحليل المواد غير الفعالة/السواغات (اسم المادة– الوزن الجزيئي– اسم المورد الأصلي– اسم المعمل المصنع للمادة غير الفعالة– المصدر– الهدف من استخدام المادة– الصفات الفيزيائية والكيميائية– معلومات عن اصطناع المادة– نسبة الانحلال– النقاوة– الشوائب– درجة الرطوبة– المحاليل المتبقية– الفحوص الذاتية– طرائق المعايرة– طريقة الحفظ– قيمة Pk– دستور الأدوية المستخدم– شهادات التحليل لجميع المواد غير الفعالة الداخلة بتركيب المستحضر مرفقة بجميع الحسابات و الخطوط البيانية والدياغرامات– كمية المواد الحافظة و مضادات الأكسدة المستخدمة وطرق معايرتها).
- الورقة الثامنة: مراقبة المستحضر النهائي(المواصفات الفيزيائية والكيميائية– المعايرة– الفحوص البيولوجية– شهادة تحليل المستحضر الصيدلاني الجاهز) مرفقة بجميع الحسابات والخطوط البيانية والكروماتوغرام).
- الورقة التاسعة: التحقق من صلاحية طرق المعايرة(للمواد الفعالة والسواغات) وطرق الانحلالية وارفاق الطرق لكل منها بشهادات التحليل والخطوط البيانية والكروماتوغرامات.
- الورقة العاشرة: دراسات الثبات للمواد الفعالة والمستحضر النهائي (شروط طبيعية– شروط مشددة– عدد التحضيرات المدروسة– حجم التحضيرة– ظروف التخزين– زمن الدراسة– التغليف– طرق التحليل– التحقق من صلاحية الطرق).
- الورقة الحادية عشر: الوثائق ما قبل السريرية وتتضمن:
  - التأثير الدوائي: آلية التأثير.
  - الحرائك الدوائية: الامتصاص– التوزع– الاستقلاب– الاطراح.
  - السمية: السمية الحادة(السمية بعد جرعة وحيدة) و السمية المزمنة(السمية بعد الاستخدام المتكرر).
- الورقة الثانية عشر: الوثائق السريرية(التوافر الحيوي والتكافؤ الحيوي).

٤-٣ مضغوطات أتورفاستاتين Atorvastatin Tablets

اسم المستحضر: أتورفاستاتين ديماس مضغوطات ملبسة بالفلم 20ملغ.

الشبيه العالمي: LIPITOR® (شركة Pfizer).

٤-٣-١ من الناحية الدوائية Pharmaceutical Information[٢]

تحتوي كل مضغوطة LIPITOR® على 20 ملغ أتورفاستاتين وسواغات، جدول (٤-١).

الجدول (٤-١) مستحضر LIPITOR®

الشكل الصيدلاني	العيار	طريق الإعطاء	السواغات
مضغوطات	10ملغ، 20ملغ، 40ملغ، 80ملغ أتورفاستاتين	فموي	كربونات الكالسيوم، شمع الكانديلا، كروس كارميللوز الصوديوم، هيدروكسي بروبيل سيللوز، لاكتوز أحادي الماء، شمعات المغنيزيوم، سيللوز دقيق التبلور، بولي سوربات80، سيميثيكون،(أوبدري أبيض، هيبروميللوز ، بولي إيتيلن غليكول، تالك، ثاني أوكسيد التيتانيوم).

أ- الخصائص Properties

LIPITOR (أتورفاستاتين الكالسيوم) هو عامل خافض للشحوم صنعي يقوم بتثبيط 3هيدروكسي-3ميتيل-غلوتاريل كو أنزيم A ريدوكتاز (HMG-CoA) هذا الأنزيم الذي يحفز تحول (HMG-CoA) إلى ميفالونات وهي مرحلة مبكرة من اصطناع الكوليسترول.

ب-الحركية الدوائية Pharmacokinetics

١- الامتصاص: يمتص الأتورفاستاتين بسرعة بعد تناوله عن طريق الفم، تحدث تراكيز البلاسما القصوى في حدود 1 إلى 2 ساعة ويكون التوافر الحيوي المطلق هو 14%.

٢- التوزع: يرتبط الأتورفاستاتين بنسبة أكبر أو تساوي 98% ببروتينات البلاسما، من المرجح أن يفرز الأتورفاستاتين في حليب الأم المرضع لذا لا يعطى في حالات الحمل والإرضاع.

[٢] https://www.rxlist.com/lipitor-drug.htm#indications

٣- الاطراح: يبلغ متوسط نصف عمر اطراح الأتورفاستاتين بالبلاسما في البشر حوالي 14 ساعة ولكن نصف عمر الفعالية المثبطة لـ HMG-CoA ريدوكتاز هي حوالي 20 إلى 30 ساعة نظراً لمساهمة المستقلبات الفعالة. يتم اطراح الأتورفاستاتين في الدرجة الاولى بالصفراء بعد خضوعه للاستقلاب الكبدي، ويطرح أقل من 2% من جرعة من الأتورفاستاتين في البول بعد الجرعة الفموية.

ت-الاستطباب Indications

يستعمل لتخفيض نسبة الكولسيترول والشحوم الثلاثية التي لا تستجيب للإجراءات مثل (الحمية والتمارين الرياضية) عند المرضى الذين لديهم:

- ارتفاع كوليسترول الدم.
- ارتفاع الكوليسترول والشحوم الثلاثية (فرط شحوم الدم المختلط).
- ارتفاع كوليسترول الدم الوراثي في حالات فرط الكوليسترول العائلي.

ث- مضادات الاستطباب Contra indications

- المرضى الذين لديهم فرط حساسية للمادة الفعالة، أو أياً من السواغات الداخلة في التركيب.
- أمراض الكبد النشطة التي قد تتضمن ارتفاعات مستمرة وغير مفسرة للترانس أميناز الكبدية.
- الحمل والإرضاع.
- المرأة المتوقع أن تحمل، ما لم يكن هناك وسائل منع حمل فعالة تمنع بشدة حصول حمل.

ج-الأثار الجانبية Side effects

الأثار الجانبية الأكثر شيوعا" لإيقاف الدواء: ألم العضلات، إسهال، غثيان، زيادة آلانين أمينو ترانسفيراز، زيادة أنزيمات الكبد، التهاب البلعوم الأنفي، ألم المفاصل، إسهال، ألم الأطراف، إنتان الجهاز البولي، عسر هضم، تشنج عضلي، ألم بلعومي مريئي، أرق.

ح-الجرعة وطريقة الاستعمال Dosage and administration

- عند البالغين: جرعة البدء من 10-20 ملغ مرة باليوم ويمكن تناوله في أي وقت من اليوم مع أو بدون الطعام. يتم تحديد العلاج المتعلق بكل شخص على حدة وفقا لمستويات الشحوم حيث يمكن تعاطي الدواء ضمن نطاق جرعة من 10-80 ملغ/يوم كجرعة واحدة باليوم.

- عند الأطفال (10-17 سنة): المصابين فرط شحوم الدم العائلي متغاير الزيغوت تكون جرعة البدء 10 ملغ/ اليوم ،الجرعة العظمى 20 ملغ/ اليوم.

خ- فرط الجرعة Overdose

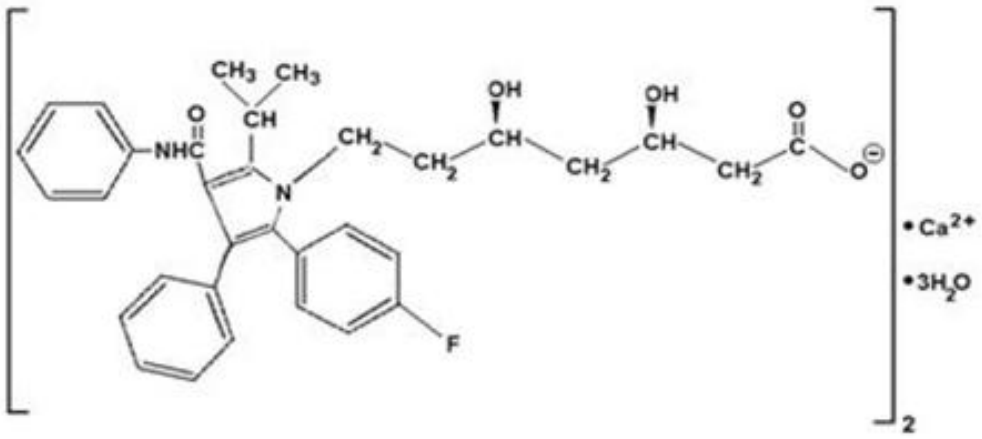
لا يوجد علاج نوعي لزيادة الجرعة. عندما يحدث زيادة بالجرعة، يجب أن يعالج المريض عرضيا ويتم وضع تدابير داعمة على النحو المطلوب. وبسبب ارتباط الدواء الكبير ببروتينات البلاسما، من غير المتوقع أن يعزز التحال الدموي إزالة الأتورفاستاتين.

٤-٣-٢ من الناحية الكيميائية Chemical Information[٣] (USP,32)

- الاسم الشائع: أتورفاستاتين الكالسيوم
- الاسم الكيميائي:

[R-(R*, R*)]-2-(4-fluorophenyl)-β, δ-dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(phenylamino)carbonyl]-1Hpyrrole-1-heptanoic acid, calcium salt (2:1)trihydrate

- الصيغة التجريبية: $C_{66}H_{68}CaF_2N_4O_{10}.3H_2O$
- الوزن الجزيئي: 1209غ/مول
- الصيغة البنيوية :



الشكل(٤-١) ضيغة أتورفاستاتين الكالسيوم

٣ (USP, 32) دستور الأدوية الأمريكي، الإصدار ٣٢.

- الوصف والانحلال: مسحوق بلوري أبيض إلى أبيض مصفر، قليل الانحلال عملياً بالماء المقطر والوقاء الفوسفاتي pH7.4 والأسيتونتريل، ضعيف الانحلال بالإيثانول ومنحل بسهولة في الميتانول.
- التخرب والثبات: يتخرب الأتورفاستاتين بمسارين الأكسدة والتحول إلى لاكتون، (Mukharya, Chaudhary et al. 2011):

أ- التحول إلى لاكتون

يتشكل لاكتون الأتورفاستاتين عن طريق التكاثف الداخلي internal condensation (فقدان الماء) للكحول والحمض الكربوكسيلي ليشكل six-membered ring ويحدث هذا التخرب أثناء عملية التحثير الرطب والتلبيس عند تصنيع المضغوطات. من المعروف أن الستاتينات تكون فعالة بشكل الحمض الكربوكسيلي أما الشكل الاكتوني يعتبر طليعة دواء pro-drug قد يتحول في العضوية الحية in vivo إلى الحمض الكربوكسيلي النشط. يعتمد التوازن بين شكل الحمض الكربوكسيلي للأتورفاستاتين وبين الشكل الاكتوني بشكل كبير على درجة الـ pH. يكون التفاعل المحفز بالحمض عكوس في حين أن التفاعل المحفز بالأساس يكون غير عكوس عملياً عند pH>6. لتثبيت التوازن للأتورفاستاتين داخل العضوية لابد من خلق بيئة دقيقة معتدلة إلى أساسية في التركيبة الصيدلانية لمضغوطات الأتورفاستاتين. لذا يمكن إضافة عامل مقلون alkalizing agent (مقلون عضوي مثل ميغلومين أو مقلون غير عضوي مثل كربونات الصوديوم) مع ضبط الشروط التصنيعية لمنع هذا التحول، (Mukharya, Chaudhary et al. 2011).

ب- الأكسدة:

يتعرض الأتورفاستاتين للأكسدة بواسطة الجذور الحرة في مرحلة chain propagation. يتم منع الأكسدة بإضافة مضادات الأكسدة القابلة للذوبان في الزيت إلى الصيغة والمعروفة باسم عوامل الحجب blocking agents (هيدروكسي بوتيل الأنيزول وهيدروكسي بوتيل التلوين) وغيرها، (Mukharya, Chaudhary et al. 2011).

٤-٤ تطبيق الـ QBD على مضغوطات أتورفاستاتين ديماس 20ملغ

Implementation of QbD in Atorvastatin 20mg Tablets

تحتوي كل مضغوطة أتورفاستاتين ملبسة بالفلم لمعمل ديماس للصناعات الدوائية على 20 ملغ أتورفاستاتين (على شكل أتورفاستاتين الكالسيوم ثلاثي الهيدرات).

٤-٤-١ تحديد ملف تعريف المنتج المستهدف TPP

الجدول (٤-٢) ملف تعريف مضغوطات أتورفاستاتين 20ملغ (TPP)	
سمة المنتج	**الهدف**
المرض المعالج (الهدف السريري)	فرط كوليسترول الدم
نوع المرضى	البالغين
طريق الإعطاء	فموي
الفعالية	عامل خافض للشحوم صنعي
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	تمييز 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	تحدده وزارة الصحة بعد الموافقة على عينات الترخيص وكروكيات البليستر والكرتون.

يعرض الجدول (٤-٢) ملف تعريف مضغوطات أتورفاستاتين 20ملغ ، ويوضح أنTPP 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.

٤-٤-٢ 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 العالميLIPITOR® (الدواء المرجعي). يوضح الجدول (٤-٣) الـ QTPP لمضغوطات أتورفاستاتين 20ملغ موضوع البحث.

الجدول (٤-٣) ملف تعريف الجودة لمضغوطات أتورفاستاتين 20ملغ (QTPP)

QTPP	الهدف	ملاحظات
الشكل الصيدلاني	مضغوطات ملبسة بالفلم	يجب أن يكون مماثل لـ LIPITOR
العيار	20ملغ	يجب أن يكون مماثل لـ LIPITOR
المظهر	الشكل: مدور ومحدب الوجهين	يجب أن يكون الشكل واللون مقبول بالنسبة للمريض ولا يوجد عيوب بشكل المضغوطة. إن أي تغير في المظهر بعد أخذ موافقة الترخيص يحتاج إلى تقديم طلب للوزارة لتعديل المواصفة
	لون المضغوطة: أبيض	
	وزن المضغوطة: 300ملغ ± 5%	
	قطر المضغوطة: 9ملم	
	سماكة المضغوطة:4-3.2ملم	

القساوة	5–12كغ/سم^2	لا تسبب مشكلة طالما أن انحلالية المستحضر مقبولة
الهشاشة	لا تزيد على 1%	زيادتها يمكن أن تسبب صعوبة في عملية التلبيس.
زمن التفتت	لا يزيد على 15 دقيقة	يؤثر على تحرر الدواء / يؤثر على التوافر الحيوي
فحوص الذاتية	إيجابي للأتورفاستاتين ويعطي نفس زمن الاحتباس للمادة المرجعية	إثبات نقاوة المادة الفعالة يضمن فعالية المستحضر ويقي من التخرب بفعل الشوائب.
المعايرة	90%– 110% من القيمة المصرح بها من المادة الفعالة.(IP, 2010)	يجب تحقيق متطلبات معايير الجودة الصيدلانية يجب أن يكون متكافئ مع LIPITOR
تجانس المحتوى	حسب (USP 32) نسبة القبول لأول 10 وحدات جرعية أقل أو تساوي (L1=15%)	عدم التجانس يؤثر على السلامة والفعالية.
الانحلالية	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 (0.5 ± 37 C°).(IP, 2010)	تؤثر الانحلالية على التوافر الحيوي. لذا يجب أن يكون معدل الانحلال له متكافئ مع LIPITOR
الشوائب	نسبة أي شائبة مفردة لاتزيد عن 0.5%. نسبة جميع الشوائب لا تزيد عن 2% (USP, 32)	يمكن للشوائب أن تؤثر على الفعالية لذا يجب أن تكون نسبتها مماثلة أو أقل من LIPITOR.
الفحوص الميكروبيولوجية	عند الحاجة يجب أن تحقيق معايير الـ USP	تتم عندما تكون صيغة المضغوطات تساعد على النمو الجرثومي. أما بشكل عام لا يتم استخدام المواد مالم تكن محققة لشروط دساتير الأدوية.
الثبات وعمر التخزين	ثلاث سنوات بدرجة حرارة الغرفة (15– 25)	يجب أن يكون مماثل أو أفضل من LIPITOR
عملية التصنيع	تسلسل العملية الإنتاجية واستخدام التجهيزات الموجودة بالمعمل	ممكن لأي جزء وحدة تشغيلية أن تؤثر على الجودة أو الفعالية لذا لابد من تحديد CPPs
المواد الأولية	استخدم أقل عدد ممكن من السواغات اللازمة لعمل مضغوطات مقبولة صيدلانياً، اختيار السواغات حسب الشبيه العالمي،	يتم عادةً اختيار السواغات حسب المشابه العالمي أو حسب الدراسات المرجعية أما اختيار سواغات جديدة يتطلب إجراء دراسات توافق (تحديد المادة

	اختيار الموردين، توافق السواغات مع متطلبات دساتير الأدوية (Ph.Eur -JP -USP)	الفعالة وشوائبها- السواغات وشوائبها- طرق التخرب- الشروط المحتملة لعملية تصنيع المستحضر).
التعبئة والتغليف	علبة من الكرتون تحتوي على النشرة وعلى 1 بليستر (ألمنيوم/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 وتحرض على تخربها. لذا يجب أن يكون مماثل لـ LIPITOR ليحفظ الدواء خلال عمر التخزين ولضمان سلامة الدواء خلال النقل والتخزين والاستخدام.

٤-٤-٣ 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 (٤-٤) سمات الجودة الحرجة CQAs لمضغوطات أتورفاستاتين ديماس 20ملغ

الجدول (٤-٤) سمات الجودة الحرجة لمضغوطات أتورفاستاتين 20ملغ (CQAs)

QTPP	هل هي CQAs ؟	السبب
المظهر	لا	لكن يجب ضبط عملية التلبيس. حالياً لم نعتبرها حرجة ، وهي محددة في إضبارة 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.
الهشاشة	لا	المستحضر ملبس ولا تعتبر الهشاشة حرجة إلا أن إبقائها ضمن الحدود المقبولة يسهل عملية التلبيس.
زمن التفتت	نعم	يؤثر على تحرر الدواء والتوافر الحيوي ويمكن للصيغة أو متغيرات العملية أن تؤثر على

		زمن التفتت.
فحوص الذاتية	لا	لم يتم اعتبارها حرجة في دراستنا على الرغم من تأثيرها على السلامة والفعالية لأنها محققة لمواصفات الدساتير كما أن الصيغة ومتغيرات العملية لا تؤثر على فحوص الذاتية.
المعايرة	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.
الشوائب والتخرب	نعم	يؤثر تخرب المستحضر على السلامة ويمكن للصيغة أو متغيرات العملية أن تساهم في تخرب المستحضر لذا لابد 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.
تجانس المحتوى	نعم	يؤثر عدم التجانس على السلامة والفعالية ويمكن للصيغة أو متغيرات العملية أن تساهم بعدم التجانس لذا لابد من تقييم هذه السمة في مرحلة دراسة الصيغة وعند تطوير العملية.
الانحلالية	نعم	تؤثر على الفعالية (التوافر الحيوي) ويمكن للصيغة أو متغيرات العملية أن تؤثر على الانحلالية. لذا لابد من تقييم هذه السمة في مرحلة دراسة الصيغة والعملية وعند تطوير العملية. يجب أن يكون مرتسم الانحلال مماثل للمشابه العالمي.
الفحوص الميكروبيولوجية	لا	باعتبار المواد الأولية محققة لمتطلبات الدستور وصيغة المستحضر لا تشجع النمو الجرثومي.

٤-٤-٤ تقييم المخاطر للمواد و CPPs المؤثرة على CQAs

٤-٤-٤-١ 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 لسمات المادة الفعالة على CQAs بالاعتماد على خواص المادة الفعالة الجدول (٤-٦). 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 (٤-٥).

الجدول (٤-٥) معيار تقييم درجة الخطر(Schlindwein and Gibson, 2018)	
مرتفع	الخطر غير مقبول ويجب إجراء فحص لتخفيض الخطورة
متوسط	الخطر مقبول ويحتاج إلى فحص لتخفيض الخطورة
منخفض	الخطر مقبول ولا يحتاج إلى فحص حالياً

الجدول (٤-٦) المخاطر المحتملة للمادة الفعالة على CQAs لمضغوطات أتورفاستاتين 20ملغ

CQAs للمستحضر	سمات المادة الفعالة					
	شكل الحالة الصلبة	أبعاد الجزيئات	نسبة الانحلال	شوائب العملية	الثبات الكيميائي	خصائص الانسيابية
المعايرة	منخفض	متوسط	منخفض	منخفض	مرتفع	متوسط
تجانس المحتوى	منخفض	مرتفع	منخفض	منخفض	منخفض	مرتفع
الانحلالية	مرتفع	مرتفع	مرتفع	منخفض	منخفض	منخفض
التخرب	متوسط	منخفض	منخفض	مرتفع	مرتفع	منخفض

ب-السواغات:

يوضح الجدول (٤-٧) الصيغة المقترحة لمضغوطات أتورفاستاتين، (Niazi, 2009). مع ذكر الدور الوظيفي لكل سواغ، (Rowe, Sheskey et al. 2009).

الجدول (٤-٧) 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 ورابط
سللوز دقيق التبلور (أفيسيلPH102)	عامل ممدد و رابط ومفتت بالطور الخارجي
بولي فينيل بيريليدون (بوفيدون K30)	عامل رابط
بولي سوربات 80 (توين 80)	عامل مبلل ويزيد انحلال الأتورفاستاتين
كروس كارميللوز الصوديوم	عامل مفتّت بالطور الداخلي للمضغوطة
شمعات المغنزيوم	مزلق
ماء مقطر	محل
مكونات سائل التلبيس	
اسم المادة	**الدور الوظيفي**
هايبروميللوز	عامل تلبيس
بولي لإيتيلن غليكول (ماكروغول 8000)	عامل ملدن
ثنائي أوكسيد التيتانيوم	عامل معتّم 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(٤-٥). ويفيد هذا التقييم في تقديم ملخص عن سمات

السواغات التي يمكن أن يكون لها تأثير حرج على المسحضر. ويجب أن تؤخذ نسبها بعين الاعتبار في تصميم الصيغة الحالي أو في التطوير المستقبلي للمستحضر، الجدول(٤-٨).

الجدول (٤-٨) نتائج تقييم المخاطر المحتملة لمتغيرات سواغات الصيغة على CQAs لمضغوطات أتورفاستاتين 20ملغ

CQAs للمستحضر	متغيرات الصيغة							
	كربونات الكالسيوم	لاكتوز مونوهيدرات	أفيسيل	بوفيدون K30	توين 80	كروس كارميللوز	شمعات المغنزيوم	مواد التلبيس
المعايرة	متوسط	متوسط	متوسط	منخفض	منخفض	منخفض	منخفض	منخفض
تجانس المحتوى	متوسط	متوسط	مرتفع	منخفض	منخفض	منخفض	منخفض	منخفض
الانحلالية	مرتفع	متوسط	متوسط	مرتفع	مرتفع	مرتفع	مرتفع	منخفض
التخرب	منخفض	منخفض	منخفض	منخفض	منخفض	منخفض	منخفض	منخفض

٤-٤-٤-٢ تحديد CPPs المؤثرة على CQAs وتقييم المخاطر

يتم تصنيع مضغوطات أتورفاستاتين كالسيوم بآلية التحثير الرطب، (Niazi, 2009). وفق تسلسل الخطوات التالي، الشكل (٤-٢):

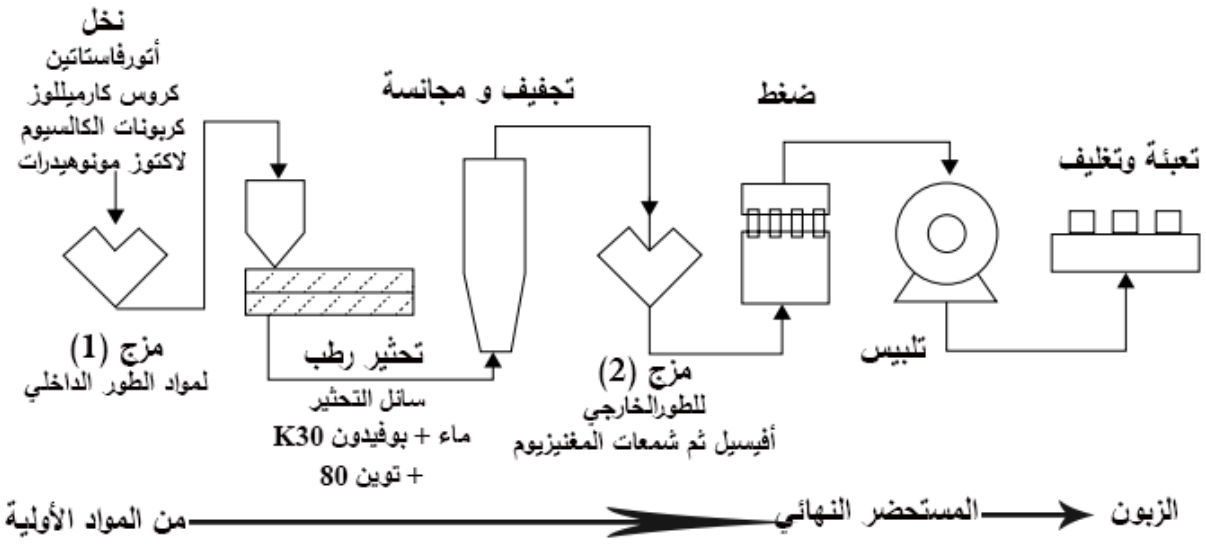
- ينخل كل من أتورفاستاتين الكالسيوم ثلاثي الهيدرات وكروس كارميللوز وكربونات الكالسيوم ولاكتوز مونوهيدرات
- تمزج مدة كافية حتى تمام التجانس.
- يحلّ بوفيدونK30 وتوين 80 في الماء المقطر مع التحريك حتى رواق المحلول (سائل التحثير)
- يحثر مزيج المساحيق السابق بسائل التحثير.
- تجفف الحثيرات حتى الحصول على LOD 2% وتطحن وتجانس أبعادها.

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

– يضغط المزيج بالقياس المطلوب.

– التلبيس: تُذاب كمية هايبروميللوز في كمية من الكحول وتُترك في الوعاء لليوم التالي. تُضاف للمحلول الناتج: ماكروغول، ثنائي أوكسيد التيتانيوم، التالك. يُخلط الناتج ويرذ سائل التلبيس.

– التعبئة والتغليف.



الشكل (٤–٢) وحدات التشغيل لعملية تصنيع مضغوطات الأتورفاستاتين(عمل الباحثة)

يوضح الشكل (٤–٢) 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 (٤–٩)

الجدول (٤–٩) الخطورة المحتملة لكل وحدة تشغيلية على CQAs لمضغوطات أتورفاستاتين 20ملغ

CQAs للمستحضر	الوحدات التشغيلية						
	نخل	مزج (1)	تحثير الرطب	تجفيف	مزج (2)	ضغط	تلبيس
المظهر	منخفض	منخفض	منخفض	منخفض	منخفض	متوسط	مرتفع
المعايرة	منخفض	متوسط	منخفض	منخفض	منخفض	مرتفع	منخفض

التخرب والشوائب	منخفض	منخفض	متوسط	متوسط	منخفض	منخفض	مرتفع
تجانس المحتوى	منخفض	مرتفع	مرتفع	منخفض	متوسط	مرتفع	منخفض
الانحلالية	مرتفع	منخفض	مرتفع	منخفض	منخفض	متوسط	متوسط
التفتت	مرتفع	منخفض	مرتفع	منخفض	منخفض	متوسط	متوسط
القساوة	منخفض	منخفض	متوسط	منخفض	منخفض	متوسط	منخفض
محتوى الماء	منخفض	منخفض	منخفض	مرتفع	منخفض	منخفض	منخفض

يوضح الجدول (٤-٩)، 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 حراجة وتحتاج إلى مراقبة والتي يجب أن تكون جزءًا من استراتيجية التحكم النهائية.

اعتمدنا في دراستنا على تحليل الـ PFMEA جدول(٤-١١) لتوفير ملخص استباقي ولتقييم درجة حراجة 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 (٤-١٠).

الجدول (٤-١٠) المقياس المستخدم في PFMEA (Schlindwein and Gibson, 2018)

المقياس(1- 10)	P	S	D
10 - 9	مستمر	مرتفعة جداً	مستحيلة
8 - 6	غالباً	مرتفعة	منخفضة جداً
5 - 3	أحياناً	متوسطة	متوسطة
2 - 1	قليل	منخفضة	دائماً

الجدول (٤-١١) تحليل PFMEA لتحديد أولوية الخطورة المحتملة لكل PPs من الوحدة التشغيلية على CQAs لمضغوطات أتورفاستاتين 20ملغ							
الوحدة التشغيلية	**بارامترات العملية PPs**	**نمط العطل الحرج المحتمل**	**التأثير على CQAs المتعلقة بـ QTPP**	**P**	**S**	**D**	**RPN**
النخل	أبعاد المنخل	تباين أبعاد الجزيئات / أبعاد الجزيئات أكبر من الحد المطلوب	عدم تجانس المحتوى وبالتالي يؤثر على الجودة والفعالية	7	7	4	196
المزج (١)	زمن المزج	زمن مزج غير كافي	عدم تجانس المحتوى (توزع غير متجانس للمادة الفعالة مع السواغات والعامل المفتت) يؤثر على الانحلالية وبالتالي تأثير على الجودة والفعالية	6	8	7	336
	عدد دورات الخلاط	سرعة المزج منخفضة		4	8	7	224
	سعة الخلاط	حجم التحضيرة غير متناسب مع سعة الخلاط)		2	5	7	70
التحثير الرطب	سرعة وزمن العجانة	زيادة السرعة والزمن	يعطي حثيرات كبيرة وقطع متكتلة مما يسبب عدم تجانس المحتوى ويزيد زمن التفتت ويخفض الانحلالية وبالتالي ينخفض التوافر الحيوي والفعالية.	7	10	7	490
	سرعة وزمن القطع	انقاص الزمن والسرعة		7	10	7	490
	زمن التحثير	زيادة زمن التحثير		6	9	7	378
التجفيف	حرارة التجفيف	انخفاض درجة حرارة	زيادة محتوى الماء ويؤثر على المظهر الفيزيائي (التصاق) أي تأثير على الجودة.	7	7	4	196
		زيادة درجة الحرارة	يؤثر على الثبات والتخرب والشوائب أي تأثير على السلامة	6	9	5	270
الطحن والمجانسة	زيادة السرعة	تشكل مساحيق ناعمة	يؤثر على الانسيابية ويسبب عدم تجانس بالمحتوى.	5	6	7	210
	أبعاد منخل المطحنة	زيادة الأبعاد	حثيرات كبيرة وتباين أبعاد الجزيئات وبالتالي عدم تجانس المحتوى وزيادة زمن الانحلالية وتأثر الفعالية	7	7	7	343

الوحدة التشغيلية	PPs	نمط العطل الحرج المحتمل	التأثير على CQAs المتعلقة بـ QTPP	o	s	D	RPN
مزج (2)	سرعة وزمن المزج	زيادة السرعة والزمن	يؤثر على تجانس المحتوى والفعالية	7	7	7	343
الضغط	سرعة دوران آلة الضغط	زيادة / نقص السرعة	تؤدي السرعة غير المضبوطة إلى تباين في الوزن وعدم تجانس المحتوى وتؤثر على مرتسم الانحلال وعلى الجودة والسلامة والفعالية.	6	5	5	150
	قوة الضغط	زيادة قوة الضغط	تسبب تفلع المضغوطة وتزيد القساوة وزمن التفتت ويقل معدل الانحلال وتتأثر الفعالية.	8	7	3	168
		انقاص قوة الضغط	تقل قساوة المضغوطة وتزيد الهشاشية ويتأثر المظهر والجودة	8	6	3	144
	سرعة الملقم	زيادة السرعة	تباين في تعبئة الجرن وتباين في الوزن ويؤثر على القساوة والفعالية.	7	7	3	147
التلبيس	ضغط هواء البخاخات	زيادة / نقصان الضغط	قد يؤدي ارتفاع ضغط الهواء إلى تجفيف الرذاذ بينما يسبب ضغط الهواء الأقل عيوب بالمضغوطة مثل خشونة السطح والالتصاق بسبب تشكيل قطيرات كبيرة (تأثير على الجودة).	8	8	6	384
	معدل الإرذاذ	زيادة معدل الإرذاذ	يسبب عدم كفاية التجفيف والالتواء والالتصاق خشونة السطح وزيادة الوزن (تأثير على الجودة).	80	8	5	320
	درجة حرارة للهواء الداخل	ارتفاع / انخفاض درجة الحرارة	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 الدخل يسبب التصاق المضغوطات وزيادة محتوى الرطوبة من وبالتالي قد تؤثر على ثبات المنتج (تأثير علىٍ السلامة والفعالية).	5	9	6	150

إن الغاية الأساسية من تحليل PFMEA الذي قمنا به في هذه المرحلة هو تحديد مدى حراجة البارامترات الحرجة، التي يجب إدخالها في DoE تمهيداً للمرحلة التالية من هذه المنهجية وهي تحديد فضاء التصميم، الجدول (٤-١٢).

جدول (٤-١٢) نتائج تقييم RPN		
أكبر من 300	حرج	ذات حراجة عالية ويجب ادخالها في DOE ودراسة تأثيراتها المتبادلة مع باقي المتغيرات.
من 125 إلى 300	متوسط	ذات حراجة 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 التتالي. لذلك يتوجب دراستها كمتغيرات ودراسة تأثيراتها المحتملة مع باقي المتغيرات باستخدام DOE للحصول على القيم الأمثلية في فضاء التصميم.

الفصل الخامس: مناقشة النتائج والتوصيات

Chapter (5): Results Discussion & Recommendations

ملخص الفصل:

يستعرض هذا الفصل مناقشة النتائج والتوصيات التي توصل إليها البحث من تطبيق منهجية QbD على مضغوطات أتورفاستاتين 20ملغ لمعمل الديماس.

مخطط الفصل:

٥-١ مناقشة النتائج

٥- ٢ النتائج

٥-٣ التوصيات

٥-١ مناقشة النتائج

٥-١-١ تحديد ملف تعريف المنتج المستهدف TPP

يشكل TPP الأساس ونقطة البداية لالتقاط متطلبات التصميم لمستحضر صيدلاني جديد. جدول(٤-٢) 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 وتخيف 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.

٥-١-٢ تحديد ملف تعريف جودة المنتج المستهدف QTPP

اعتمادنا في دراستنا على LIPITOR® في تحديد QTPP لمضغوطات أتورفاستاتين 20ملغ حسب منهجية QbD، الجدول (٤-٣). وتم تحديد كلٍ من: الشكل الصيدلاني- الجرعة- العيار- تاريخ الصلاحية- مواد التغليف- المعايرة- 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 الإضبارة الفنية للمستحضر، الفقرة (٤-٢-١).

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

٥-١-٣ تحديد سمات الجودة الحرجة CQAs

تشمل CQAs الخصائص التي تعتبر مهمة لأداء المنتج. وتم تصنيف كل من زمن التفتت- المعايرة- 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 (٤-٤):

- زمن التفتت: له خطورة على تحرر الدواء والتوافر الحيوي (فعالية).
- المعايرة: السلامة والفعالية
  - نتائج المعايرة 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(فقرة ٤-٤-٤) وتحديد فضاء التصميم باستخدام DOE (لم يكن من أهداف البحث بسبب ضيق الفترة الزمنية المخصصة للمشروع).

٥-١-٤ تقييم المخاطر للمواد و CPPS المؤثرة على CQAs

٥-١-٤-١ 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(٤-٦):

- 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 (٤-٨):

- إن كلاً من البوفيدون K30 (الرابط في سائل التحثير) وكروس كارميللوز الصودي(المفتت) وشمعات المغنيزيوم(المزلق) لها تأثير كبير علىCQAs للمستحضر المدروس من حيث الانحلالية.
- كما تلعب نسبة السواغات وأبعاد جزيئاتها تأثير على تجانس المحتوى.

لذا:

- يمكن اعتبار كل من البوفيدون K30 و وكروس 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.

٥-١-٤-٢ تقييم المخاطر لـ 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 (٤-٩).

وأظهرت نتائج تحليل PFMEA والتقدير العددي لـ RPN لكل PPs على CQAs وعلاقته بالسلامة والجودة والفعالية، جدول (٤-١١) النتائج التالية:

- يشكل كل من زمن وسرعة المزج بالخلاط – سرعة وزمن المزج بالتحثير– زمن التحثير– أبعاد منخل المطحنة– حراجة كبيرة لإعطائها قيم RPN أكبر 300. لذا يقترح دراسة ادخال هذه المتغيرات في DOE لتحديد النطاقات المجالات المقبولة لـ 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 التلبيس قيم RPN بين 125 و 300، لذا تم اعتبارها بارامترات متوسطة الحراجة 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 حرجة في الدراسة الحالية للمستحضر إلا أنه يجب أخذها بعين الاعتبار عند إجراء أي تحسين أو تغيير.
- بالنسبة للتلبيس: يشكل كل من ضغط هواء البخاخات ومعدل الإرذاذ حراجة مرتفعة لتأثيرها على السلامة والفعالية ولتسجيلها قيم RPN أكبر من 300.

٥-٢ 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 المعايير الموضوعة من قبل وزارة الصحة لترخيص المستحضرات هي معايير عالمية أثبتت كفاءتها وجدارتها في السوق الدوائية المحلية والتصدير.
- إن الاضبارة الفنية المعممة من قبل وزارة الصحة متكاملة من ناحية تغطية جميع متطلبات الجودة والسلامة والفعالية للأدوية من حيث شموليتها لملف التصنيع وملفات التحليل (للمواد الفعالة والسواغات والمستحضر النهائي) واعتماد المشابه العالمي كأساس لترخيص المستحضرات الدوائية، لكنها تركت لمعامل الأدوية حرية اختيار المنهجيات والإجراءات المناسبة لها لتحقيق هذه المتطلبات.
- إن منهجية QbD متوافقة مع متطلبات وزارة الصحة من حيث اعتماد المشابه العالمي الأساس في مقارنة التوافر الحيوي ومرتسم 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 يلبي 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 الـ QbD وتحديد CPPs منذ المراحل الأولى للتصميم يساعد على ضبط مخرجات الوحدات التشغيلة 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 لـ QbD على مضغوطات أتورفاستاتين 20ملغ إلى النتائج التالية:

- يشكل كلٌ من زمن التفتت- المعايرة- الشوائب والتخرب- تجانس المحتوى- الانحلالية، سمات جودة حرجة على مضغوطات أتورفاستاتين 20ملغ.
- إن شكل المادة الصلبة للمادة الفعالة (أتورفاستاتين) له دور كبير بالتأثير على الانحلالية وبالتالي الفعالية، أما أبعاد الجزيئات تؤثر على تجانس المحتوى والانحلالية وبالتالي لها خطورة مرتفعة على السلامة والفعالية.
- تشكل الشوائب خطر مرتفع 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 جرجة 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- حراجة كبيرة لإعطاءه RPN أكبر 300. لذا يقترح دراسة ادخال هذه

المتغيرات في DOE لتحديد النطاقات المجالات المقبولة لـ CPPs وتحديد التأثيرات المتبادلة بينها لضمان بقاء العملية ضمن فضاء التصميم.

- بالنسبة للتلبيس تم اعتبار كل من ضغط هواء البخاخات ومعدل الارذاذ هي بارامترات عملية حرجة ويجب دراسة العلاقة بينها.
  - قد يؤدي ارتفاع ضغط الهواء إلى تجفيف الرذاذ بينما يسبب ضغط الهواء الأقل عيوب بالمضغوطة مثل خشونة السطح والالتصاق بسبب تشكيل قطيرات كبيرة (تأثير على الجودة).
  - ويؤدي ارتفاع درجة حرارة الهواء الداخل إلى جفاف المضغوطة وخشونة سطحها. أما انخفاض درجة حرارة الهواء الدخل يسبب التصاق المضغوطات وزيادة محتوى الرطوبة من وبالتالي قد تؤثر على ثبات المنتج (تأثير علىٍ السلامة والفعالية).

يمكن تلخيص استنتاجات التطبيق العملي بما يلي:

- إن مادة الأتورفاستاتين قابلة للتخرب بشكل كبير، ويمكن لكل من متغيرات العملية وشوائب المادة الأولية أن تزيد من هذا التخرب.
- شكل المادة الصلبة لمادة الأتورفاستاتين له دور كبير بالتأثير على الانحلالية.
- إن كلاً من البوفيدون K30 وكروس كارميللوز الصودي و شمعات المغنيزيوم مواد حرجة في المستحضر المدوروس ويجب إدخالها في DOE.
- ضرورة دراسة التأثيرات المحتملة لكل من سرعة وزمن العجن وسرعة وزمن القطع وزمن التحثير مع باقي المتغيرات باستخدام DOE للحصول على القيم الأمثلية في فضاء التصميم.
- يجب دراسة العلاقة بين كل من من ضغط هواء البخاخات ومعدل الارذاذ باستخدام DOE للحصول على نتائج تلبيس مثالية.

٣-٥ التوصيات

- تحديث الـ 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 CMAs 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.

المراجع

1- Altan, S., J. Bergum, L. Pfahler, E. Senderak, S. Sethuraman and K. E. Vukovinsky, **"Statistical Considerations in Design Space Development",** Pharmaceutical Technology, 2010.

2- 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

3- 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.

4- Dahima, Gupta and Rathore. **"Quality by Design (QbD) Approach for Formulation Development of Hydralazine Hydrochloride Tablets**", Journal of Chemical and Pharmaceutical Research, 2016.

5- 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.

6- 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.

7- FDA- (Food and Drug Administration), **"Guidance for Industry. Process Validation: General Principles and Practices**." Department of Health and Human Services, Rockville, MD, USA, 2011.

8- FDA- (Food and Drug Administration), ***"Guidance for Industry Q10 Pharmaceutical Quality System***", Center for Drug Evaluation and Research (CDER) , Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), ICH 4/2009.

9- FDA- (Food and Drug Administration), ***Guidance for Industry Q9 Quality Risk Management***, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) , Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), ICH 2006.

10- FDA-(Food and Drug Administration), **"Guidance for Industry Q8 (R2) Pharmaceutical Development"**, Center for Drug Evaluation and Research (CDER),Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), ICH 2009.

11- Gandhi, A. and C. Roy , "**Quality by Design (QbD) in Pharmaceutical Industry: Tools, Perspectives and Challenges**." PharmaTutor **,** 2016.

12- Jadhav, J., N. Namdeogirawale and R. Chaudhari , "**Quality by Design (QBD) approach used in development of pharmaceuticals**." Int J Pure Appl Biosci, 2014.

13- Jain, S. , "**Quality by design (QBD): a comprehensive understanding of implementation and challenges in pharmaceuticals development**." Int. J. Pharm. Pharm, 2014.

14- Juran, J. M , "**Juran on quality by design: the new steps for planning quality into goods and services**" , Simon and Schuster, 1992.

15- 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.

16- Lawrence, X. Y. and M. Kopcha , **"The future of pharmaceutical quality and the path to get there."** International journal of pharmaceutics , 2017.

17- 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.

18- 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.

19- 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.

20- Nayak, B., P. Elchidana and P. Sahu, "**A quality by design approach for coating process parameter optimization**." Indian Journal of Pharmaceutical Sciences, 2017.

21- Niazi, S. K. , "**Handbook of pharmaceutical manufacturing formulations**", CRC press, 2009.

22- 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.

23- **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

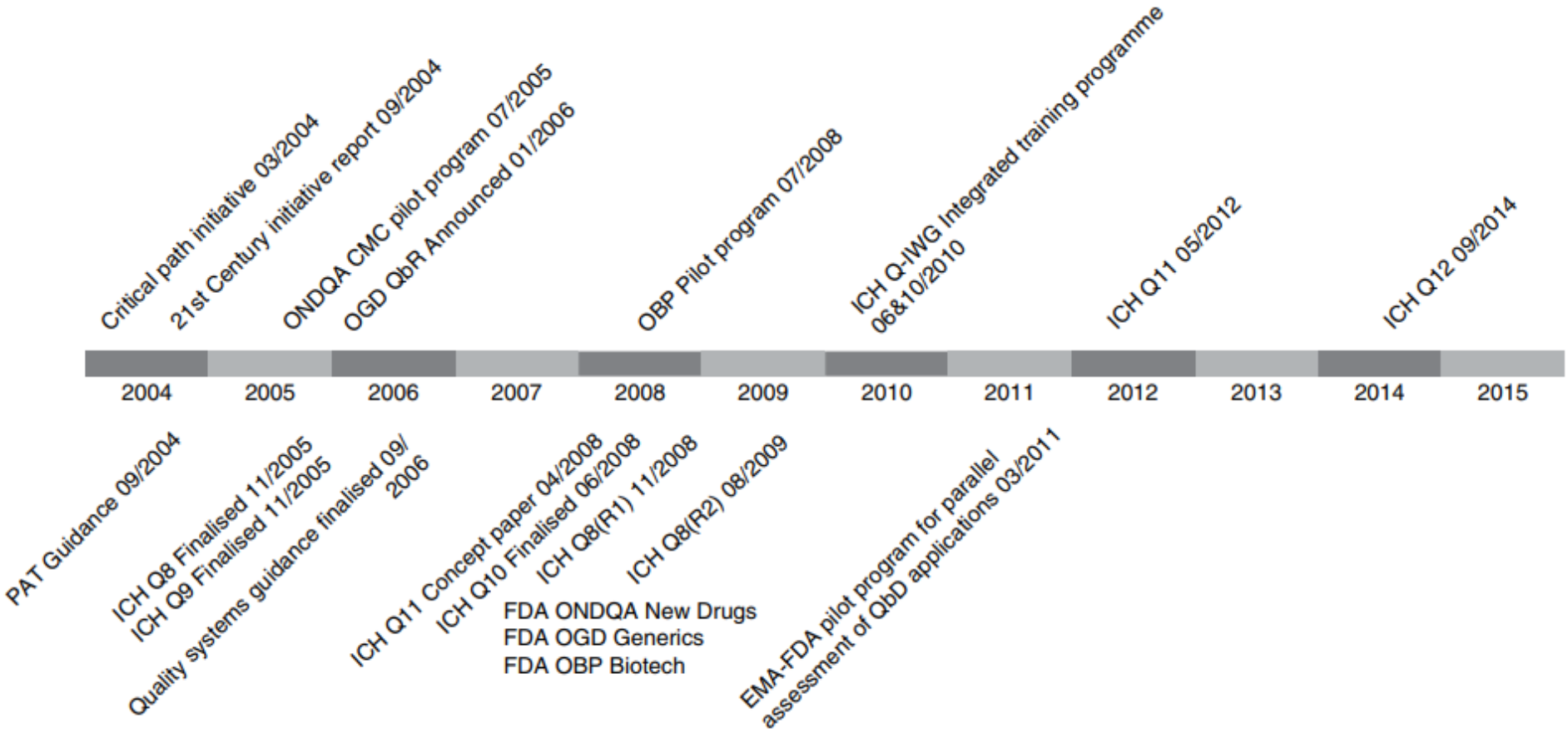
24- Rowe, R. C., P. Sheskey and M. Quinn , "**Handbook of pharmaceutical excipients**" , Libros Digitales-Pharmaceutical Press, 2009.

25- Schlindwein, W. S. and M. Gibson , "**Pharmaceutical quality by design: a practical approach"** , John Wiley & Sons, 2018.

26- 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

27- Woodcock, J, "**The concept of pharmaceutical quality**." Am Pharm Rev , 2004.

ملحق (١): المخطط الزمني لـ ICH QbD



ملحق (٢): طلب تصنيع مستحضر صيدلاني جديد

الجمهورية العربية السورية
وزارة الصحة

طلب تصنيع مستحضر صيدلاني جديد

رقم الطلب: تاريخ استلام الطلب:

١ –المعمل الدوائي:	
٢ –المدير الفني:	
٣ –المستحضر:	
٤ –الزمرة الدوائية حسب لائحة الأدوية الوطنية	
٥ –الشكل الصيدلاني:	
٦ –التركيب الكيميائي والعيار: –المادة الفعالة: –السواغات وتراكيزها:	–
٧ –التعبئة:	
٨ –المشابه العالمي:	
٩ –الشركة المصنّعة للمشابه العالمي:	
١٠ –اسم المرجع العلمي ورقم الصفحة	
١١ –خط الانتاج :	جديد/قديم
١٢ –ملاحظات:	

*المرفقات :

–نسخة حديثة عن ترخيص المعمل متضمناً كافة الخطوط الإنتاجية المرخص بها.

–نسخة عن الموافقة المبدئية للخط الذي سيتم تصنيع المستحضر عليه.

–صورة صفحة ورودها في لائحة الأدوية الوطنية.

–نسخة عن قرار إضافة المادة للائحة الأدوية الوطنية إذا كانت المادة أضيفت مؤخراً للائحة (أو تذكر عبارة مادة جديدة مقابل البند ٤)